

COMPARACIÓN ENTRE QUIMIORRADIOTERAPIA DEFINITIVA Y QUIMIORRADIOTERAPIA Y CIRUGÍA EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO ESTADIOS IB2 Y IIA

VÍCTOR ZÉNZOLA, DENISE MATTAR, JORGE CASTILLO, GIUSEPPE PASQUALE, JORGE SÁNCHEZ LANDER, FRANCISCO MEDINA, MARCOS CHACÓN, JESÚS VÁSQUEZ, GIOVANNI VENTO

INSTITUTO ONCOLÓGICO LUIS RAZETTI. CARACAS. VENEZUELA. SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

TRABAJO GANADOR MENCIÓN HONORÍFICA PREMIO BERNARDO GUZMÁN BLANCO. 2006

RESUMEN

OBJETIVOS: Comparar el tratamiento de pacientes que reciben radioquimioterapia definitiva, con pacientes a quienes se ofrece cirugía luego de tratamiento quimiorradiante, en carcinoma de cuello uterino estadios IB2, IIA. **MÉTODOS:** Desde enero 2001 a abril 2006, 86 pacientes con carcinoma de cuello uterino estadios IB2 IIA fueron seleccionadas. Se identificaron 3 grupos de tratamiento: 1. Quimiorradiación sola (quimiorradioterapia externa más implantes): 44 pacientes. 2. Quimiorradioterapia externa seguida de histerectomía ampliada tipo II (27 pacientes). 3. Quimiorradioterapia externa más implantes seguida de histerectomía ampliada tipo I (15 pacientes). La comparación basó en respuesta clínica, patológica, sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, complicaciones. **RESULTADOS:** La mediana en seguimiento fue 24 meses (rango 4 a 64). En los grupos que recibieron cirugía, la respuesta patológica completa fue de 60 % en el sometido a histerectomía tipo I, y 33 % en el sometido a histerectomía tipo II.

Sobrevida libre de enfermedad 64 meses 61,36 %, 59,2 % y 60 % respectivamente. No hubo diferencias significativas al aplicar tres diferentes pruebas estadísticas en sobrevida global y libre de enfermedad para los tres grupos. Las complicaciones fueron mínimas.

DISCUSIÓN: La cirugía aplicada luego de tratamiento

SUMMARY

OBJECTIVE: To compare treatment of patients underwent definitive chemoradiation with patients that offer surgery after treatment with chemoradiation for cervical cancer stage IB2-IIA. **METHODS:** From January 2001 to April 2006, 86 patients with cervix cancer stage IB2-IIA were selected. Identified 3 groups of treatment: 1 Chemoradiation alone (external chemoradiation plus brachytherapy): 44 patients. 2 External chemoradiation followed by extended hysterectomy class II (27 patients). 3 External chemoradiation plus brachytherapy followed by extended hysterectomy class I (15 patients). The endpoints were based compare the clinical and pathologic response, overall survival, disease free survival and complications. **RESULTS:** The median duration of follow-up has been 24 months (range 4 to 64). The groups underwent surgery complete pathologic response was achieved in 60 % (posthysterectomy class I) and 33 % (posthysterectomy class II). At 64 months, the disease-free survival rate was 61.36 %, 59.2 % and 60 % respectively. No significant difference was found in overall survival or disease free survival group when we applied the same 3 different statistics method to the 3 groups. No serious complications were registered. **DISCUSSION:** the applicator surgery post complete integral chemoradiation treatment did not improve the pelvic control rates, and the overall survival rates, nor disease-free survival rates for patients with cervix carcinoma stage IB2-IIA. In patients when brachytherapy is not available to perform an extended amplified hysterectomy class II after external chemoradiation is an acceptable alternative, to guaranteed an adequate locoregional control of the disease.

KEY WORDS: Cervix cancer chemotherapy, radiation-therapy, surgery

Recibido: 13/06/2006 Revisado: 25/07/2006

Aceptado para Publicación: 16/10/2006

Correspondencia: Víctor Zénzola.

Servicio de Ginecología.

Instituto Oncológico Luis Razetti. Calle Real de Cotiza, San José, Caracas.

