

ORIGINALES

Radioquimioterapia en el carcinoma localmente avanzado de cérvix

M.C. Fernández-Fernández^a, J.C. Fernández-Fernández^b, M.J. Jiménez-Torres^a y J.A. Vargas^c

^aServicio de Oncología Radioterápica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

^bProfesor Titular de la Universidad de Sevilla. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

^cServicio de Oncología Ginecológica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to evaluate the role of concurrent cisplatin (CDDP) plus standard radiotherapy (RT) in the treatment of locally advanced cervical cancer.

Methods: Between 2000 and 2003, 68 patients with histologically confirmed locally advanced carcinoma of the cervix received radiotherapy (external-beam radiotherapy and brachytherapy) plus weekly cisplatin chemotherapy (40 mg/m²).

Results: All patients were available for analysis. The mean follow-up period was 40 months. Fifty-six patients had squamous cancer and 12 had adenocarcinoma. Tumoral stages were: bulky stage IB in 16 patients, stage IIB in 12, stage IIIA in 20 and stage IIIB in 20. The most frequent type of toxicity was gastrointestinal in 24 patients. Of 52 patients who underwent total hysterectomy with bilateral annexectomy, no tumor was found in the surgical specimen in 57%. The 3-year survival rate (Kaplan-Meier) was 75%.

Conclusion: This study shows that local control and survival with concurrent radical RT plus weekly CDDP chemotherapy at a weekly dose 40 mg/m² has beneficial effects in the treatment of these tumors.

medad es bimodal, con un pico de edad a los 35-39 años y otro entre los 60 y los 64 años. La epidemiología y la biología molecular del cáncer cervical son bien conocidas. El virus del papiloma humano (HPV) se ha establecido como causa del tumor, y su prevalencia es del 99,7% en los tumores del cuello uterino³.

Desde que se realizan pruebas de cribado del carcinoma de cérvix, su incidencia ha disminuido⁴. La introducción del test de Papanicolaou ha hecho disminuir sustancialmente la mortalidad de dicha enfermedad (más del 70% desde 1940), sobre todo en los países desarrollados⁵. Las mujeres que no han sido diagnosticadas por pruebas de cribado presentan frecuentemente al diagnóstico una enfermedad en estadio avanzado¹.

El pronóstico de la enfermedad depende del estadio al diagnóstico⁵. Las pruebas de cribado detectan las lesiones precancerosas (neoplasias intraepiteliales) y carcinomas *in situ*. Estas lesiones son tratadas por conización, criocirugía o electrocoagulación. Los estadios precoces (estadios IA, IB, IIA) pueden tratarse con histerectomía total con o sin radioterapia, y los estadios avanzados (IIIB o IV) suelen tratarse con radioterapia o con una combinación de radioterapia y quimioterapia⁶.

MÉTODOS

Desde 2000 hemos tratado a 68 pacientes diagnosticadas de carcinoma de cuello uterino localmente avanzado y tratadas con radioquimioterapia.

Criterios de inclusión

1. Pacientes en un estadio general según la ecografía ≤ 2 .
2. Con confirmación histológica de carcinoma de cuello uterino.
3. Estadios localmente avanzados.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es, en las mujeres, el mayor problema de salud a escala mundial y el segundo en incidencia y mortalidad tras el cáncer de mama¹. Es la primera causa de muerte en mujeres jóvenes en todos los países². La distribución de la enfer-

Aceptado para su publicación el 6 de septiembre de 2005.

TABLA I. Características de los pacientes

Pacientes	68
Edad media	53 años
Tiempo medio de diagnóstico	7,9 meses
Histología	
Epidermoides	56
Adenocarcinomas	12

4. Con cifras hematológicas:

- Hemoglobina > 10.
- Leucocitos > 3.000.
- Plaquetas > 100.000.

5. Función renal y hepática dentro de la normalidad.

6. Consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Quimioterapia sistémica previa.
2. Irradiación abdominopélvica previa.
3. Sin otra enfermedad maligna, excepto carcinoma escamoso de piel.
4. Embarazo o lactancia.
5. Condición social o psicológica que haga inadecuada a la paciente para el seguimiento del estudio.
6. Enfermedad concomitante grave.
7. Enfermedad metastásica a distancia.

