

64 P. Acién
A. Barbal
F.J. Quereda
R.M. Bermejo
M. Roca
M. Acién
S.M. Eleno

Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario de San Juan.
Departamento/División Ginecología. Facultad de Medicina.
Universidad Miguel Hernández. Campus de San Juan.
Alicante. España.

Correspondencia:

Dr. P. Acién.
Departamento de Ginecología. Campus de San Juan.
Apdo. de Correos 18. 03550 San Juan. Alicante. España.
Correo electrónico: acien@umh.es; paciena@meditex.es

Fecha de recepción: 3/4/02
Aceptado para su publicación: 26/11/02

Cirugía radical en el carcinoma cervical en estadio IIB o inferior. Estadificación clínica frente a quirurgicopatológica

Radical surgery in cervical carcinoma stage IIB or less. Clinical versus surgical-pathological staging

P. Acién, A. Barbal, F.J. Quereda, R.M. Bermejo, M. Roca, M. Acién, S.M. Eleno. Cirugía radical en el carcinoma cervical en estadio IIB o inferior. Estadificación clínica frente a quirurgicopatológica.

RESUMEN

Objetivos: Correlacionar los estadios clínico y quirurgicopatológico del cáncer cervical y analizar los resultados terapéuticos tras haber realizado cirugía radical de Wertheim-Meigs en la mayoría de los mismos con estadio IIB o inferior.

Sujetos y métodos: Análisis retrospectivo de 115 pacientes diagnosticadas de carcinoma cervical en estadio IIB o inferior entre los años 1984 y 1999; fueron operados 100 casos y se realizó cirugía radical en el 65% de los cánceres en estadio IIB; asimismo, 58 de los casos operados recibieron radioterapia; las otras 15 pacientes no operadas se trataron con radioterapia sola.

Resultados: El 21% de los casos en estadio clínico IA-IB se hallaba en realidad en un estadio quirurgicopatológico más elevado, mientras que

entre aquellas pacientes operadas con un estadio clínico IIB, el 48% se encontraba realmente en un estadio más bajo. Las tasas de supervivencia actuarial a 5 años en los 100 casos operados fueron del 100% para el estadio IA, el 88% para el IB, el 100% para el IIA y el 59,4% para el IIB; a los 10 años fueron del 100, el 88, el 100 y el 52%, respectivamente. En los casos de estadio IIB no operados, las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 71,7 y a los 10 años del 40%. No hubo diferencias en lo que respecta a la supervivencia o recurrencias entre las pacientes en estadio IB/IIA a las que se practicó cirugía radical con o sin radioterapia posterior. Tampoco hubo diferencias en las tasas referidas al comparar la presencia o no de ganglios positivos. Sin embargo, en el estadio posquirúrgico IIB, la supervivencia a los 5 años fue del 80% si los ganglios linfáticos fueron negativos, frente al 17,8% si éstos eran positivos para cáncer.

Conclusiones: En primer lugar, en condiciones apropiadas, mediante la cirugía radical de Wertheim-Meigs se obtienen buenos resultados de supervivencia (más del 90%) en los estadios IB-IIA, que se mantienen tras la radioterapia adicional para aquellos casos con factores pronósticos adversos. En segundo lugar, la comparación entre cirugía y radioterapia no puede establecerse en el estadio clínico IIB puesto que entre los casos operados, el 47% se encontraba realmente en un estadio más bajo. Por último, en el estadio quirurgicopatológico IIB, si los ganglios linfáticos son negativos, la supervivencia es buena (80%) y las tasas de recurrencia, bajas. Por tanto, estos casos también podrían beneficiarse de la cirugía radical.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de cérvix. Tratamiento. Cirugía radical. Radioterapia. Wertheim-Meigs. Estadificación.

SUMMARY

Objectives: To correlate the clinical and surgical-pathological stages and to analyze the therapeutic results and survival rates after Wertheim-Meigs radical surgery in patients diagnosed with invasive cervical carcinoma at stage IIB or lower.

Subjects and methods: Retrospective analysis of 115 patients diagnosed with cervical carcinoma stage IIB or less between 1984 and 1999. One hundred patients underwent surgery. Radical surgery was performed in 65% of the carcinomas at stage IIB. Fifty-eight patients who underwent surgery also received radiotherapy. The remaining 15 patients did not undergo surgery and were treated with radiotherapy alone.

Results: Twenty-one percent of patients with tumors at clinical stages IA-IB turned out to be at a higher surgical-pathological stage, while among patients who underwent surgery at clinical stage IIB, 48% were actually at a lower stage. The 5-year actuarial survival rates in the 100 surgical patients were 100% for stage IA, 88% for IB, 100% for IIA and 59.4% for IIB; at 10 years they were 100%,

88%, 100% and 52%, respectively. In patients with carcinomas at stage IIB who did not undergo surgery, the 5-year survival rate was 71.7% and was 40% at 10 years. No differences were found in survival or recurrence among the patients at stages IB/IIA who had undergone Wertheim-Meigs surgery either with or without subsequent radiotherapy. No differences were found in survival or recurrence when patients with negative nodes were compared with those with positive nodes. Nevertheless, in post-surgical stage IIB, survival at 5 years was 80% if the lymph nodes were negative compared with 17.8% if the nodes were cancer-positive.

Conclusions: 1) In appropriate conditions, Wertheim-Meigs radical surgery presents good survival (>90%) at stages IB/IIA, and these good results are maintained after additional radiotherapy in patients with adverse prognostic factors. 2) Comparison between surgery and radiotherapy cannot be established at clinical stage IIB, since among patients who underwent surgery, 47% were actually at a lower stage. 3) In surgical-pathological stage IIB, if lymph nodes were negative, survival was good (80%) and recurrence rates were low. Therefore, these patients could also benefit from radical surgery.