E-mail: vitozenzola@hotmail.com

quimiorradiante integral no parece mejorar tasas de control local, sobrevida global en pacientes con carcinoma de cuello uterino estadio IB2, IIA. En pacientes que no puedan recibir implantes, la histerectomía ampliada tipo II luego de quimiorradiación externa es una alternativa útil que garantiza un adecuado control locorregional de enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cuello uterino, quimioterapia, radioterapia, cirugía

INTRODUCCIÓN

La neoplasia maligna del cuello uterino ocupa en Venezuela el primer lugar en incidencia y muerte por cáncer en mujeres⁽¹⁾. El cáncer precoz del cuello del útero engloba a los estadios IA1, IA2, y IB1 de la clasificación por etapas de la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) de 1995⁽²⁾. Para estos tumores tanto la radioterapia como la cirugía, solas o en combinación, obtienen cifras similares de respuesta, si bien en la mayoría de los centros el tratamiento quirúrgico se considera la primera opción⁽³⁾. Para la enfermedad localmente avanzada, lo que equivale a tumores de más de 4 cm, o a estadio mayor de IB2, la radioterapia ha cumplido un rol protagónico a lo largo de los años, sola o en combinación con cirugía, en lo que se ha conocido como protocolos radioquirúrgicos. En Venezuela, la experiencia de mayor relevancia fue el tratamiento integrado, ideado por Francisco Aguilera y Ramón Millán⁽⁴⁾, en la que pacientes con estadios I, IIA y IIB fueron sometidos a radioterapia externa sin implantes, y luego a una histerectomía tipo “Wertheim sin linfadenectomía”, lo que corresponde actualmente a una histerectomía ampliada tipo II en la clasificación de Piver y Rutledge⁽⁵⁾. Lograron tasas de sobrevida global de 89 %, 78 % y de 58 % a los 3 años para los estadios I, IIA y IIB respectivamente. Sin embargo, se registraron complicaciones mayores

como lesiones de vías urinarias y recto. En su concepción la radioterapia externa eliminaría la enfermedad ganglionar pélvica mientras que la histerectomía removería la enfermedad central y evitaría las complicaciones asociadas a los implantes. La introducción de la quimioterapia en forma concurrente a la radioterapia fue consecuencia de la publicación en 1999 de tres estudios fase III prospectivos, que demostraron mejoras significativas en las tasas de sobrevida⁽⁶⁻⁸⁾. Actualmente, la norma general aceptada en el tratamiento del cáncer localmente avanzado es una combinación de radioterapia externa e implantes, con quimioterapia concurrente con compuestos a base de platino, debiéndose alcanzar la dosis de 8500 cGy en el punto A para considerar el tratamiento como suficiente. Una alternativa en evaluación es la quimioterapia neoadyuvante seguida de histerectomía radical en etapas seleccionadas⁽⁹⁾. En los estadios IB2, IIA, e incluso en el IIB el papel de la histerectomía luego de radioterapia integral (externa más implantes) fue y sigue siendo un hecho controversial aun con la adición de la quimioterapia y su uso se ha ido abandonando. Sin embargo, algunos estudios demuestran una reducción de la recaída locorregional^(6,10) y sigue siendo un tema a considerar el potencial beneficio en pacientes con enfermedad residual micro o macroscópica luego de radioquimioterapia⁽¹¹⁾.

A partir del año 2000 en nuestra institución, los tumores de más de 4 cm limitados al cuello uterino y las lesiones que afectan el tercio superior de la vagina (IB2 y IIA de la FIGO) son tratadas con una combinación de radioterapia externa, implantes, y quimioterapia concurrente. A algunos pacientes se les ofrece histerectomía. Si han recibido implantes se les somete a una histerectomía ampliada tipo I en la clasificación de Piver y Rutledge. Si el paciente sólo recibe quimioterapia y radioterapia externa se le somete a una histerectomía ampliada tipo II, en lo que denominamos “Protocolo Aguilera Millán modificado”, puesto que la quimioterapia no

formaba parte del tratamiento original.

El objetivo del presente trabajo es comparar al grupo de pacientes que recibieron radioquimioterapia definitiva (externa más implantes con quimioterapia concurrente) con el grupo de pacientes a quienes se les ofreció cirugía luego del tratamiento quimiorradiante, en los estadios IB2 y IIA, en términos de sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y complicaciones, intentando definir el papel de la cirugía en el tratamiento de este grupo de neoplasias.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE PACIENTES

La revisión de los datos de las historias clínicas identificó 875 casos de carcinoma de cuello uterino tratados y diagnosticados en el Instituto de Oncología "Luis Razetti" entre enero de 2001 y abril de 2006. El mayor porcentaje de casos se concentró en el estadio IIIB con 323 pacientes (36,9 %). En relación con los tipos histológicos, 766 (87,54%) correspondieron a carcinoma de células escamosas, 73 (8,34 %) a la variante adenocarcinoma y 36 (4,11 %) a la adenoescamoso. Se incluyeron en nuestro estudio 160 (18 %) pacientes con enfermedad en estadios IB2 y IIA, según el sistema de clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). De éstas fueron excluidas las que no recibieran quimioterapia concurrente, las que no continuaron el seguimiento en nuestro centro o quienes recibieron tratamiento quirúrgico de inicio (n = 74). El resto de los casos (n = 86) sirvió como población para este estudio.

Las características demográficas, clínico-patológicas y los diferentes tratamientos fueron extraídos de las historias clínicas en cada caso. Las características clínicas de las pacientes y la histología tumoral se muestran en el Cuadro 1. La mayoría de los casos (71 %) eran estadio IB2. La edad promedio de las pacientes al momento del diagnóstico fue 40 años (rango 21

Cuadro 1. Características de los pacientes n = 86

Característica	No. pacientes	%
Estadio FIGO		
IB2	61	71
IIA	25	29
Edad		
<30	17	20
31-50	53	62
>51	16	19
Histología		
Carcinoma de células escamosas	65	75
Adenocarcinoma	9	10
Adenoescamoso	8	9
Carcinoma	2	2
Carcinoma de células claras	2	2
Diferenciación histológica		
Moderada	50	58
Poco	16	19
Bien	20	23

a 69). Antes de iniciar cualquier tratamiento, las pacientes fueron sometidas a un sistema de clasificación clínica y paraclínica que incluía examen físico, toma de biopsia o revisión de la misma por un patólogo de nuestro centro, tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis para excluir enfermedad avanzada, así como rectoscopia y cistoscopia. El tamaño tumoral en centímetros no fue reportado en vista de dificultades para obtener un consenso en el valor por la variabilidad inter observador entre los diferentes examinadores. Los hallazgos histológicos indicaron que 75 % de los casos eran carcinomas de células escamosas, 10 % adenocarcinoma y 9 % adenoescamoso.

TRATAMIENTO

Se identificaron tres grupos de tratamiento que consistían en: 1. Quimiorradiación sola, 2. Quimiorradioterapia externa seguida de

histerectomía ampliada tipo II, y 3. Quimiorradioterapia externa más implantes seguida de histerectomía ampliada tipo I.

En el grupo de tratamiento de quimiorradiación sola ($n = 44$), las pacientes recibieron en promedio 50 Gy de terapia de radiación pélvica externa, fraccionada en aproximadamente 25 sesiones a 1,8 Gy por día, mediante un acelerador lineal o con una unidad de Cobalto 60. En algunos casos se administraban dosis adicionales de hasta 10 Gy. Luego de 47 días (como promedio) se aplicaba fuera de nuestro instituto braquiterapia intracavitaria de baja tasa. La mayoría de las pacientes recibieron cuatro (72 %) y dos sesiones (26 %). En promedio la dosis total de radioterapia alcanzada en el punto A fue 78,46 Gy. Las pacientes recibieron de cuatro a seis tratamientos semanales de quimioterapia empezando el primer día de la radioterapia externa. La mayoría (89 %) fueron tratadas con un esquema que contenía cisplatino únicamente, en una dosis de 45 mg/m² endovenosa, con dosis máxima hasta 75 mg. A tres de las pacientes se les agregó taxanos y a partir de 2005 dos pacientes (2,3 %) recibieron gemcitabina además del cisplatino. En 31 pacientes (72 %) se administró quimioterapia concurrente con los implantes y el número de ciclos se ajustaba al de los implantes (rango 1 a 4).

En el grupo de quimiorradioterapia externa seguida de histerectomía ampliada tipo II ($n = 27$), las pacientes fueron sometidas a quimioterapia concurrente con radioterapia. Recibieron 48 Gy (rango 40 a 57) de terapia de radiación pélvica externa fraccionada en aproximadamente 25 sesiones a 1,8 Gy por día, mediante un acelerador lineal o con bomba de Cobalto. Luego en algunos casos se administraban boost adicionales de hasta 10 Gy. Las pacientes recibieron un promedio de 5 (rango 3 a 7) ciclos semanales de quimioterapia empezando el primer día de la radioterapia externa. Todas fueron tratadas con un esquema que contenía cisplatino únicamente, en una dosis

de 45 mg/m² endovenosa con dosis máxima de 75 mg. Luego de 50 días como promedio, (rango 10 a 100) se realizó histerectomía ampliada tipo II según la clasificación de Piver-Rutledge, que consiste en la extirpación de los tejidos paracervicales, disecando y tunelizando el uréter, desviándolo lateralmente, logrando seccionar los ligamentos cardinales y los útero sacros a mitad camino hacia la pared pélvica y el sacro. No se realizó disección ganglionar ilíaco-obturatriz a ningún grupo en vista de que, conceptualmente, los campos de radioterapia incluían las regiones ganglionares. Se evaluaron tanto la respuesta clínica como la respuesta patológica. La respuesta patológica a la terapia se basó en el examen patológico del espécimen resecado (útero, mango vaginal y parametrios) en búsqueda de enfermedad residual. Se utilizó la terminología de respuesta patológica completa (RPC) y enfermedad residual (ER), que a su vez se clasifica en lesiones preinvasoras y en carcinoma.

En el grupo de quimiorradioterapia externa más implantes seguida de histerectomía ampliada tipo I ($n = 15$), todas las pacientes fueron sometidas a quimioterapia concurrente con radioterapia. Las pacientes recibían 49 Gy (rango, 45 a 60) de terapia de radiación pélvica externa fraccionada en aproximadamente 25 sesiones a 1,8 Gy por día mediante un acelerador lineal o con Cobalto 60. Luego en algunos casos se administraban dosis adicionales de hasta 10 Gy. La dosis total acumulada en el punto A fue de 77,46 Gy como promedio. Las pacientes recibieron un promedio de 5 (rango 3 a 7) ciclos semanales de quimioterapia empezando el primer día de la radioterapia externa. La mayoría (87 %) fueron tratadas con un esquema que contenía Cisplatino únicamente, en una dosis de 45 mg/m² endovenosa con dosis máxima de 75 mg. A dos de las pacientes se les agregó taxanos. Luego de 52 días como promedio (rango 14 a 142) se realizó histerectomía ampliada tipo I o modificación de Telinde, donde se extirpan los tejidos paracervicales, disecando

y tunelizando el uréter, desviándolo lateralmente y ligando la arteria uterina justo en el cruce con el mismo. Igualmente, en este grupo el criterio de respuesta fue evaluado mediante la respuesta clínica y patológica.

COMPLICACIONES

Se analizaron las complicaciones mayores obtenidas durante el período peri-operatorio y las que surgieran en la evolución de las pacientes luego de su tratamiento definitivo en los 3 grupos, enfatizando las ocurridas en vías urinarias, digestivas y del área vulvovaginal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó para el análisis estadístico el software SPSS 10 para Windows. Para calcular las diferencias en la sobrevida global y libre de enfermedad se utilizaron los test de Log Rank, Breslow y Tarone-Ware. Otras estimaciones fueron calculadas a través del método exacto de Fisher. Un valor de P de 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La mediana en el seguimiento ha sido de 24 meses, con una desviación estándar de $26,54 \pm 15,10$ (rango de 4 a 64).

De las 86 pacientes evaluadas, 44 pertenecieron al grupo que recibió quimiorradiación sola, 27 se sometieron a quimiorradiación externa e histerectomía tipo II y 15 a quimiorradiación externa más implantes seguida de histerectomía tipo I (Cuadro 2).

RESPUESTA CLÍNICA Y PATOLÓGICA

Veinte y cuatro pacientes (54,55 %) en el grupo de quimiorradiación sola, 17 (62,96 %) en el grupo de quimiorradiación externa seguida de histerectomía tipo II, y 10 (66,67 %) de los pacientes del grupo de quimiorradiación externa más implantes e histerectomía ampliada tipo I, registraron una respuesta clínica del 100 % luego de recibir quimiorradioterapia externa (Cuadro 2). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuesta clínica, luego de radioterapia externa y quimioterapia concurrente, para los 3 grupos (Cuadro 3).

Cuadro 2. Datos generales. N = 86

	Radioquimiocirugía			Quimiorradiación sola			Radioquimioimplante/cirugía		
	Descrip.	%	Pac	Descrip.	%	Pac	Descrip.	%	Pac
Edad (años)	n = 27			n = 44			n = 15		
Media $\pm$ DE	41,11 $\pm$ 11,00			39,98 $\pm$ 11,09			41,80 $\pm$ 8,06		
Mediana	41,00			38,00			43,00		
Rango	21,00-60,00			25,00-69,00			27,00-55,00		
Estadio									
IIA		3,49	3		23,26	20		2,33	2
IB2		27,91	24		27,91	24		15,12	13
Respuesta clínica luego de quimiorradioterapia externa									
Si		62,96	17		54,55	24		66,67	10
No		37,04	10		45,45	20		33,33	5

Radioquimiocirugía= quimiorradioterapia externa seguida de histerectomía tipo II.

Quimiorradiación sola= quimiorradioterapia externa más implantes.

Radioquimioimplante/ cirugía= quimiorradioterapia externa con implantes más histerectomía tipo I.

Cuadro 3. Comparación entre grupos a la respuesta clínica luego de quimiorradioterapia externa (prueba exacta de Fisher)

Grupo	P-value
Radioquimiocirugía vs quimiorradiación sola y radioquimioimplante/cirugía	0,416
Quimiorradiación vs radioquimiocirugía y radioquimioimplante/cirugía	0,388
Radioquimioimplante/cirugía vs radioquimiocirugía y quimiorradiación sola	0,393
Todos los grupos †	0,638

Ningún resultado fue estadísticamente significativo (P de 0,05).

En cuanto a la respuesta patológica, en el grupo de quimiorradioterapia externa seguida de histerectomía ampliada tipo II se obtuvo respuesta patológica completa (RPC) en 33 % (9/27 pacientes) y enfermedad residual (ER) en 67 % de los pacientes, que a su vez se clasificaba en lesiones preinvasoras (NIC) en 5 pacientes y en carcinoma en 13 pacientes. Luego de la cirugía se aplicó fuera de nuestro instituto braquiterapia de baja tasa de dosis a 7 de estos 13 pacientes que tenían carcinoma como enfermedad residual macroscópica. En el grupo de quimiorradioterapia externa más implantes seguida de histerectomía ampliada tipo I, se obtuvo respuesta patológica completa en 60 % (9/15 pacientes), enfermedad residual en 40 % (6/15) de los pacientes, con lesiones preinvasoras (3 pacientes), un paciente con hiperplasia glandular atípica y dos pacientes con carcinoma.

EVOLUCIÓN

Grupo de quimiorradiación sola: 6 pacientes presentaron recaída pélvica lateral, 2 pélvica central, 1 peritoneal (carcinomatosis), y 1 pélvica-paraórtica. Dos pacientes presentaron recaída a distancia, una de ellas en pulmón, la otra en columna vertebral. Hasta la fecha 5 de las 44 pacientes han fallecido por progresión de la enfermedad (11,36 %). A los 64 meses (5,3 años), 27 (61,36 %) pacientes continúan vivas

sin enfermedad. La mediana en la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad es de 24 y 22 meses respectivamente.

Se registraron como complicaciones 3 rectitis actínicas y 3 sinequias vaginales severas.

Grupo de quimiorradioterapia externa seguida de histerectomía ampliada tipo II: 3 pacientes presentaron recaída pélvica central, 2 pélvica lateral, 1 pélvica-paraórtica, y 1 presentó recaída a distancia en la glándula tiroidea. Cuatro de las 27 pacientes (14,8 %) han fallecido por progresión de la enfermedad. A los 64 meses (5,3 años), 16 (59,2 %) pacientes están vivas sin evidencia de enfermedad. La mediana en la sobrevida global y libre de enfermedad es de 27 y 25 meses respectivamente.

Sólo se registró como complicación una paciente con rectitis actínica. No hubo complicaciones perioperatorias mayores.

Grupo de quimiorradioterapia externa más implantes, seguida de histerectomía ampliada tipo I: 1 paciente presentó recidiva pélvica central, 1 pélvica central más carcinomatosis y 1 presentó recaída a distancia en pulmón. Tres pacientes (20 %) han fallecido por progresión de la enfermedad. Una de ellas tenía carcinoma residual en la pieza de histerectomía. A los 64 meses (5,3 años), 9 (60 %) pacientes están vivas sin evidencia de enfermedad. La mediana en la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad es de 35 y 34 meses respectivamente.

No se registraron complicaciones perioperatorias mayores.

Tres diferentes pruebas estadísticas (Log Rank, Breslow y Tarone-Ware) se utilizaron para comparar la sobrevida global y libre de enfermedad en los tres grupos. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Cuadro 4).

Cuadro 4. Test de igualdad de las distribuciones de sobrevida para las variables de sobrevida global y libre de enfermedad

Grupo	P-value
Sobrevida global	
Log Rank (Mantel-Cox)	0,445
Breslow (Wilcoxon generalizado)	0,166
Tarone-Ware	0,202
Sobrevida libre de enfermedad	
Log Rank (Mantel-Cox)	0,911
Breslow (Wilcoxon generalizado)	0,481
Tarone-Wares	0,682

Ningún resultado fue estadísticamente significativo (P de 0,05).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que no hubo diferencia en la respuesta clínica en la primera fase del tratamiento (radioterapia externa pélvica y quimioterapia concurrente), común para los tres grupos. En más de la mitad de los pacientes se describió desaparición clínica del tumor. Sin embargo, más importante es la respuesta patológica, sólo obtenida en las pacientes sometidas a cirugía. Se registró respuesta patológica completa sólo en el 60 % de las pacientes que recibieron implantes, pero de aquellas con enfermedad residual, sólo dos casos

correspondieron a carcinoma (2/15), por lo que la RPC debería estimarse en 86,6 %, si excluimos a la neoplasia preinvasora como enfermedad residual. Las tasas de enfermedad residual luego de quimiorradioterapia en las piezas de histerectomía varían desde un 32,5 % a un 58,6 %, dependiendo del estadio ^(6,12,13). En estos estudios siempre se incluye braquiterapia. En el estudio de Keys, sólo se evaluó el estadio IB2 y la tasa de enfermedad residual luego de quimiorradioterapia más implantes fue de 46 %. Siempre agrega histerectomía extrafascial y señala que tiene impacto sobre el control pélvico alcanzado de 89 %⁽⁶⁾. No hemos encontrado estudios que apliquen cirugía luego de quimiorradioterapia sin implantes. El concepto de sustituir a los implantes con una cirugía más radical en estadios IB2 y IIA, luego de quimiorradioterapia externa sola, no está registrado en la literatura. En nuestro estudio, las pacientes sometidas a histerectomía ampliada tipo II, registraron una respuesta patológica completa de 33 %, con carcinoma residual en 13 de 27 pacientes. La diferencia en la respuesta es esperable por la no administración de braquiterapia en este grupo.

La dosis total de radioterapia externa alcanzada es homogénea en los tres grupos, lo que explica la similitud en la respuesta clínica de la primera fase del tratamiento. Para los grupos sometidos a cirugía el tiempo transcurrido entre el fin de los implantes y el acto quirúrgico se corresponde con los parámetros aceptados de entre 4 y 6 semanas. Sin embargo, consideramos que en los grupos que recibieron implantes, el tiempo transcurrido entre el fin de la radioterapia externa y el inicio de la braquiterapia, debe ser acortado. