

CÁNCER DE CUELLO UTERINO ESTADIO IB:

FACTORES PRONÓSTICOS EN RECIDIVA LOCO-REGIONAL Y SOBREVIDA GLOBAL

PREMIO "BERNARDO GUZMÁN BLANCO"

GIOVANNI VENTO, IGNACIO TARONNA, JORGE SÁNCHEZ, JESÚS VÁSQUEZ, MARCOS CHACÓN, FRANCISCO MEDINA

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: En Venezuela, el cáncer de cuello uterino representa la primera causa de mortalidad por cáncer en el sexo femenino. Aunque la sobrevida es alta, la recidiva loco-regional es un problema de difícil manejo en la historia natural de esta enfermedad, por lo que consideramos identificar y evaluar los factores pronósticos que influyen tanto en la recaída loco-regional como en la sobrevida global. **MÉTODOS:** Se incluyeron noventa y nueve pacientes tratadas en el Servicio de Ginecología del Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", entre enero y diciembre de 1995 con carcinoma de cuello uterino estadio IB. **RESULTADOS:** El 81,9 % de las pacientes tenían edades comprendidas entre 21 y 50 años. El sangrado genital anormal representó el 58,6 % del motivo de consulta. Lesiones tumorales en cuello uterino $\leq$ a 4 cm, se observaron en 77,8 % de la muestra. Los factores pronósticos estadísticamente significativos fueron: el grado histológico y la infiltración ganglionar. En el 69,5 % de las pacientes tratadas con el esquema radioquirúrgico no presentaron tumor residual. La tasa de sobrevida general y la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 10 y 15 años fue 98,2 % y 98,1 % y, 96,5 % y 96,1 %, respectivamente. Se observaron 6,1 % de recidivas de las cuales la mitad falleció por progresión de la enfermedad. **CONCLUSIONES:** La recidiva loco-regional obtenida fue inferior a la observada en la literatura. La tasa de sobrevida general, independientemente de la modalidad terapéutica fue muy buena.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, cuello uterino, tratamiento, cirugía, radioterapia, factores pronósticos.

SUMMARY

OBJECTIVES: In Venezuela, the cervical cancers represent the first cause of female cancer mortality. Although the survival rate is high, local and regional recurrences represent a difficult problem in the management of the disease's natural history. For these reasons, we considerate identify and evaluate the prognostic factors that might influence the recurrences and the survival rate. **METHODS:** 99 patients were included, from January-1985 to December-1995. The following variables were analyzed: epidemiologic, pathologic, clinic and treatment. **RESULTS:** 81.90 % of patients were between 21 and 50 years-old. The irregular vaginal bleeding was of 58.60 %. 77.80 % had tumors lesions less or equal to 4 cm. The size tumor was statistically significant prognostic factor ($p=0.003$). The squamous cell carcinoma was the most frequent. The histological grade was also statistically significant ($p=0.023$). The nodal status was other prognostic factor too, in the overall survival ($p=0.022$). The patients treated with radiotherapy and surgery, 69,50 % of them, didn't show residual tumor in their pathological specimen. The overall survival and disease free interval to 10 and 15 years were (98.2 % and 98.1 %) and (96.5 % and 96.1 %). The local recurrent was 6.1 %, of which fifty percent died from disease progression. **CONCLUSIONS:** The local recurrent of cervical cancer was less than the one showed by other authors. The overall survival, apart from the therapeutic modality, was better than the ones reported on the literature.

KEY WORDS: Carcinoma, uterine cervix, treatment, surgery, radiotherapy, prognostic factors.

Recibido: 25/07/2002 Revisado: 15/08/2002
Aceptado para Publicación: 15/10/2002

Correspondencia: Dr. Giovanni Vento
Servicio de Ginecología, Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", Avenida Principal San José de Cotiza, Caracas, Venezuela. Mail: giovannivento@cantv.net

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino constituye en Venezuela la primera causa de mortalidad por cáncer en el sexo femenino, teniendo una prevalencia para 1998 de 3 288 casos y una tasa de mortalidad de 28 x 100 000 ⁽¹⁾. En Estados Unidos de Norteamérica, la mortalidad para 1945 fue de 15 x 100 000 mujeres, disminuyendo hasta 4,6 x 100 000 en 1986 y a 3,1 x 100 000 en 1991. Actualmente presenta una prevalencia de 13 700 casos y 5 000 muertes por año; estas cifras se lograron disminuir gracias a los programas de pesquisa citológica aplicados en los últimos 40 años en esa nación ⁽²⁾.

Se ignora la causa del cáncer cervical, pero su desarrollo parece relacionarse con una multiplicidad de factores predisponentes o bien causales. El carcinoma de células escamosas del cuello uterino no existe prácticamente en la población célibe, resulta más frecuente en mujeres de estrato socioeconómico bajo y muestra correlación con un primer coito temprano, así como también con múltiples parejas sexuales. Igualmente con las infecciones ginecológicas a repetición bien virales o bacterianas. Ha sido ampliamente estudiado la relación entre cáncer de cuello uterino e infección por el virus del papiloma humano (VPH) y se ha establecido que los sub-tipos 16 y 18 son los que están en mayor asociación con el carcinoma invasor ⁽³⁻⁶⁾.

Los procedimientos quirúrgicos para la extirpación radical del cerviz canceroso se originaron en una fecha tan temprana como 1892, con el desarrollo de una histerectomía vaginal radical descrita por Schauta en 1902. El cirujano ginecólogo austriaco Ernest Wertheim, en 1912 comunicó una serie de 500 intervenciones radicales de histerectomías realizadas desde 1895. Aun cuando Wertheim informó una sobrevida a cinco años del 70 % en

las pacientes sin metástasis ganglionares, la mortalidad secundaria al procedimiento de alrededor de 19 %, obstaculizó e incluso detuvo la aceptación de esa operación para ese momento.

Fue Joe Vincent Meigs, de la Universidad de Harvard, quien inició en 1944 el uso de la histerectomía radical en Estados Unidos, adaptándose poco tiempo después la técnica de histerectomía radical con linfadenectomía pélvica en muchas clínicas de Norteamérica debido a la poca respuesta de la radioterapia ⁽³⁾.

La adición de la linfadenectomía pelviana a la técnica quirúrgica fue muy controvertida durante los primeros años del siglo XX. Wertheim extirpaba los ganglios sólo si estaban afectados. Estaba convencido que la afectación de los ganglios linfáticos constituía un factor de mal pronóstico y no simplemente una extensión mecánica de la enfermedad. Teoría esta comprobada con el pasar de los años y con el afinamiento de los conocimientos en biología tumoral.

En 1974, Piver, Rutledge y Smith ⁽⁷⁾, clasificaron en cinco tipos o clases las histerectomías ampliadas, empleadas en el tratamiento de mujeres con cáncer cervical en el M.D. *Anderson Cancer Center* (MDACC); lo cual sirvió para unificar los términos entre cirujanos y oncólogos, agrupando los diferentes tipos de histerectomías a las cuales se les puede o no asociar una linfadenectomía pelviana. Si bien la morbilidad y la mortalidad de los procedimientos quirúrgicos han disminuido con el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, aún la disfunción vesical posquirúrgica permanece como una complicación relevante de este procedimiento alcanzando hasta un 20 %. Las otras complicaciones, como el linfocoele, las fístulas y las infecciones han ido disminuyendo hasta valores aceptables ⁽³⁾.

Hasta principio de los años setenta, a nivel mundial, el tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadio IB era sólo de manejo

quirúrgico, mediante la realización de una histerectomía radical tipo Meigs, o bien con radioterapia radical, es decir, implante de cesio-137 combinado con radioterapia externa.

Para 1973 en Venezuela, Aguilera, Millán y García publican los resultados de un tratamiento integrado, el cual denominaron radioquirúrgico. Con esta metodología se administraba radioterapia pélvica 4500 cGy con cobalto 60 a las cadenas ganglionares y posteriormente, entre tres y seis semanas se les practicaba a las pacientes una histerectomía tipo "Wertheim sin linfadenectomía" como ellos la denominaron. En las conclusiones de su trabajo demostraron haber disminuido de manera importante las complicaciones tanto de la cirugía como de la radioterapia, habiendo eliminado la mortalidad operatoria. También lograron mejorar los resultados parciales de sobrevida comparados con los métodos anteriores ⁽⁸⁾.

En el Servicio de Ginecología del Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" se han venido aplicando dos modalidades terapéuticas para el tratamiento de las pacientes con carcinoma de cuello uterino estadio IB, una de ellas consiste en la aplicación del protocolo radioquirúrgico y la otra, la realización de una histerectomía abdominal radical tipo Meigs. Hasta 1995, la realización de una u otra modalidad terapéutica no había sido estandarizada según el tamaño tumoral en mayores o menores de 4 cm.

A partir 1995, a raíz de la nueva clasificación de la FIGO del estadio IB en IB1 y IB2, se estableció en el Servicio de Ginecología del IOLR que las pacientes con carcinomas en estadio IB1, menores o iguales a 4 cm, serían sometidas a histerectomía abdominal radical tipo Meigs (HARM), mientras que para las pacientes con estadio IB2 se continuó con el protocolo radioquirúrgico ⁽⁸⁾, radioterapia externa preoperatoria a la pelvis de 45 a 50 Gy y posteriormente, entre 3 y 6 semanas, se les practica una histerectomía radical tipo II (según clasificación de Piver) con toma de muestra

ganglionar ilíaco-obturatriz (histerectomía abdominal radical tipo Wertheim HARW).

Si bien en todas las clasificaciones para el cáncer de cuello uterino, los únicos factores pronósticos que se toman en cuenta son: tamaño tumoral, compromiso de parametrios, estado ganglionar y de órganos extrauterinos, llama la atención que otros factores no clasificados, puedan ser determinados como elementos de riesgo para recidiva loco-regional y sobrevida global de esta patología ⁽⁹⁾. La mayoría de los grupos que trabajan en este sentido se han dado a la tarea, luego de varias décadas de tratamiento estandarizado, a evaluar los factores pronósticos clínicos, patológicos, infecciosos, histopatológicos, etc., que inciden en la recidiva loco-regional del cáncer de cuello uterino ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

Es nuestra inquietud en el presente trabajo, evaluar e identificar los posibles factores pronósticos para recidiva loco-regional y sobrevida global en el estadio clínico IB.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, en el Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" de Caracas (IOLR), Venezuela, entre enero y diciembre de 1995. La fuente de recolección de datos fueron las historias clínicas del archivo de historias médicas del IOLR, durante el período previamente señalado.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes evaluadas y cuyo estadio fue clínicamente establecido como IB en el Servicio de Ginecología, pacientes cuyas biopsias definitivas reportaron: carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma de cuello uterino infiltrante, procesadas o revisadas por el Servicio de Anatomía Patológica, todas las pacientes fueron sometidas a intervención quirúrgica como parte de su tratamiento, radioterapia pre o posoperatoria, seguimiento clínico de por lo menos tres años, en los casos de recidivas las pacientes fueron tratadas en el IOLR.

Los criterios de exclusión fueron: tipos histológicos diferentes al carcinoma de células escamosas o al adenocarcinoma (ejemplo: sarcomas, linfomas, tumores indiferenciados, etc.), pacientes con enfermedades concurrentes: SIDA, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, linfomas, neoplasias concomitantes, pacientes embarazadas, pacientes que no concluyesen su tratamiento en el IOLR.

Utilizamos un protocolo de recolección de datos, donde además de los datos de identidad, analizamos las siguientes variables: edad, procedencia, hábitos tabáquicos, antecedente familiar y personal oncológico, antecedentes epidemiológicos, signos y síntomas, tamaño tumoral, clasificación en IB1 y IB2, tipo y grado histológico, citología, infección por VPH, estudios de extensión, niveles de hemoglobina y hematocrito, transfusiones preoperatorias, modalidad terapéutica, tiempo quirúrgico, transfusión peroperatoria, pieza operatoria, (presencia o ausencia de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos, segmento vaginal extirpado, parametrios, permeación linfovascular, necrosis tumoral e infección asociada a virus del papiloma humano), complicaciones posquirúrgicas, tiempo de hospitalización, radioterapia pre y/o posoperatorias; complicaciones de la radioterapia, seguimiento.

Se determinó la sobrevida global (SG) e intervalo libre de enfermedad (ILE) del total de los casos. Se comparó estadísticamente la SG entre las pacientes sometidas solo a cirugía HARM y aquellas sometidas a protocolo radioquirúrgico; independientemente del tamaño tumoral. Se analizó la SG entre las pacientes con ganglios linfáticos pélvicos positivos con aquellas que resultaron ganglios negativos. Se comparó la SG entre los estadios IB1 y IB2. Influencia de la radioterapia preoperatoria en la SG e ILE. SG e ILE en las pacientes sometidas solamente a HARM. En el grupo de pacientes sometidas a protocolo radioquirúrgico se analizó

la SG dependiendo del tamaño tumoral.

Las variables analizadas estadísticamente para la SG según el modelo ajustado de regresión de Cox fueron: tamaño tumoral, estado ganglionar, grado histológico, infección por VPH en la biopsia, mango vaginal, parametrios y paracolpos, radioterapia preoperatoria, permeación linfovascular, invasión profunda del estroma e invasión a útero.

Se definió como recidiva loco-regional para efectos de nuestro estudio, la presencia de enfermedad clínica en la cúpula vaginal o a nivel de la pelvis, comprobada histológicamente de la misma estirpe histológica que la lesión primaria, y en el caso de recaída pelviana lateral (regional), que se constata esta por estudios de imagenología. Para la confirmación anatomopatológica se realizó biopsia de la lesión visible o toma de muestra con aguja gruesa (Tru-cut®) de parametrios.

Previo al análisis multivariado, se calcularon las medias y desviación típicas de las medidas descriptivas; en el caso de las variables categóricas sus frecuencias y porcentajes relativos. Se elaboraron tablas de supervivencia semi-paramétricas de Kaplan-Meier de las covariables previamente seleccionadas; la estimación de la mortalidad del resto de las covariables en función del pronóstico de la paciente para el estadio clínico IB se realizó a través de un modelo de regresión de Cox. Como la mortalidad en este caso es baja, razón aducida al primer estadio de enfermedad, se modeló la estimación de la función de supervivencia según el criterio de información de Akaike para reducir el sesgo de estimación final al 90 % de su potencia de contraste. Se comprobó las funciones de supervivencia de cada curva a través de la prueba de *log-rank* ^(16,17).

RESULTADOS

Características de los pacientes:

Desde enero de 1985 a diciembre de 1995, se incluyeron un total de 99 pacientes, con edades comprendidas entre 18 y 69 años, (media = 40,2 años $\pm$ DS 11,8 años). El 81,9 % de las pacientes tenían edades comprendidas entre 21 y 50 años.

Procedencia: Distrito Metropolitano 26 (26,26 %); Estado Portuguesa 13 (13,1 %); Estado Guárico 12 (12,1 %); Estado Miranda 9 (9,1 %) y el 41 % del resto del país.

El 28,3 % de las pacientes tenían antecedentes familiares oncológicos de primer grado, relacionados con la esfera ginecológica o mamaria. Únicamente 17,2 % de las pacientes presentaron antecedentes personales de patologías médicas (hipertensión, diabetes, etc.), 39,4 % tenían antecedentes de hábito tabáquico. El 17,2 % de las pacientes se encontraban menopáusicas para el momento del diagnóstico; ninguna de las pacientes había recibido terapia de reemplazo hormonal. El 80,8 % de las pacientes eran premenopáusicas. El 75 % de las mujeres tuvieron su primera relación sexual entre 16-20 años, eran multíparas (> 3 gestas) el 78 % y con más de 3 parejas en el 46 %. La infección genital baja se reportó únicamente en 3 mujeres y no se reportó en 22 de ellas, en el resto no hubo tal infección (77,8 %). Sólo 24 pacientes reconocieron haber usado anticonceptivos orales (ACO) en algún momento de su vida fértil.

El signo clínico más frecuente fue el sangrado genital anormal que se evidenció en (58,6 %), seguido de pacientes asintomáticas 25,3 %, en donde el tumor fue encontrado como hallazgo ocasional al examen citológico o evaluación ginecológica, leucorrea en 24 mujeres y el dolor pélvico en 18,2 %.

El ajuste de las covariables mediante la regresión de Cox demostró que el tamaño tumoral menor o igual a 4 cm *versus* mayor a 4 cm, es estadísticamente significativo ($p = 0,003$), con un riesgo relativo de 3,40 (IC: 1,55 – 16,32).

Según la localización clínica del tumor en el cuello uterino: 50,5 % de los casos se ubicó en

el labio anterior, 16,2 % en labio posterior; 14,1 % en ambas estructuras y 8,1 % en el canal endocervical

El promedio del tiempo desde el inicio del signo o síntoma a la fecha de la primera consulta fue de 4 meses. El 30 % de las mujeres tenían más de un signo y/o síntoma concomitante. El tamaño tumoral clínico obtenido fue el siguiente: 77 pacientes (77,8 %) con lesiones menores o iguales a 4 cm y, 22 mujeres (22,2 %) con lesiones mayores de 4 cm, con un promedio de 2,8 cm $\pm$ DS: 1,3 (rango: 1-7 cm). El grupo con lesiones hasta 4 cm se distribuyó de la siguiente manera: < 1 cm: 7 casos (7,1 %); 1-2 cm: 47 casos (47,5 %); 2,1 cm - 3 cm: 12 pacientes (12,1 %) y de 3,1 cm - 4 cm: 11 mujeres (11,1 %).

El tipo histológico en la biopsia preoperatoria más frecuentemente identificado fue el carcinoma de células escamosas (89,9 %), el adenocarcinoma en (9,1 %) y un caso de adenoescamoso, no siendo significativo. El grado histológico se distribuyó en: bien diferenciado (25,3 %); moderadamente diferenciado (47,5 %) y poco diferenciado en (27,3 %). Cuando se compararon los tumores considerados bien diferenciados o moderadamente diferenciados versus el poco diferenciado, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,023$) con un riesgo relativo de 2,79 (IC: 1,32-9,45).

La infección asociada a VPH se detectó por citología en 53 casos (53,5 %) y por biopsia preoperatoria en (55,6 %). La presencia o ausencia de VPH por biopsia preoperatoria no fue estadísticamente significativa para la supervivencia. La urografía de eliminación y la rectosigmoidoscopia fueron realizadas de manera rutinaria en todas las pacientes. Todos los estudios practicados, se consideraron como normales. Sólo 2 pacientes tenían valores de hemoglobina menor de 10 g/dL y hematocrito menor de 30 %, y requirieron ser transfundidas en el preoperatorio, al resto no se transfundió previo al tratamiento.

Tratamiento

Del total de las pacientes, al 40,4 % se les practicó una histerectomía tipo III + linfadenectomía pelviana ilíaco obturatriz (HARM), todas ellas pertenecían al grupo considerado IB1, y 59,6 % fueron tratadas según el protocolo radioquirúrgico: radioterapia externa (50Gy) a la pelvis seguida de histerectomía tipo II con toma de muestras ganglionares (HARW), entre 6 a 8 semanas más tarde. Todas las pacientes clasificadas como IB2 fueron tratadas según el esquema radioquirúrgico y 37,4 % con estadio clínico IB1, también se incluyeron en este protocolo.

El tiempo quirúrgico promedio de la histerectomía radical tipo Meigs (HARM) fue de 2 horas 30 minutos y el de la histerectomía abdominal radical tipo Wertheim (HARW) 2 horas. Ameritaron transfusiones peroperatorias 12 pacientes (30 %) en el grupo de HARM, de una unidad de concentrado globular. En el grupo donde se realizó histerectomía tipo Wertheim, ninguna paciente requirió ser transfundida.

Pieza quirúrgica

El resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica fue: el mango vaginal fue microscópicamente negativo para enfermedad en todos los casos no siendo estadísticamente significativo. No fue reportado en 7 pacientes.

Los ganglios linfáticos pelvianos fueron positivos en 7 pacientes, en 6 pacientes con tumor menor de 4 cm (7,8 %) y un caso tenía un tumor clínico de 5 cm, a esta última paciente se le practicó una HARM.

Del grupo radioquirúrgico (n = 59), en todos los casos la toma de muestra ganglionar fue negativa. El estado ganglionar positivo en comparación con el negativo fue estadísticamente significativo (p = 0,022) con un riesgo relativo de 3,70 (IC: 1,26-9,68).

Asimismo, en el grupo que recibió

radioterapia externa a la pelvis (radioquirúrgico), independientemente del tamaño tumoral, 41 (69,5 %) no tenían evidencia de tumor residual en la pieza quirúrgica. El resto que presentaba tumor residual, en el 80 % era poco diferenciado tanto en la biopsia preoperatoria como en la definitiva. En todos estos casos el tumor residual se redujo a menos de la mitad de su diámetro inicial.

Los parametrios o paracolpos fueron positivos en 2 pacientes (5 %), a quienes se les practicó HARM. En las 7 pacientes restantes no se reportó este hecho. No hubo diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon ambos subgrupos.

La permeación linfovascular fue reportada en 3 casos del total de la muestra y negativa o no se reportó en 96 pacientes. La necrosis tumoral sólo se evidenció en 2 casos e igualmente no se visualizó o no se reportó en 97. La invasión profunda del estroma: mayor de 10 mm se reportó en 22 pacientes, en 4 del grupo HARM sola y 18 del grupo radioquirúrgico; la invasión mayor de 10 mm fue 35 %, todas del grupo que se le practicó HARM. No se reportó en 63 pacientes. La invasión ístmica sólo se presentó en 6 casos del grupo sometido a cirugía sola (15 %) y no se reportó en 8 pacientes (8,1 %). El ajuste de las covariables por regresión de Cox de la permeación linfovascular, invasión profunda del estroma e infiltración ístmica, no fueron estadísticamente significantes.

Se relacionó el tamaño tumoral clínico (tumor $\leq$ de 4 cm y $>$ 4 cm) con el estado ganglionar patológico y de los parametrios, no encontrándose relación estadísticamente significativa.

Posoperatorio

El tiempo promedio de hospitalización del total de la muestra fue de 7,4 días (rango: 2-35 días). El grupo de cirugía sólo (n = 40) el promedio de hospitalización fue de 9,4 días (rango: 5-35 días), mientras que en el grupo

radioquirúrgico ($n = 59$) el promedio fue de 6,3 días (rango: 2-21 días).

Con respecto a las complicaciones intraoperatorias y posoperatorias: 76,8 % del total no presentó complicaciones. En el grupo de cirugía radical de Meigs, 67,5 % no presentaron ninguna complicación; 15 % casos presentaron retención urinaria; 5 % infección urinaria; 5 % infección de la herida quirúrgica; 3 (7,5 %) fístulas, repartidas en uretero-vaginal, vesico-vaginal y uretero-cutánea; un caso de lesión de uréter intraoperatorio y un caso (2,5 %) de estenosis ureteral tardía. En el grupo radioquirúrgico se observaron: 83,1 % sin complicaciones; 6,8 % con retención urinaria; 5,1 % con infección de herida quirúrgica; 3,4 % con infección urinaria; 1,7 % con fístula uretero-vaginal; 1,7 % con lesión de uréter intraoperatorio y 1,7 % de uretero-hidronefrosis bilateral.

Radioterapia

Del grupo radioquirúrgico ($n = 59$), todas las pacientes recibieron 50 Gy de radioterapia externa a la pelvis y fueron operadas a las 6-8 semanas después de finalizar la radioterapia. Cincuenta y dos pacientes (88,1 %) toleraron satisfactoriamente la radioterapia, mientras que se registró la siguiente morbilidad: 5,1 % presentaron rectitis actínica; 5,1 % sinequia vaginal tardía; 3,4 % cistitis actínica; un caso de dermatitis actínica y otro de estenosis ureteral.

En el grupo de cirugía solo ($n = 40$), 75 % no recibieron radioterapia posoperatoria, 25 % recibieron radioterapia posoperatoria, 15 % externa a la pelvis 50 Gy y 10 % combinada externa más implantes.

El análisis multivariado demostró que el tratamiento con radioterapia preoperatoria impacta en forma positiva en la supervivencia, siendo este hallazgo estadísticamente significativo cuando se comparó con el grupo que no

recibió radioterapia preoperatoria. RR: 4,59 (IC: 2,15-13,26) ($p = 0,002$).

Seguimiento

La diferencia en la SG según el tipo de tratamiento (protocolo radio-quirúrgico versus cirugía radical de Meigs sola), fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$), siendo mejor la SG en el grupo radio-quirúrgico, independientemente del tamaño tumoral. (Figura 1).

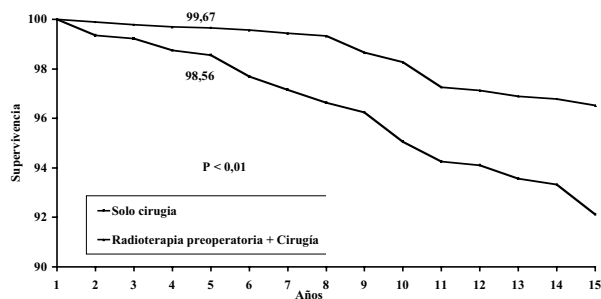


Figura 1. Carcinoma de cuello uterino estadio IB: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes según tipo de tratamiento (IOLR enero 1985-diciembre 1995).

Para el estado ganglionar la curva de SG demostró ser estadísticamente significativa ($p < 0,05$) al comparar la SG de pacientes con ganglios negativos *versus* ganglios positivos. (Figura 2).

La SG en el grupo de pacientes sometidas al protocolo radioquirúrgico, dependiente del tamaño tumoral, en menor o igual a 4 cm y mayor de 4 cm, fue diferente con significancia estadística ($p < 0,05$) (Figura 3).

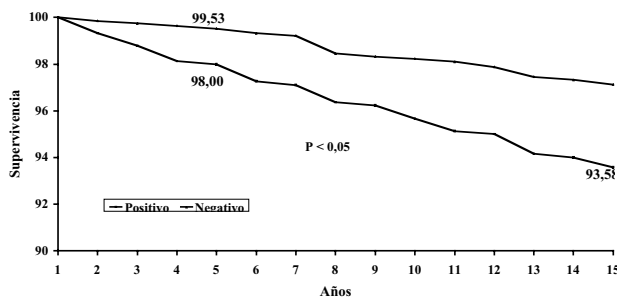


Figura 2. Carcinoma de cuello uterino estadio IB: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el estado ganglionar (IOLR enero 1985- diciembre 1995).

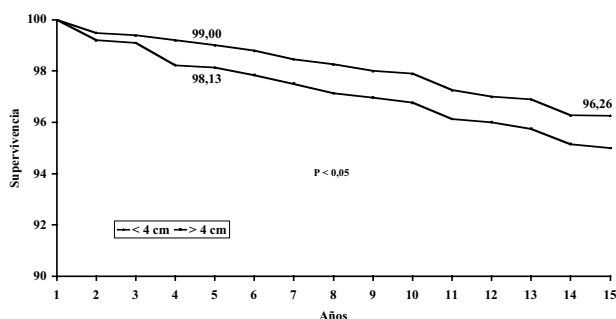


Figura 3. Carcinoma de cuello uterino estadio IB: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de tamaño tumoral en pacientes sometidas a radioterapia preoperatoria (IOLR enero 1985- diciembre 1995).

Recidivas

Del total de la muestra ($n = 99$) hubo 6 recidivas (6,1 %), 5 pacientes (5,1 %) con recidiva pelviana loco-regional y 1 paciente (1,01 %) a distancia.

Las pacientes con recidiva loco-regional pelviana, todas tenían un tamaño tumoral hasta 4 cm (rango: 1,4 cm a 4 cm); 4 carcinomas de células escamosas y un adenocarcinoma; del

grado histológico: 3 poco diferenciado y 2 bien diferenciados. Cinco tenían VPH por biopsia y una era negativa tanto en citología como en la biopsia. En cuanto al tratamiento, a 3 pacientes se les practicó una histerectomía radical tipo Meigs y a 2 protocolo radioquirúrgico. La pieza quirúrgica de las 3 pacientes a quienes se le practicó histerectomía radical solamente demostró: un caso con ganglios pélvicos positivos, otra con parametrios infiltrados microscópicamente y, otra con invasión profunda del estroma mayor de 10 mm. Del grupo del protocolo radioquirúrgico: en las 2 pacientes había tumor en la pieza quirúrgica confinado al cuello uterino, con parametrios, manguito vaginal y ganglios negativos.

Tres pacientes recidivaron en cúpula vaginal, todas recibieron 3 implantes vaginales más protocolo de quimioterapia (ifosfamida + cisplatino), 2 pacientes tuvieron progresión de enfermedad, falleciendo por enfermedad y una sola mostró buena respuesta, con controles libres sucesivos de enfermedad.

Dos pacientes recidivaron en pared pélvica (regional), recibiendo como tratamiento de rescate radioterapia más quimioterapia. Una de las pacientes presentó metástasis en la región inguinal con buena respuesta a radioterapia, mientras que la otra presentó progresión de enfermedad.

Una sola paciente presentó recidiva a distancia en pulmón, con tumor clínico inicial de 4 cm, moderadamente diferenciado, presencia de VPH en la biopsia preoperatoria; se le practicó protocolo radioquirúrgico, sin evidenciar tumor en la pieza quirúrgica. El mango vaginal, los parametrios y los ganglios fueron negativos. La recidiva sistémica se manifestó al cuarto año de seguimiento. Se trató con quimioterapia de rescate, sin respuesta, por lo que fallece.

Del total de la muestra, fallecieron 5 pacientes (5,1 %), 1 por enfermedad intercurrente, otra por un segundo primario de colon y 3 por progresión de enfermedad después de recidivar,

con mala respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia de rescate.

DISCUSIÓN

Históricamente en Venezuela, el cáncer de cuello uterino ha representado la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, con una sobrevivencia global (SG) a 5 años, sea con radioterapia integral (radioterapia externa + implantes vaginales) o con cirugía radical, para el estadio I entre 87 % - 90 %, descendiendo a 65 % - 70 % para estadio II, 35 % para el estadio III y 15 % para estadio IV, siendo tratadas las pacientes con estadios avanzados con radioterapia integral ⁽⁷⁾.

Esta patología se ha considerado con mayor prevalencia en un sub-grupo de la población femenina, con las características epidemiológicas descritas en la introducción ^(3,18). Nuestros hallazgos concuerdan con este perfil epidemiológico al haber obtenido el 81,9 % de la muestra con edades entre 21 y 50 años, con una media de 40 años, siendo el 80,8 % premenopáusicas, provenientes en el 75 % de zonas sub-urbanas o rurales de todo el país; cercano al 40 % refirieron consumir cigarrillos, entre 75 % a 78 % tuvieron relaciones sexuales tempranas entre 16 y 20 años; eran múltiparas y el 46 % refería haber tenido más de 3 parejas sexuales. Las infecciones genitales bajas no se detectaron en el 77,8 % y, los anticonceptivos orales solamente se usaron en el 24,2 % de la muestra. Esto último demuestra la falta de un programa de planificación familiar a escala nacional. El antecedente oncológico familiar en la esfera ginecológica o mamaria estuvo presente sólo en el 28,3 % las mujeres incluidas en este estudio, *versus* 6,6 % obtenido por Gotera y col. ⁽¹⁸⁾.

Las estadísticas del Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" ubican al cáncer del cuello uterino invasor temprano, estadio IB, con una prevalencia de 15-20 pacientes por año ⁽¹⁸⁾.

Di Saia y col. ⁽³⁾ señalan la sintomatología clásica de una paciente con cáncer de cuello uterino temprano, en donde el principal síntoma es el sangrado genital anormal o sangrado poscoital; en nuestra serie el 58,6 % de las pacientes lo presentaron, sin embargo, el 25,3 % eran asintomáticas logrando el diagnóstico probablemente en pesquisa oncológica, además que el promedio de tiempo entre el inicio de los síntomas y la primera consulta fue de 4 meses, lo cual pudiera reducirse con programas de educación poblacional.

La FIGO estableció desde 1995 una subclasificación del estadio IB, según el tamaño del tumor clínico confinado al cuello uterino, dividiéndolo en IB1 cuando el tamaño del tumor llega hasta 4 cm y el IB2 cuando éste es mayor de 4 cm ⁽¹⁹⁾. En nuestro estudio, que incluyó pacientes desde 1985 a 1995, evidentemente en las historias clínicas estaban clasificadas únicamente como IB, sin embargo, dividimos las pacientes en estos 2 grupos para el análisis clínico y estadístico.

Está bien establecido, en el estadio IB, la importancia del tamaño tumoral clínico inicial, en el pronóstico para SG, intervalo libre de enfermedad (ILE) y recaída loco-regional. Durrance y col. ⁽²⁰⁾ en 1969, reportaron una mayor recurrencia central pelviana en tumores mayores o iguales a 6 cm endocervicales, en forma de "barril", por lo cual, recomendaba la histerectomía adyuvante después de la radioterapia externa inicial. Eifel y col. ⁽²¹⁻²³⁾ establecen como raro la recaída central pelviana después de radioterapia integral en tumores menores de 5 cm (recaída < 2 %) y tumores exofíticos de 5 cm a 7,5 cm, con recaída de 3 %, en estadio IB. El Grupo de Ginecología Oncológica establece la diferencia en el tamaño tumoral según lo anteriormente expuesto por la FIGO.

En cuanto a la localización del tumor en el cuello uterino, sólo el 8,1 % de la muestra estaba confinado al canal endocervical, el resto

se ubicó en uno o en ambos labios del cuello uterino, lo que demuestra con frecuencia que macroscópicamente el cáncer de cuello uterino en la mayoría de las veces se evidencia al examen físico como lesión exofítica o ulcerada, y en pocas veces hay que buscar la lesión en el canal endocervical, pudiendo crecer en este último de manera endofítica.

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas, llegando al 90 % de los casos de nuestra serie, coincidiendo con los múltiples trabajos revisados ^(3,18,19,24,25). El análisis estadístico para SG no mostró diferencia estadísticamente significativa al comparar el carcinoma de células escamosas con el adenocarcinoma, a diferencia para el grado histológico que si mostró ser un factor pronóstico para la SG, al comparar el bien o moderadamente diferenciado con el pobremente diferenciado, RR = de 2,79, siendo este último más agresivo para recurrencia loco-regional y metástasis ganglionar pelviana ⁽²⁶⁾.

Desde hace más de 20 años, se ha asociado al virus del papiloma humano (VPH) como factor de riesgo asociado para el desarrollo de cáncer de cuello uterino ^(3,19). A pesar de haber encontrado un 55,6 % de las biopsias preoperatorias con VPH, no hubo diferencias estadísticamente significativas para esta variable, por lo que muy probablemente sea una relación asociada más que una causal y de pronóstico adverso para la enfermedad.

Mendenhall y col. ⁽²⁷⁾ establecieron el nivel de hemoglobina y hematocrito como factor pronóstico para recurrencia loco-regional pelviana, dependiendo del estadio clínico de la enfermedad, bajo la hipótesis de la oxigenación necesaria de los tejidos tumorales para obtener un adecuado efecto tumoricida de la radioterapia. En nuestra serie consideramos la hemoglobina y el hematocrito como una variable de pronóstico para recaída pelviana, sin embargo, no pudo analizarse ya que únicamente 2 pacientes tenían hematocrito < 30 % y

hemoglobina < 10 g/dL, que ameritaron transfusiones previa al tratamiento, el resto de la muestra analizada tenían hematocrito > 35 %.

Desde los años 60, la radioterapia juega un papel fundamental en los estadios avanzados de la enfermedad y demostró controlar tanto el tumor primario como la enfermedad regional cerca del 50 % de los casos ⁽³⁾. Asimismo, esta modalidad de tratamiento único en forma integral (Rt. externa más implantes intracavitarios) controla la enfermedad en el estadio IB en el 90 % de los casos y 70 % en estadio II ⁽²⁴⁾. Sin embargo, a pesar de estos resultados, se han estudiado los diferentes factores limitantes al tratamiento único con radioterapia integral, por lo menos en los estadios tempranos de la enfermedad susceptible de otra modalidad de tratamiento, como lo es la cirugía radical. Entre ellos tenemos la radio resistencia del tejido tumoral propio de cada paciente relacionado quizás con la biología tumoral, los implantes vaginales pueden no dar una distribución homogénea de la dosis administrada, quedando zonas sub-tratadas a nivel del útero y de los tejidos para-cervicales tumorales. Por tales motivos, hay autores que preconizan la histerectomía adyuvante posterior a la radioterapia, en casos seleccionados, como en el adenocarcinoma del canal endocervical y el carcinoma de células escamosas que progresan hacia el útero con un crecimiento en “barril” logrando mejores resultados de sobrevida ^(3,19,24).

La histerectomía abdominal radical de Meigs (HARM), ha demostrado índices de curación similar a la radioterapia, en 92 % para estadio IB con ganglios negativos. Sin embargo, se ha estimado que la cirugía radical puede presentar una tasa de complicaciones hasta en un 20 %, especialmente la ocurrencia de fístulas ^(3,12,24,26). Las ventajas de esta modalidad de tratamiento inicial son:

1. Estadiaje preciso de la pieza quirúrgica y de los factores pronósticos (ganglios pélvicos, invasión linfovascular, necrosis tumoral,

infiltración parametrial, invasión profunda del estroma, etc.)

2. Preservación de ovarios en pacientes jóvenes.
3. Uso de la radioterapia para la recidiva.
4. Satisfacción psicológica del paciente por haber removido el tumor.

Las recidivas pelvianas en los 3 primeros años pueden llegar hasta el 30 % en pacientes con ganglios positivos ⁽²⁴⁾.

En nuestro estudio, a 40,4 % de las pacientes se les practicó histerectomía radical de Meigs, todas con estadio IB1. 59,6 % se trató según protocolo radioquirúrgico, en donde se incluyeron tanto a pacientes IB1 y IB2, en ninguno de los 2 procedimientos hubo mortalidad intra-operatoria. El promedio de días de hospitalización del grupo de cirugía solo fue de 9,4 días en comparación con 6,3 días del grupo radio-quirúrgico, inferior éste al reportado por Aguilera y col. ⁽⁸⁾. Las complicaciones posoperatorias fueron superiores en el grupo de cirugía tipo III, 7,5 % de fístulas ureterales o vesico-vaginales versus 1,7 % en el grupo radio-quirúrgico, resultado este encontrado en el protocolo original de Aguilera ⁽⁸⁾. Evidentemente, las ventajas del protocolo radioquirúrgico se centran sobre todo en una cirugía menos extensa y a evitar la morbilidad secundaria a la linfadenectomía.

En el grupo radioquirúrgico el 69 % no tenía tumor residual en la pieza quirúrgica, con esterilización de los ganglios pélvicos en todos los casos, demostrado en el muestreo ganglionar.

Con respecto a los factores pronósticos para la recidiva loco-regional pelviana, SG e ILE, múltiples estudios han demostrado la importancia de parámetros anatómo-patológicos propios de la pieza quirúrgica, si son negativos o positivos microscópicamente, entre los cuales se nombran: mango vaginal, ganglios linfáticos pélvicos, parametrios y paracolpos, permeación linfovascular, necrosis tumoral, invasión

profunda del estroma, invasión a ístmica y tamaño tumoral patológico ^(3,12,19-22,26,27).

Samal y col. ⁽¹²⁾, en su trabajo de identificar los grupos de alto riesgo dentro de los pacientes con ganglios positivos en estadio IB y IIA, identificaron que el tipo histológico (adenocarcinoma) y la infiltración a parametrios son factores pronósticos adversos en el grupo de pacientes con ganglios positivos ($p = 0,003$) y la SG e ILE se reduce a 60 % a 5 años de seguimiento, con recaída pelviana. Chatani y col. ⁽²⁸⁾, establecieron la importancia en la presencia de ganglios pélvicos positivos para recaída loco-regional pelviana y muerte por enfermedad, más aún, estableció que el número de ganglios pélvicos positivos era un factor pronóstico adverso, siendo la SG de 90 % con ganglios negativos, de 1-2 ganglios positivos 59 % y > 2 ganglios positivos 42 % ($p = 0,0001$).

En nuestra serie, de los parámetros de la pieza quirúrgica señalados como factores pronósticos adversos fueron: tamaño tumoral ($p < 0,01$); *status* ganglionar ($p < 0,05$) y el grado histológico ($p < 0,05$). El margen vaginal, los parametrios, la permeación linfovascular, la necrosis tumoral, invasión profunda del estroma e invasión ístmica uterina no fueron estadísticamente significante cuando fueron analizados, sin embargo, apoyado en la literatura revisada, estos parámetros deben ser considerados y evaluados desde el punto de vista histopatológico, debido a que su positividad refleja un factor adverso en cuanto a la sobrevida y a la recaída loco-regional. Para el estado ganglionar, apoyado en la literatura, nuestra serie demostró diferencias estadísticamente significante para la SG, al comparar pacientes con ganglios positivos y negativos en la pieza quirúrgica. De hecho, el riesgo de muerte por presentar ganglios positivos es 3,7 veces mayor.

Eifel y col. ⁽²¹⁾, establecen la relación entre tamaño tumoral mayor o igual a 4 cm o menor de 4 cm con porcentajes de ganglios positivos y SG, reportando en tumores menores de 4 cm la

presencia de ganglios positivos entre 13 % y 21 %; SG entre 84 % y 92 %, mientras que en tumores mayores de 4 cm el porcentaje de ganglios positivos oscila entre 31 % y 80 %; la SG entre 47 % y 65 %. En nuestro estudio, no evidenciamos diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros para los tumores menores o iguales a 4 cm y los tumores mayores de 4 cm.

Cuando comparamos la SG del grupo radioquirúrgico con el de cirugía radical sola, notamos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Además, la histerectomía tipo Wertheim mostró una incidencia menor de complicaciones que la cirugía radical de Meigs. Por otro lado, el riesgo relativo de muerte si no se recibe radioterapia preoperatoria es de 4,59 veces más. Todos estos resultados apoyan el protocolo radioquirúrgico como una modalidad terapéutica aceptable para el cáncer de cuello uterino estadio IB.

De todo lo anterior podemos concluir en:

La recidiva loco-regional obtenida en nuestro trabajo fue del 6,1 %, inferior a la observada en la literatura. La SG de las pacientes tratadas en el Servicio de Ginecología del IOLR a 10 y 15 años independientemente de la modalidad terapéutica fue elevada, de 98,2 % y 96,5 % respectivamente. Las pacientes sometidas al esquema de radioquirúrgico, independiente del tamaño tumoral, tuvieron mejor SG $P < 0,01$ al

compararse con las pacientes tratadas solo quirúrgicamente (HARM). La aplicación del tratamiento radioquirúrgico según el tamaño tumoral demostró mejor sobrevida global en el grupo de paciente con tumores menores o iguales a 4 cm.

El tamaño tumoral, el estado ganglionar y el grado histológico fueron variables pronósticas independientes para la recidiva loco-regional. La permeación linfovascular, la necrosis tumoral, la infiltración profunda del estroma, de los parametrios y paracolpos, del mango vaginal y la invasión a istmo uterino no fueron estadísticamente significante. Este hallazgo ha sido interpretado posiblemente por la omisión en el reporte de estos factores. En base a nuestros resultados debe evaluarse si existe algún sub-grupo, dado por la presencia de factores pronósticos adversos, que se beneficiaría de un tratamiento integrado independientemente del tamaño tumoral. Se recomienda continuar este estudio en el período 1995 – 2000 para poder observar los resultados luego de haber sub-clasificado el estadio IB. La tendencia en los protocolos actuales de tratamiento para el IB2 incluye esquemas de radioterapia con quimioterapia concurrente y sensibilizante, lo cual nos compromete a comparar los resultados obtenidos con estas nuevas modalidades en cuanto a SG, ILE y recidiva loco-regional con los controles históricos.

REFERENCIAS

1. Anuario de Epidemiología del Ministerio de Salud y Desarrollo Social 1998.
2. 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(15):1137-1143.
3. Di Saia Philip. *Oncología Ginecológica Clínica*. 4ª edición. Mosby-Doyma Libros; 1994:58-125.
4. De Vita: *Cancer. Principles and practice of oncology*.

- Edit. Lippincot-Raven; 1997.
5. Brinton LA, Tashima KT, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, Savitz DA, et al. Epidemiology of cervical cancer by cell type. *Cancer Res* 1987;47(6):1706-1711.
 6. Meanwell CA. The epidemiology and etiology of cervical cancer. En: Blackledge GRP, Piver MS, Rutledge F, Smith JP, editores. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44(2):265-722.
 7. Aguilera F, Millán R, García R. Evaluación de un tratamiento integrado original del cáncer de cuello uterino. 1973;VI:309-331.
 8. Russell AH, Burt AR, Russell KJ, Cain JM, Greer BE, Tamimi HK, et al. Adjunctive hysterectomy following radiation therapy for bulky carcinoma of the uterine cervix: Prognostic implications of tumor persistence. *Gynecol Oncol* 1985;22:273-280.
 9. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesions size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975;46(5):507-510.
 10. Nelson J. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1981;12:154-158.
 11. Samlal RA, van der Velden J, Schilthuis MS, Gonzalez D, Ten Kate FJ, Hart AA, Lammes FB. Identification of high risk groups among node positive patients with stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:423-426.
 12. Silver DF, Hempling RE, Piver MS, Recio FO, Eltabbakh GH. Stage I adenocarcinoma of the cervix: Does lesion size affect treatment options and prognosis? *Am J Clin Oncol* 1998;21:431-435.
 13. Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ, Gay FL, Hatch KD, Partridge EE, et al. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage Ib cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1991;43(2):108-112.
 14. Fuller AF Jr, Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33(1):34-39.
 15. Lee ET. Statistical Methods for Survival Data Analysis. Lifetime Learning Publications. Belmont, 1980.
 16. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. Chapman and Hall. Londres, 1984.
 17. Gotera G, Berdeal E, Vasquez J. Carcinoma de cuello uterino 15 años de experiencia quirúrgica en estadios I y II. *IOLR. Rev Venez Oncol* 1999;11(2):49-59.
 18. Rincón MF. Ginecología 96. Artes Gráficas ENEDE. 1996:83-113.
 19. Durrance FY, Fletcher GH, Rutledge FM. Analysis of central recurrent disease in stages I and II squamous cell carcinomas of the cervix on intact uterus. *Am J Roentgenol* 1969;106:831-838.
 20. Eifel P. ASTRO Refresher course: Carcinoma of cervix. Department of Radiation Oncology: MD Anderson Cancer Center. Houston TX. 1998. Abstract.
 21. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patient with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(1):9-16.
 22. Eifel PJ, Thoms WW, Smith TL, Oswald MJ. The relations between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):113-118.
 23. Abu-Rustum NR, Hoskins WJ. Radical abdominal hysterectomy. *Surg Clin North Am* 2001;81(4):815-828.
 24. Gonzalez E, Bittar M, Montiel S, Nasss I, Abraham J, Marcano D. Carcinoma de cuello uterino St I-II Protocolo Radioquirúrgico (1982-1999). *Rev Venez Oncol* 2000; 12(3):98-105.
 25. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cis-platin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(15):1154-1161.
 26. Mendenhall WM, Thar TL, Bova FJ, Marcus RB Jr, Morgan LS, Million RR. Prognostic and treatment factors affecting pelvic control of stage IB and IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiation therapy. *Cancer* 1984;53(12):2649-2654.
 27. Chatani M, Nose T, Masaki N. Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:368-373.