KEY WORDS

Cervical carcinoma. Treatment. Radical surgery. Radiotherapy. Wertheim-Meigs. Staging.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino representa el 6% de todos los cánceres de la mujer¹, aunque recientemente la tasa de muertes ha disminuido en los países industrializados a causa de que muchos casos pueden realmente ser detectados de forma temprana mediante pruebas citológicas. Igualmente, la proporción de casos invasores ha disminuido, y estos casos también son diagnosticados en estadios más tempranos y en pacientes más jóvenes. Desde el punto de vista terapéutico, el consenso actual es que la cirugía radical y la radioterapia son tratamientos igualmente efectivos para los estadios IB y IIA de la enfermedad,

66 y que la radioterapia (o la asociación de cisplatino y radioterapia²⁻⁶) es el tratamiento de elección para las pacientes en estadio IIB. Por tanto, en la actualidad la cirugía radical de Wertheim-Meigs está disminuyendo progresivamente, de manera que cada vez se realiza con menos frecuencia, especialmente por los jóvenes ginecólogos, que no obtienen así la experiencia requerida para este tipo de cirugía. Sin embargo, la cirugía radical del carcinoma cervical causa menos complicaciones posteriores y ofrece las posibilidades de una mejor calidad de vida que la radioterapia; además, las pacientes jóvenes podrían beneficiarse de esta cirugía preservando los ovarios. En cualquier caso, la decisión terapéutica debe depender fundamentalmente del tamaño y tipo de tumor, del estadio, de la movilidad de los órganos pélvicos, de los riesgos quirúrgicos que presente la paciente, y de la destreza y experiencia del cirujano y de todo el equipo quirúrgico. Por tanto, aunque en la actualidad se considera que la radioterapia es el tratamiento de elección en el estadio IIB, algunos autores siguen recomendando la cirugía radical en combinación, desde luego, con radioterapia subsiguiente⁷ o la histerectomía de Wertheim tras la radioterapia⁸ o la quimioterapia basada en carboplatino⁹. Pero además, otra preocupación es que la estadificación clínica del cáncer cervical es con frecuencia imprecisa, y por tanto muchos de los casos clasificados como en estadio IIB y tratados con radioterapia se encuentran realmente en estadio IB y podrían haberse beneficiado de la cirugía. Por otro lado, si no hay estadificación quirurgicopatológica o estudio de los ganglios linfáticos, los resultados de la radioterapia sin cirugía, tanto en lo que respecta a recurrencias como a supervivencia, no podrán ser comparados con aquellos obtenidos en los casos operados.

En el presente estudio, tratamos de analizar la correlación entre la estadificación clínica o preoperatoria y la quirurgicopatológica en 100 casos operados de cáncer cervical, así como los resultados terapéuticos (recurrencia y supervivencia a los 10 años) según la estadificación y afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y el tratamiento aplicado.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se han analizado, de forma retrospectiva, los casos clínicos de 100 pacientes con carcinoma cervical

Tabla 1 Estadio clínico y edad de las pacientes estudiadas con carcinoma cervical

Estadio clínico	Nº	Edad media \pm DE	Rango
Casos operados			
IA	20	42,2 \pm 11,7	27-65 años
IB	52	51,9 \pm 12,7	31-78 años
IIA	5	55,6 \pm 16	33-69 años
IIB	23	52,2 \pm 9,2	32-70 años
Casos no operados			
IB-IIA	3	57,3 \pm 15,3	40-69 años
IIB	12	66,2 \pm 12,5	46-87 años

en estadio IA a IIB de la FIGO, operados entre 1984 y 1999 (en el Hospital General de Elche hasta 1992, y en el Hospital Universitario de San Juan desde 1992). En 88 pacientes en estadio clínico IA2 a IIB, se practicó laparohisterectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral (operación de Wertheim-Meigs); en tres se llevó a cabo la operación de Te-Linde (histerectomía con manguito vaginal y disección de los ganglios linfáticos pélvicos), y en las otras nueve se practicó una histerectomía estándar (3 casos habían sido previamente diagnosticados de CIS por simple biopsia, aunque luego se situaron realmente en estadios quirurgicopatológicos IA y IB). Otras 15 pacientes adicionales en estadios clínicos IB a IIB, tratadas en el mismo período sólo con radioterapia, también se han incluido a fin de comparar las tasas de recurrencia y supervivencia entre los casos operados y los no operados. Todas las historias clínicas y registros de estas 115 pacientes con carcinoma cervical en estadio IIB o menor, tratadas durante el período mencionado, e incluidas en este estudio, fueron revisadas y puestas al día mediante llamadas telefónicas, si era preciso, a la paciente o a los parientes cercanos, y en algunos casos en el registro civil, para obtener la fecha y la causa de la muerte.

En la tabla 1 se exponen los 115 casos estudiados distribuidos por estadios clínicos y señalando la edad media y el rango, que naturalmente aumentaron con el estadio. El número medio de embarazos y partos en estas pacientes fue de 4 \pm 2,5 (rango, 0-17) y 3,7 \pm 2,3 (rango, 0-16), respectivamente, siendo 0 en 3 pacientes (2,6%) y más de 5 en 32 (28%). El diagnóstico fue llevado a cabo por el examen clínico y la biopsia en todos los casos, siguiendo el sis-

tema de estadificación de la FIGO^{1,10,11}. Luego se indicó tratamiento quirúrgico para todos los casos en estadio IIB o menor, excepto cuando el examen clínico evidenció movilidad restringida del útero y de los demás órganos pélvicos, o si existía contraindicación anestésica, complicaciones médicas u otras condiciones mórbidas, como la obesidad. En ciertos casos dudosos, la decisión final para operar fue hecha en quirófano en el examen prelaparotómico bajo anestesia. La cirugía se llevó a cabo con preservación de los ovarios y fijación alta paracólica de los mismos en las mujeres menores de 40-45 años para evitar la castración radioterápica, aunque ésta podía ser posteriormente requerida. La técnica quirúrgica para la cirugía radical de Wertheim-Meigs se utilizó tal como la describen Kässer et al¹². Si se observaba alguna hemorragia significativa, se indicó transfusión sanguínea durante la cirugía antes de que las condiciones de la paciente pudiesen empeorar. Se dejaron sistemáticamente redones en las fosas obturatriz y pararectal, y la profilaxis tromboembólica con nadroparina cálcica se comenzó después de la cirugía. Además, se instauró sonda transuretral o drenaje vesical suprapúbico (cystofix) durante 7-8 días. La mayoría de las intervenciones radicales fueron llevadas a cabo por el primer autor (P.A.).

El estadio quirurgicopatológico fue establecido después de la observación intraoperatoria y del estudio histopatológico de las muestras y órganos extirpados, considerando estadio IIB si el cáncer invadía más allá del cérvix afectando al parametrio proximal.

Tras la cirugía, se indicó radioterapia si la vagina, el parametrio o los márgenes quirúrgicos estaban afectados, o si los ganglios linfáticos pélvicos fueron positivos. Esta radioterapia posquirúrgica fue también indicada en adenocarcinomas, carcinomas indiferenciados y lesiones tumorales de más de 4 cm (*bulky carcinoma* o B2). Así, a 58 de los 100 casos operados se les administró después radioterapia complementaria, y naturalmente todos los casos que no fueron operados recibieron radioterapia. En 11 de los casos operados se administró braquiterapia; en 20, cobaltoterapia, y la radioterapia tanto local como externa fueron administradas de forma secuencial a 27 pacientes; se dio primero la radioterapia externa en el 27% de los casos. Entre los casos no operados, la cobaltoterapia se administró en 2 casos y 13 recibieron radioterapia, tanto local como externa; primero se dio la externa en 9 pacientes.

Tabla 2 Correspondencia entre el estadio clínico prequirúrgico y el estadio quirurgicopatológico en los casos operados de cáncer cervical

<i>Estadio clínico de la FIGO</i>	N.º	<i>Estadio quirurgicopatológico</i>					
		IA ₁	IA ₂	IB	IIA	IIB	> IIB
CIS	3	1	1	1	–	–	–
IA ₁	7	7	–	–	–	–	–
IA ₂	10	1	5	4	–	–	–
IB	52	–	3	40	5	3	1
IIA	5	–	–	2	3	–	–
IIB	23	–	–	6	5	10	2
Total	100	9	9	53	13	13	3

Los estadios clínico preoperatorio y quirurgicopatológico fueron correlacionados en los casos operados; asimismo, se analizaron las tasas de supervivencia y las de persistencia de la enfermedad, recaída y muerte, según el estadio clínico y quirúrgico. Se analizaron porcentajes y distribución de frecuencias, así como la comparación de proporciones (test de la χ^2) donde era apropiado, y se usó el test de la t de Student para comparar medias independientes. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$. Se aplicó el método de Kaplan-Meier para analizar las tasas de supervivencia, así como las de persistencias, recurrencias y muerte a los 1, 2, 3, 4, 5 y 10 años, estimando la supervivencia actuarial y calculando las curvas correspondientes por estadios.

RESULTADOS

Se realizó cirugía en el 96,2% de los cánceres cervicales en estadio IIA o inferior, así como en el 66% de los casos en estadio IIB. El 58% de los casos operados recibió también radioterapia, y como se ha indicado anteriormente, otras 15 pacientes (tres en estadio IB/IIA y 12 IIB) fueron tratadas sólo con radioterapia (braquiterapia y cobaltoterapia). En la tabla 2 se exponen los estadios de cánceres cervicales operados según los hallazgos quirúrgicos y el estudio histopatológico, así como la correspondencia entre los estadios pre y posquirúrgicos. Debe destacarse que, además de los 3 casos CIS que luego se consideraron estadios IA₁, IA₂ y IB₁ posquirúrgicamente, también había otros 4 casos del estadio pre-

Tabla 3 Porcentaje de pacientes que murieron por cáncer cervical y tiempo de supervivencia desde la intervención, distribuidos según el estadio clínico, el estadio quirurgicopatológico y la afectación de los ganglios linfáticos

	N.º	Muertes relacionadas N.º (%)	Tiempo de supervivencia (media ± DE)	Rango (años)
Estadio clínico (casos no operados)				
≤ IIA	3	0	—	—
IIB	12	5 (41,6)	3,8 ± 2,1	0,9-6
Estadio clínico (casos operados)				
≤ IIA	77	5 (6,5)	2,6 ± 1,5	1-5,1
IIB	23	9 (39,1) ^b	2 ± 1,8	0,3-6
Estadio quirurgicopatológico				
≤ IIA	84	5 (6)	3,8 ± 1,7	2-6
≥ IIB	16	9 (56,2) ^c	1,3 ± 0,9 ^d	0,3-3,1
Afectación de los ganglios linfáticos				
(-)	77	7 (9,1)	2,6 ± 1,7	0,3-6
(+)	23	7 (30,4) ^a	1,8 ± 1,7	0,6-5,1

Prueba de la χ^2 : ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001. ^dPrueba de la t de Student: p < 0,001.

quirúrgico IA₂ (40%) que luego realmente se situaron en un estadio más alto (IB). En los estadios clínicos IB y IIA, el 8,8% fue luego más bajo, mientras que el 15,8% fue más alto, y el 47,8% de los casos en el estadio clínico IIB, luego demostraron tener un menor estadio quirurgicopatológico. En 3 casos en los que se realizó la cirugía radical de Wertheim-Meigs, el estadio quirurgicopatológico fue superior a IIB. Por tanto, el 20,8% de los cánceres en estadio clínico IA-IB se encontraba realmente en un estadio quirurgicopatológico más alto (3 casos IIB y una paciente estadio IV), mientras que el 47,8% de los cánceres en estadio clínico IIB que fueron operados se hallaban realmente en un estadio más bajo.

De los 100 casos operados, el 85% eran carcinomas epidermoides y el 15% fueron adenocarcinomas, sin diferencias significativas por el estadio (el 24% indiferenciados). No se encontraron ganglios linfáticos pélvicos afectados en el estadio IA, pero sí había ganglios positivos para cáncer en el 21,2% de los estadios quirurgicopatológicos IB/IIA y en el 61,5% de los estadios quirurgicopatológicos IIB, siendo estas diferencias estadísticamente significati-

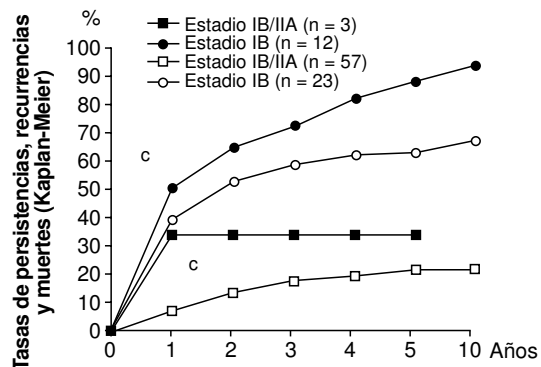
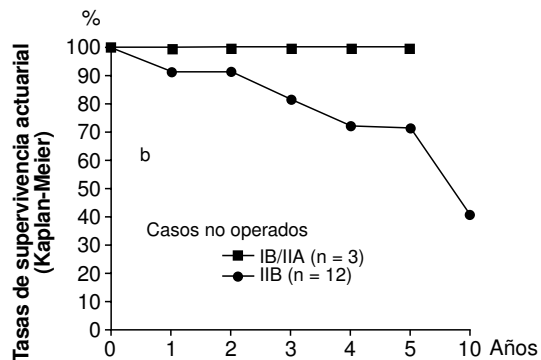
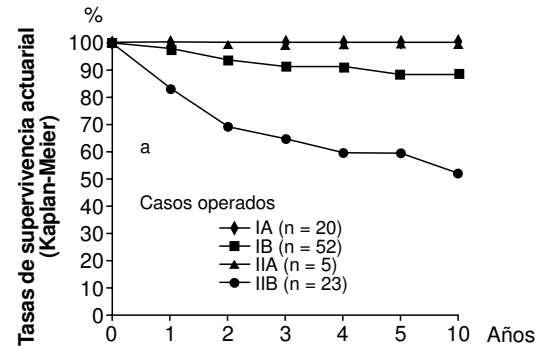


Figura 1. a) Tasas de supervivencia actuarial en las 100 pacientes operadas de cáncer cervical (calculadas según el método de Kaplan-Meier) por año hasta los 5 años y a los 10 años. Se exponen las curvas de supervivencia para cada estadio clínico de la FIGO. El número de casos en cada estadio se indica entre paréntesis; el número de pacientes que estaban libres de enfermedad a los 10 años fue de 4, 13, 1 y 6, respectivamente. b) Tasas de supervivencia actuarial en los casos no operados. No hubo ninguna paciente libre de enfermedad a los 10 años en los estadios IB/IIA, y una en el IIB. c) Proporción de casos con persistencia, recurrencia o muerte en los estadios IB/IIA y IIB, por año hasta los 5 años y a los 10 años, en las pacientes operadas (□/○) y en las no operadas (■/●).

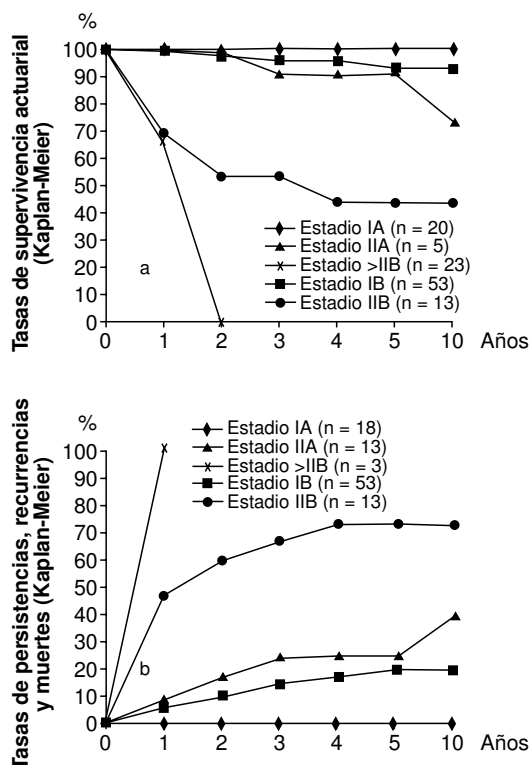


Figura 2. a) Tasa de supervivencia actuarial según el estadio quirurgicopatológico definitivo para las 100 pacientes operadas, calculadas por año hasta los 5 años y a los 10 años; se presentan las curvas de supervivencia para cada estadio posquirúrgico. El número de casos de cada estadio se muestra entre paréntesis, y el número de pacientes que permanecía libre de enfermedad a los 10 años fue de 6, 14, 2, 2 y 0, respectivamente. b) Proporción de casos con persistencia, recurrencia o muerte en las mismas pacientes operadas.

vas ($p < 0,01$). Además, la mitad de los casos en estadio IIB con ganglios linfáticos pélvicos positivos fueron bilaterales (4 de 8). Sin embargo, el análisis con respecto al estadio clínico de la FIGO puso de manifiesto ganglios linfáticos pélvicos positivos en 15 pacientes (19%) con estadio \leq IIA y en 8 pacientes (35%) con estadio IIB ($p = NS$).

Durante el tiempo de seguimiento ($5,5 \pm 3,7$ años; rango, 0,1-14 años), 14 pacientes fallecieron por complicaciones relacionadas con el carcinoma cervical (12,2%), y otras dos lo hicieron a los 11 y 14 años, después de cirugía y radioterapia, respectivamente, por otra enfermedad no relacionada. En la tabla 3 se exponen los porcentajes de muertes y el tiempo hasta el fallecimiento, según los estadios clí-

nico y quirurgicopatológico, así como en relación con el hallazgo de ganglios linfáticos positivos. Como era de esperar, hubo más muertes y las diferencias fueron significativas para el estadio IIB y para la presencia de nódulos linfáticos positivos, pero fueron especialmente significativas para los estadios quirurgicopatológicos \geq IIB: el 56% de las muertes (y con menor tiempo de supervivencia) en el estadio IIB posquirúrgico frente al 39% en el estadio IIB clínico. Además, no hubo diferencias entre los estadios clínicos IIB operados y los no operados.

En las figuras 1 y 2 se exponen las curvas con las tasas de supervivencia actuarial y la proporción de persistencias, recurrencias y muerte en los casos operados y en los no operados, según los estadios clínicos de la FIGO (fig. 1) y el estadio quirurgicopatológico (fig. 2); las tasas de supervivencia actuarial para la cirugía radical (con o sin radioterapia) y para el estado de los ganglios linfáticos pélvicos se exponen en la figura 3. Para los 115 casos estudiados, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 100% en los estadios clínicos IA y IIA; del 88,6% en el IB, y del 63,7% en el IIB; mientras que a los 10 años fue del 100, el 88,6 y el 48,4%, respectivamente.

La supervivencia a los 5 años en los 100 casos operados (fig. 1a) fue del 100% para el estadio IA, del 88% para el IB, del 100% para el IIA y del 59,4% para el IIB; a los 10 años fue del 100, el 88, el 100 y el 52%, respectivamente. El número de mujeres libres de enfermedad a los 10 años fue de 4, 13, 1 y 6, respectivamente. En los casos no operados (fig. 1b), la supervivencia a los 5 años fue del 100% en las únicas 3 pacientes en estadio IB-IIA, y del 71,7% en aquellas que se encontraban en estadio IIB; mientras que a los 10 años fue del 40% en ese último grupo (sólo una mujer del estadio IIB permanecía viva y libre de enfermedad a los 10 años). Por tanto, no había diferencias significativas en la supervivencia a los 5 y 10 años entre las pacientes del estadio IIB con o sin cirugía radical. Como se evidencia en la figura 1c había siempre una mayor proporción de persistencias, recurrencias y muertes entre las pacientes en estadio IIB no operadas (que sólo recibieron radioterapia), aunque las diferencias no fueron significativas.

Analizando la tasa de supervivencias según el estadio quirurgicopatológico, en la figura 2 se puede observar que fue muy buena para los estadios \leq IIA, pero disminuyó significativamente en los estadios \geq

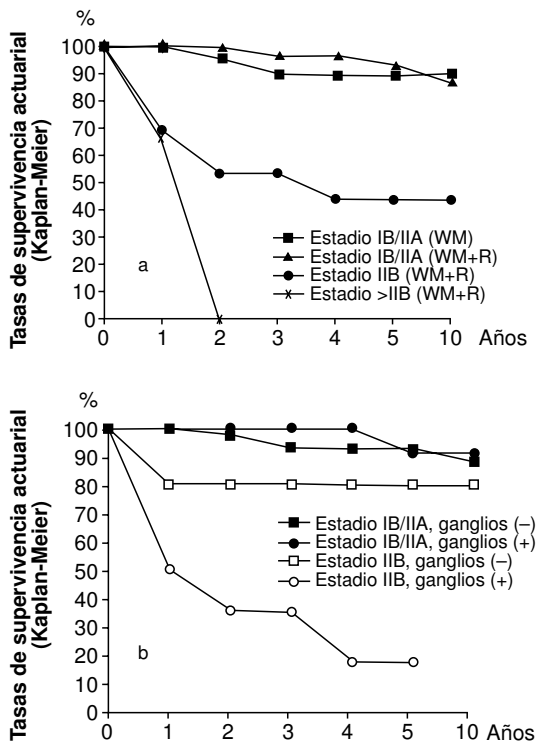


Figura 3. a) Tasas de supervivencia actuarial según el estadio quirurgicopatológico definitivo en las pacientes operadas, que ponen de manifiesto por separado las curvas, por un lado, de los 23 casos correspondientes a las pacientes en estadio IB/IIA tratadas sólo con cirugía radical (operación de Wertheim-Meigs [WM]), frente a aquellas otras (42 pacientes) que, también en estadio IB/IIA, fueron tratadas con cirugía radical + radioterapia (WM+R), y por otro de los casos en estadio IIB (13 pacientes) o ≥ IIB (3 pacientes) que fueron tratadas todas con cirugía radical + radioterapia. El número de pacientes que permaneció libre de enfermedad a los 10 años fue de 10, 6, 2 y 0, respectivamente. b) Tasas de supervivencia actuarial en las pacientes operadas con estadio ≥ IB, separando también las curvas correspondientes, por un lado, a los casos en estadio IB/IIA con nódulos linfáticos pélvicos negativos (52 pacientes) frente a los positivos para cáncer (14 pacientes), y por otro a aquellos en estadio IIB con ganglios negativos (5 pacientes) frente a los positivos para cáncer (8 pacientes). El número de pacientes que permaneció libre de enfermedad a los 10 años fue 12, 4, 2 y 0, respectivamente.

IIB (fig. 2a). La tasa de supervivencia actuarial a los 5 años fue del 100% para el estadio IA, del 92,6% para el IB, del 90,9% para el IIA y del 43,3% para el IIB (y los tres casos de estadio quirurgicopatológico mayor de IIB fallecieron en los primeros 2 años). A los 10 años, las tasas de supervivencia en los esta-

dios antes mencionados fueron del 100, el 92,6, el 72,7 y el 43,3%, respectivamente. En la figura 2b se expone la proporción de persistencias, recurrencias y muertes según el estadio quirurgicopatológico de las pacientes operadas. Esta proporción evidenció un patrón de comportamiento similar a las tasas de supervivencia actuarial, puesto que fue significativamente más alta en todo momento en las pacientes en estadios ≥ IIB.

Finalmente, en la figura 3a se exponen las tasas de supervivencia actuarial en relación con el estadio quirurgicopatológico y el tratamiento aplicado (sólo Wertheim-Meigs o Wertheim-Meigs más radioterapia). En todos los estadios ≥ IB operados se prescribió radioterapia postoperatoria, así que las curvas de supervivencia fueron similares a las correspondientes para este estadio (fig. 2a). Sin embargo, no se observaron diferencias en la supervivencia o en las tasas de recurrencia entre las pacientes en los estadios IB/IIA operados, recibieran o no radioterapia. La tasa de supervivencia actuarial a los 5 y 10 años fue del 89,8% con cirugía sola, del 93,3% a los 5 años y del 87,3% a los 10 años, si se prescribió radioterapia postoperatoria. Igualmente, no hubo diferencias en las tasas de supervivencia (ni en las recurrencias) comparando los casos con nódulos linfáticos pélvicos negativos frente a ganglios positivos para cáncer en los estadios IB/IIA (el 93 frente al 91,3% a los 5 años, y el 88,5 frente al 91,3% a los 10 años) (fig. 2b). Sin embargo, en el estadio posquirúrgico IIB, aunque el número de casos fue bajo, la supervivencia a los 5 años fue del 80% cuando los nódulos linfáticos pélvicos fueron negativos (5 pacientes), frente a sólo el 17,8% si los ganglios fueron positivos para cáncer (8 pacientes).

DISCUSIÓN

Nuestras tasas de supervivencia en el carcinoma cervical a los 5 y 10 años fueron buenas y similares a las habitualmente comunicadas en la bibliografía, tras haber llevado a cabo cirugía radical de Wertheim-Meigs en más del 65% de los casos en estadio IIB. Para los casos en estadio IB y IIA, en los que la cirugía es generalmente de elección, las tasas de supervivencia a los 5 años (el 88,3 y el 100%, respectivamente) fueron iguales o superiores a las descritas por otros autores^{13,14,15}, y por la revisión del

Instituto Nacional del Cáncer¹. En el estadio IIB, en el que la radioterapia es con frecuencia indicada en lugar de la cirugía radical, nuestras tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 64% (el 59,4% en los casos operados y el 71,7% en los no operados) cuando las tasas referidas por Barillot et al¹⁶ fueron del 71% para las pacientes tratadas con radioterapia sola. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en nuestras pacientes: *a*) a los 10 años, las tasas de supervivencia en los casos operados del estadio IIB fueron del 52%, mientras que disminuyeron al 40% en los no operados; *b*) probablemente los resultados no son comparables, puesto que las pacientes en estadio IIB tratadas con radioterapia fueron de más edad y con frecuencia tenían condiciones mórbidas que contraindicaban la cirugía, y *c*) más del 47% de los casos operados en el estadio IIB se encontraban realmente en estadios más bajos, y por tanto lo mismo podría ocurrir en los casos tratados con radioterapia. Así, es importante tener en cuenta estos aspectos antes de recomendar cirugía o radioterapia en el tratamiento del cáncer cervical, especialmente en el estadio IIB. Como se expone en la figura 3b, considerando el estadio quirurgicopatológico IIB, si los ganglios linfáticos pélvicos eran negativos, las tasas de supervivencia a los 5 y 10 años fueron del 80% en los casos operados con cirugía radical de Wertheim-Meigs.

La cirugía radical de Wertheim disminuyó tras la introducción de la radioterapia en 1910, y en los últimos 30 años la tendencia ha sido a reservar esta operación sólo para casos tempranos, de manera que en la mayoría de las publicaciones actuales^{1,11}, la cirugía radical no se menciona expresamente entre las posibilidades terapéuticas disponibles para los casos en estadios IIB o más alto. Algunos autores, sin embargo, siguen recomendando la cirugía radical para las pacientes en estadio IIB⁷ y señalan que el debate no debería centrarse en si operar o dar radioterapia, sino en la combinación apropiada de estas dos aproximaciones terapéuticas^{13,17}. Igualmente, Møden et al⁹ han señalado que la quimioterapia neoadyuvante con carboplatino/ifosfamida o carboplatino-paclitaxel es segura, bien tolerada, efectiva y útil para facilitar la histerectomía de Wertheim-Meigs en pacientes con cáncer cervical en estadios IIB y IIIB; similares son las conclusiones de Aoki et al¹⁸ en tumores ≤ IIB, usando quimioterapia neoadyuvante previa. Así, a pesar de que se haya postulado que la

terapia primaria para el carcinoma de cérvix no debería combinar cirugía radical y radioterapia (a fin de minimizar las secuelas del tratamiento y los costes)¹¹, la combinación de cirugía radical y radioterapia conduce a los mejores resultados en muchos casos^{7,13,15,19}. En general, se recomienda llevar a cabo, en primer lugar, la cirugía radical, seguida de radioterapia si los márgenes están afectados, los ganglios linfáticos son positivos, se trata de un estadio IB₂, hay ausencia de diferenciación o se trata de un adenocarcinoma o de tumores en estadio II. Además, en la actualidad se recomienda la radioterapia en combinación con cisplatino²⁻⁵. Sin embargo, también muchos autores^{8,13,20,21} han referido condiciones favorables para la cirugía en el estadio IIB y en algunos casos en estadio III tras la radioterapia, y según consenso²², en el estadio IB₂ la quimioterapia neoadyuvante aumentó el número de casos con márgenes quirúrgicos libres, conduciendo a las más altas tasas de supervivencia en las pacientes pretratadas. Además, el tratamiento del *bulky* y/o del carcinoma cervical primario avanzado con cisplatino, 5-fluorouracilo y un curso de radioterapia hiperfraccionada condujo a buenos resultados y a una supervivencia más larga²³.

Siguiendo las recomendaciones actuales^{1,11}, las pacientes con afección profunda de 3 mm o menos (estadio IA₁), sin afección del espacio linfático o vascular, pueden ser tratadas de forma conservadora con histerectomía extrafascial abdominal o vaginal, o consideradas curadas con la conización sola si los márgenes quirúrgicos son negativos.

Sin embargo, en las pacientes con invasión estromal entre 3,1 y 5 mm (estadio IA₂), o afección del espacio linfaticovascular, probablemente el mejor tratamiento sea la histerectomía radical o modificada con linfadenectomía pélvica (operación de Te Linde), o bien administrar radioterapia. Aunque se ha afirmado que ambos tratamientos conducen a resultados equivalentes¹, la radiación debería reservarse para mujeres que no sean buenas candidatas quirúrgicas, debido a la presencia de otras condiciones mórbidas. Si se lleva a cabo la operación, la linfadenectomía pélvica también está indicada a causa del riesgo de metástasis de los nódulos linfáticos en más del 10% de los casos¹. En nuestro estudio, sin embargo, no había nódulos linfáticos pélvicos positivos entre los 22 casos con estadio IA, y las tasas de supervivencia actuarial a los 10 años fueron del

72 100% tras la cirugía en todos los casos. Tampoco Jones et al²⁴ encontraron nódulos linfáticos positivos en 44 pacientes con carcinoma invasivo temprano del cérvix (5 mm o menos) tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral.

El tratamiento de elección para las pacientes en estadios IB o IIA del cáncer cervical es la histerectomía radical (la operación de Wertheim-Meigs)²⁵ o bien la radioterapia, habiéndose señalado que ambos conducen a resultados similares. La elección de uno u otro tipo de tratamiento dependería de factores relacionados con la paciente y de la experiencia del equipo¹, pero se ha sugerido que la terapia primaria del carcinoma de cérvix no debería combinar cirugía radical y radioterapia. Nosotros, sin embargo, en este estudio hemos demostrado que no solamente fue buena la supervivencia con la cirugía radical en los estadios IB/IIA quirurgicopatológicos (el 92 y el 88% a los 5 y 10 años), sino que tampoco hubo diferencia en la supervivencia o en las recurrencias entre la cirugía radical sola o que ésta fuese seguida de radioterapia, a pesar del peor pronóstico de estos últimos casos. Por tanto, parece que la terapia combinada (cirugía radical más radioterapia) sería el tratamiento más adecuado para pacientes en estadios IB-IIA con factores pronósticos adversos o ganglios positivos¹⁵. Otros autores²⁶ han encontrado diferencias en la supervivencia a los 5 años dependiendo de la afección de los nódulos linfáticos pélvicos (el 64,5 frente al 90% si no había afección), y de si la linfadenectomía fue completa.

Pero el tratamiento para el cáncer cervical en estadio IIB es el más controvertido. La página web del National Cancer Institute¹ indica que el tratamiento de elección es la radioterapia externa con dos o más aplicaciones intracavitarias, y que en la actualidad debe considerarse también la administración de quimioterapia basada en cisplatino concurrente con la radioterapia²⁻⁶. Sin embargo, siguiendo a algunos autores que también han recomendado la cirugía radical para este estadio, nosotros hemos realizado la operación de Wertheim-Meigs en el 65% (23 de 35) de las pacientes con carcinoma cervical en el estadio clínico IIB. Once de las pacientes operadas (48%) se encontraban realmente en un estadio quirurgicopatológico IB-IIA, y en 2 casos (8,7%) se trataba de estadios mayores que IIB. Por tanto, casi la mitad de las pacientes en estadio clínico IIB no habrían sido operadas si

tal operación fuese reservada sólo para casos en estadios clínicos I/IIA. Además, la cirugía radical se realizó en 13 pacientes con estadio quirurgicopatológico IIB, pero la supervivencia a los 5 y 10 años en estos casos fue baja (43%). Hubo, sin embargo, interesantes diferencias en las tasas de supervivencia y de recurrencia en estas pacientes, según los ganglios linfáticos estuvieran o no afectados en el estudio histopatológico posterior (aunque el número de casos fue bajo). Como se ha demostrado en la figura 3b, si los nódulos linfáticos eran negativos la supervivencia en el estadio quirurgicopatológico IIB fue del 80% (a los 5 y a los 10 años), frente al 17,8% a los 5 años si los ganglios eran positivos para cáncer. Estos hallazgos concuerdan con los referidos por Aoki et al²⁷. Por tanto, algunas pacientes en el estadio IIB también podrían beneficiarse de cirugía radical (con posible estudio intraoperatorio de ganglios pélvicos) si hubiese buena movilidad de los órganos pélvicos y ausencia de otras condiciones mórbidas, y si no hay afección de los ganglios linfáticos en la tomografía axial computarizada (TAC) o en la resonancia magnética nuclear (RMN)²⁸. Recientemente, Hasenburg et al²⁹ han propuesto y realizado la disección extraperitoneal de ganglios linfáticos en 33 pacientes con cáncer cervical antes de la radioterapia o la histerectomía radical. Los resultados del estudio ganglionar cambiaron la conducción clínica de 6 pacientes que iban a ser sometidas a cirugía pasando a radioterapia, y de siete que, de ser tratadas con radioterapia estándar, pasaron a radioterapia ampliada: 13 de 29 pacientes (45%) recibieron, así, un tratamiento diferente al inicialmente previsto.

En síntesis, *a*) en condiciones adecuadas, mediante la cirugía radical de Wertheim-Meigs se obtiene una buena supervivencia (más del 90%) en los estadios IB/IIA, y estos buenos resultados se mantienen con la administración adicional de radioterapia en aquellos casos con factores pronósticos adversos; *b*) no pueden establecerse fácilmente comparaciones entre cirugía y radioterapia en el estadio clínico IIB, dado que, entre los casos operados, el 47% estaba realmente en un estadio más bajo; *c*) en el estadio quirurgicopatológico IIB con ganglios negativos, las tasas de supervivencia fueron buenas (el 80% a los 5 y 10 años) y las de recurrencia, bajas; por tanto, estos casos, si pudiesen ser seleccionados de forma adecuada, también podrían beneficiarse de la cirugía radical.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. Cervical cancer. Cancer Net from the National Cancer Institute. PDQ Information for Health Care Professionals. Cancerweb 2002 [last modified: 01/2002].
2. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil 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 and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-48.
3. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.
4. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
5. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
6. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999;340:1198-200.
7. Botella J. Controversias sobre el carcinoma cervical uterino. *Acta Gin* 1998;55:103-12.
8. Charvolin JY, Nos C, Rochefordiere Ade L, Margarie VJ, Durand JC, Clough KB. Relevance of combined radiation and surgical treatment of early invasive carcinoma of the cervix (article in French). *Bull Cancer* 2001;88:1207-12.
9. Meden H, Fattahi-Meibodi A, Osmers R, Krauss T, Kuhn W. Wertheim's hysterectomy after neoadjuvant carboplatin-based chemotherapy in patients with cervical cancer stage IIB and IIIB. *Anticancer Res* 1998;18:4575-9.
10. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995;58:157-8.
11. Elkas J, Farias-Eisner R. Cancer of the uterine cervix. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:47-50.
12. Käser O, Iklé FA, Hirsch HA. Atlas de operaciones ginecológicas. 3.^a ed. Barcelona: Toray, 1975.
13. Gerbaulet AL, Kunkler IR, Kerr RG, Haie C, Michel G, Prade M, et al. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix — The Villejuif experience, 1975-84. *Radiother Oncol* 1992;23:66-73.
14. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.
15. Tay SK, Tan LK. Outcome of early cervical carcinoma treated by Wertheim hysterectomy with selective postoperative radiotherapy. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:613-7.
16. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:969-78.
17. Grigsby PW. Stage IB1 versus IB2 carcinoma of the cervix: should the new FIGO staging system defining therapy? *Gynecol Oncol* 1996;62:135-6.
18. Aoki Y, Tomita M, Sato S, Watanabe M, Kase H, Fujita K, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients younger than 50 years with high-risk squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2001;83:263-7.
19. Niel CGJH, Koper PCM, Visser DG, Sipkema D, Levendag PC. Optimizing-brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:373-7.
20. Arai T, Nakano T, Morita E, Sakashita K, Fukuhisa K. High-dose-rate remote afterloading in intracavitary radiation therapy for the cancer of the uterine cervix. 20-years experience. *Cancer* 1992;69:175-80.
21. Leino R, Greenman S, Rantanen V, Kiilholma P, Salmi T. Operative treatment of advanced cervical cancer after full pelvic radiation. *Ann Chir Gynaecol (Helsinki)* 1994;83 (Suppl 208):50-3.
22. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Cervical Cancer, April 1-3, 1996. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:8-13.
23. Tubiana-Mathieu N, Bonnier P, Delaby F, Murraciale X, Lejeune C, Hadjadj DJ, et al. Treatment of carcinoma of the uterine cervix with concomitant cisplatin, 5-fluoracil and split course hyperfractionated radiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:95-100.
24. Jones WB, Mercer GO, Lewis JL Jr, Rubin SC, Hoskins WJ. Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993;51:26-32.
25. Curtin JP. Radical hysterectomy. The treatment of choice for early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;62:137-8.
26. Kenter GG, Hellebrekers BW, Zwinderman KH, Van de Vijver M, Peters LA, Trimbos JB. The case for completing the lymphadenectomy when positive lymph nodes are found during radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:72-6.
27. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, Sato S, Tsuneki I, Aida H, et al. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 2000;77:305-9.

- 74** 28. Boss EA, Barentsz JO, Massuger LF, Boonstra H. The role of MR imaging in invasive cervical carcinoma. *Eur Radiol* 2000; 10:256-70.
29. Hasenburg A, Salama JK, Van TJ, Amosson C, Chiu JK, Kieback DG. Evaluation of patients after extraperitoneal lymph node dissection and subsequent radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:321-6.