La edad media de las pacientes fue de 53 años, con un rango entre 26 y 75 años, (tabla I). El síntoma más frecuente con que se inició la enfermedad fue la metrorragia en 50 pacientes (73%) (fig. 1), y el tiempo medio del diagnóstico fue de 7,9 meses. El diagnóstico consistió en una exploración ginecológica con citología, biopsia, tomografía computarizada o resonancia magnética, analítica general con marcadores tumorales, rectoscopia y urografía intravenosa. En 56 casos la anatomía patológica fue de carcinoma epidermoide, y en 12 casos, de adenocarcinoma. En cuanto a la diferenciación, el tumor fue pobremente diferenciado en 30 casos, moderadamente diferenciado en 12 y bien diferenciado en 8 (fig. 2). Los estadios tumorales fueron: 16 pacientes en estadio IB *bulky*, 12 en estadio IIB, 20 en estadio IIIA y 20 en estadio IIIB (fig. 3).

El tratamiento consistió en radioterapia en un acelerador lineal de electrones, con dosis de 44 Gy en la pelvis y 10 Gy en los parametrios en las pacientes que los tenían afectados; además recibieron simultáneamente cisplatino semanal, 40 mg/m² durante 6 semanas. Tras dicho tratamiento, todas las pacientes fueron valoradas quirúrgicamente; 52 fueron intervenidas, realizándoles una histerectomía con doble anexecto-

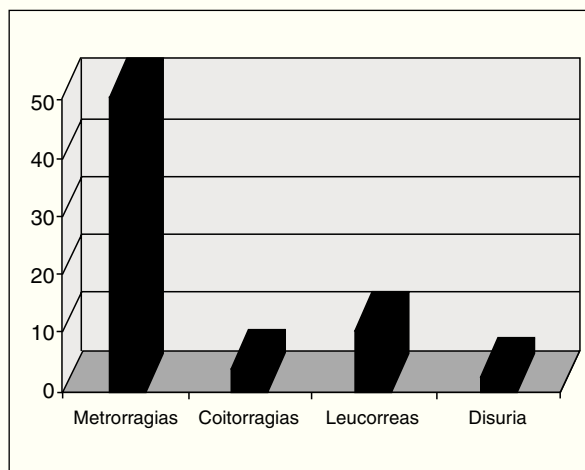


Fig. 1. Clínica.

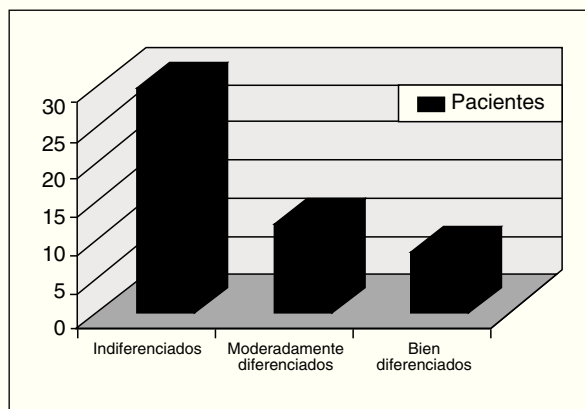


Fig. 2. Diferenciación.

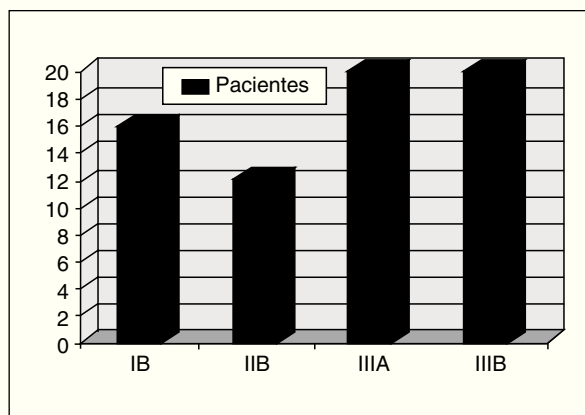


Fig. 3. Estadios.

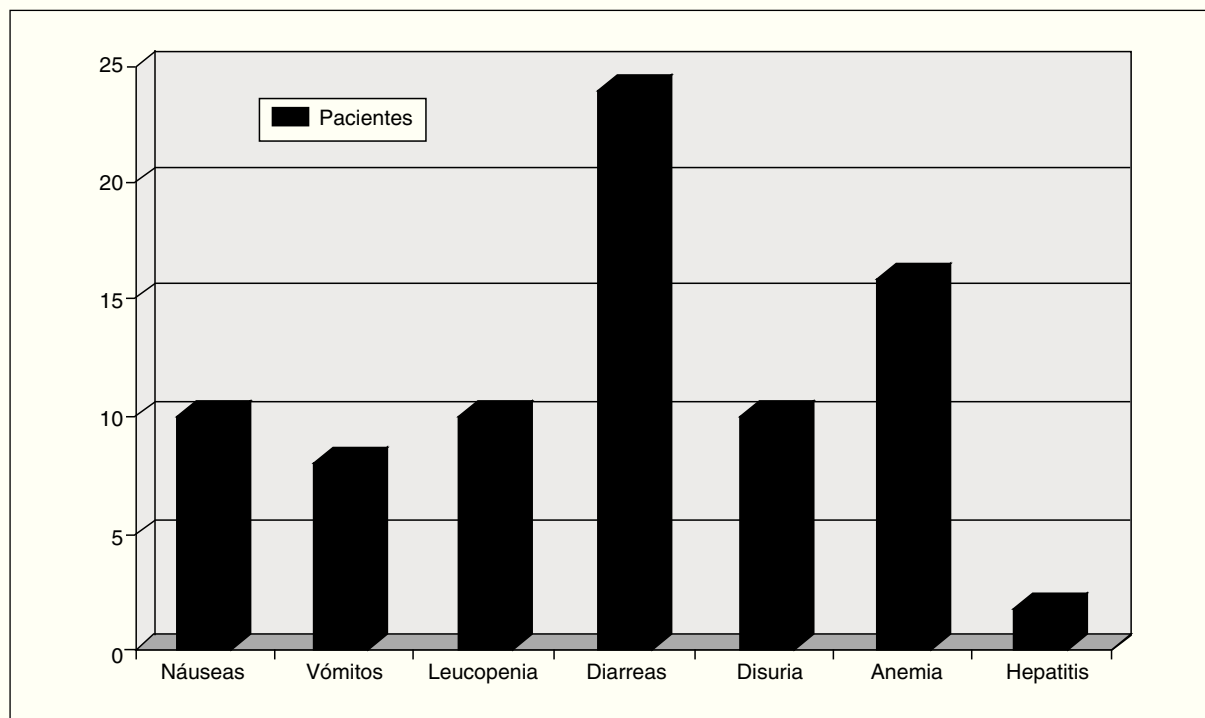


Fig. 4. Efectos secundarios.

mía, y en 30 de ellas no se encontró tumor en las piezas quirúrgicas (57%). Las 68 pacientes fueron tratadas con braquiterapia, recibiendo una dosis media de 25 Gy, con un rango entre 23 y 35 Gy.

En la actualidad han fallecido 12 pacientes: 10 con enfermedad local y 2 con enfermedad a distancia. Los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea (24 pacientes), anemia (16), náuseas, leucopenia y disuria (10) y vómitos (8) (fig. 4). La supervivencia según el método de Kaplan-Meier fue del 84,7% a los 12 meses y del 75% a los 24 y 36 meses.

DISCUSIÓN

La radioterapia convencional (radioterapia externa y braquiterapia) ha sido el tratamiento estándar de los carcinomas localmente avanzados de cérvix, aunque no ha mejorado el control local ni las metástasis a distancia en pacientes que han recibido dicho tratamiento⁷⁻⁹. En el 35 al 90% de los casos la radioterapia falla en el control de los estadios localmente avanzados de los cánceres de cuello uterino^{10,11}.

Se han probado diferentes técnicas para mejorar el control local de estas pacientes, incluyendo el oxígeno hiperbárico, la hipertermia y la terapia con partículas pesadas, pero todas han fallado¹²⁻¹⁴.

El uso de quimioterapia en estos pacientes ha abierto una nueva vía en el tratamiento del carcinoma localmente avanzado de cérvix. La combinación de radioterapia y quimioterapia puede erradicar las micrometástasis sistémicas que no es capaz de erradicar la radioterapia. El cisplatino, administrado junto con la irradiación, inhibe la reparación de las lesiones subletales debidas a la radioterapia¹⁵.

Los resultados de los mayores estudios realizados con radioquimioterapia en mujeres con carcinoma localmente avanzado de cuello uterino se muestran en la tabla II. Tres estudios comparan el uso de radioterapia como único tratamiento con el empleo de radioterapia más cisplatino¹⁶⁻¹⁸. La proporción de recidivas locales y metástasis a distancia es significativamente mayor en los grupos tratados con radioterapia, y la supervivencia global y la libre de enfermedad son significativamente mejores en el grupo donde se asocian radioterapia y cisplatino. Witney et al¹⁹ compararon la radioterapia más hidroxiurea con la asociación de radioterapia más cisplatino y 5-fluorouracilo. La supervivencia global y la libre de enfermedad son mejores en el grupo del cisplatino y 5-fluorouracilo. Las complicaciones fueron graves en ambos grupos, y la leucopenia fue la más frecuente en el grupo que usó hidroxiurea. Sin embargo, el estudio GOG 120²⁰ estableció al cisplatino como único

Tabla II. Estudios de radioquimioterapia en el cáncer de cuello uterino

ESTUDIO	REFERENCIA	N	ESTADIO	TRATAMIENTO	SUPERVIVENCIA GLOBAL (%) A LOS 3 AÑOS
GOG 123	Keys et al20	369	IB BULKY	CDDP	83
RTOG 9001	Morris et al22	386	IIB-IVA	CDDP + 5-FU	74
SWOG 8797	Peteres et al22	243	IA2-IIA	CDDP + 5-FU	75
GOG 85	Whitney et al23	368	IIB-IVA	CDDP + 5-FU	63
GOG 120	Rose et al19	526	IIB-IVA	CDDP + 5-FU	87
				H-urea	77
				CDDP	67
				CDDP + 5-FU + H- urea	57
				H-urea	65
					65
					47

agente de elección en el tratamiento del carcinoma localmente avanzado de cérvix. Este estudio aleatorizado comparaba 3 regímenes de quimioterapia en combinación con radioterapia: cisplatino, cisplatino/5-fluorouracilo/hidroxiurea, e hidroxiurea. En los 2 grupos que recibieron cisplatino se observó una mejor supervivencia libre de enfermedad ($p > 0,001$). La adición del 5-fluorouracilo no aumentaba la supervivencia pero sí las complicaciones, y la incidencia de leucopenia de grados 3 y 4 fue del doble en el grupo cisplatino/5-fluorouracilo/hidroxiurea que en los otros 2 grupos ($p > 0,001$).

Pearcey et al²¹ han realizado un estudio en el que comparan el tratamiento con cisplatino a una dosis semanal de 40 mg/m² con radioterapia frente a radioterapia como único tratamiento en pacientes con carcinoma de cuello uterino en estadios localmente avanzados. En este estudio se trató a 253 pacientes en estadio desde IB (< 5 cm) a IVA (carcinomas epidermoides). Las diferencias en la supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años no fueron estadísticamente significativas en ambos grupos, y fue algo mejor en el grupo radioquimioterápico a los 3 años (69% frente al 66%) y a los 5 años (62% frente al 58%). La mayor diferencia de este estudio respecto a los 5 anteriores fue que la anemia fue más frecuente en el grupo tratado con cisplatino. La imposibilidad de corregir las cifras de hemoglobina puede disminuir la supervivencia entre un 8 y un 10%²².

Se podría preguntar si el efecto mielosupresivo de la hidroxiurea pudo empeorar los resultados en los estudios GOG 85 y GOG 120 en el brazo en el que se administró este medicamento e incrementar falsamente el efecto del cisplatino. Este efecto adverso se ha demostrado que es falso en un trabajo aleatorizado que compara la hidroxiurea y los misonidazoles y en el que se demostró un incremento de la supervivencia con hidroxiurea²³. También se ha hablado, en el estudio RTOG 9001, del uso del tratamiento de cadenas paraaórticas, que puede aumentar el efecto de mielosupresión. Sin embargo, hay estudios en los que se ha

demostrado un aumento de la supervivencia del 22% cuando se trata la pelvis más las cadenas paraaórticas, en comparación de cuando sólo se irradia la pelvis²⁴.

El topotecán ha sido evaluado en distintos estudios de fase II en el carcinoma avanzado de cérvix y puede ser una alternativa al cisplatino. La combinación con otros quimioterápicos mejora la supervivencia global en comparación con el uso del topotecán como único quimioterápico²⁵. En la actualidad se está efectuando un estudio de fase III en el que se compara cisplatino más topotecán con cisplatino solo en el tratamiento del carcinoma avanzado y recidivante de cuello uterino. La combinación del topotecán con la radioterapia es otra arma que se está empezando a valorar, aunque sólo existen estudios en fase I²⁶.

Otros fármacos que se están estudiando son el carboplatino, el oxiplatino y la mitomicina C, entre otros muchos²⁷⁻²⁹.

En resumen, los 6 trabajos aumentan el control local, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad cuando se usa la radiación con cisplatino^{18-21,24}. Aunque el estudio NCIC (National Clinical Institute of Canada) no demuestra diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, todos los demás estudios muestran mejores resultados en el brazo con el cisplatino²⁰. Por ello, puede concluirse que, ante todos estos resultados y nuestra propia experiencia, el uso del tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia con cisplatino tiene un balance positivo en este tipo de enfermedad, ya que mejora el control local y las metástasis a distancia.

RESUMEN

Introducción: Este estudio evalúa el tratamiento del carcinoma localmente avanzado de cérvix con radioterapia radical y cisplatino semanal, 40 mg/m², administrados conjuntamente.

Métodos: Entre 2000 y 2003, 68 pacientes con carcinoma localmente avanzado de cérvix histológicamente confirmado recibieron radioterapia externa y braquiterapia con cisplatino semanal a una dosis de 40 mg/m².

Resultados: Todas las pacientes fueron válidas para el tratamiento. La media de seguimiento fue de 40 meses. Un total de 56 pacientes presentaban carcinomas epidermoides, y 12, adenocarcinomas. Los estadios tumorales fueron: 16 pacientes en estadio IB bulky, 12 en estadio IIB, 20 en estadio IIIA y 20 en estadio IIIB. La toxicidad más frecuente fue la gastrointestinal (24 pacientes). Un total de 52 pacientes fueron intervenidas con histerectomía total y doble anexectomía, y en el 57% de los casos no se encontró tumor en la pieza quirúrgica. La supervivencia (Kaplan-Meier) fue del 75% a los 3 años.

Conclusión: Este estudio demuestra que el control local y la supervivencia con radioterapia radical conjuntamente con cisplatino a una dosis semanal de 40 mg/m² es un importante factor con un balance positivo en estos tipos de tumores.

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM. Global cancer statistics in year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2:533-43.
- WHO statistics [consultado 12/08/2003]. Disponible en: www3.who.int/whosis/menu.cfm
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ. The casual relationship between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:241-2.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:1-3.
- Louvhivouri K. Effect of a mass-screening program on the risk of cervical cancer. *Cancer Detect Prev.* 1991;15:471-5.
- Cannistra Sa, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med.* 1996;334:1030-8.
- Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al. Radiation therapy alone in the treatment of uterine cervix: I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer.* 1973;51:1393-402.
- Kottmeier HL. Presentation of therapeutic results in carcinoma of the female pelvis: experience of the annual reports on the results of the treatment in carcinoma of the uterus, vagina and ovary. *Gynecol Oncol.* 1976;4:13-9.
- Petterson F, Bjorkholm E. Staging and reporting of cervical carcinoma. *Sem Oncol.* 1982;9:287-98.
- Jampolis S, Andras EJ, Fletcher GH. Analysis of site and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of intact uterine cervix. *Radiology.* 1975;115:681-5.
- Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hans GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 Patterns of Care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:667-76.
- Brady LW, Plenk HP, Hanley JA, et al. Hyperbaric oxygen therapy for carcinoma of the cervix Stage IIB, IIIB, and IVA: Results of randomized study by the ROTG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7:287-98.
- Hornback NB, Shube RE, et al. Advanced stage 3B cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol Oncol.* 1986;23:160-7.
- Maor MH, Gillespie BW, Peters LJ, et al. Neutron therapy in cervical carcinoma. Results of a phase III RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14:885-9.
- Vokes EE, Weischelbaum RR. Concomitant chemotherapy: rational and clinical experience in patients with solid tumours. *J Clin Oncol.* 1999;8:911-34.
- Keys Hm, Bundy BN, Stehman FB, Muderpach LI, Chafe WE, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340:1198-200.
- Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph node in stage IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas: Ten-year treatment results of Rtog 79-20. *JAMA.* 1995;274:387-93.
- Peters Wa, Liu PY, Barrett RJ III, Stock RJ, Monk BJ, et al. 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;18:1606-13.
- Witney CW, Sause W, Bundy BM, Malfetano JH, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjuvant to radiation therapy in stage IIIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1999;17:1339-48.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based chemoradiation improves progression free and overall survival in advanced cervical cancer results of a randomized Gynecologic Oncology Group Study. *N Engl J Med.* 1999;340:1144-53.
- Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2002;20:966-72.
- Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1999;86:1528-36.
- Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: Long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 1993;11:1523-8.
- Morris M, Eifel P, Lu J, Grigsby PW, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1137-43.
- Fiorica J, Holloway R, Ndubisi B, Orr J, et al. Phase II trial of topotecan and cisplatin in persistent or recurrent squamous and nosquamous carcinomas of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2002;85:89-95.
- Dunton CJ, King SA, Neufeld J, Tolosa J, Pérez G, Avila A, et al. Phase I study of topotecan and radiation therapy in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2002;85:185-7.
- Vicharn L, Imjai C, Supatra S, Prasert L, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:1226-32.
- Robert V, Wendel R, James B, Michael H. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer. 2003;89: 499-503.
- Paula M, John AB, Judith W, et al. Phase II evaluation of oxoplatin in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. 2003;90:177-80.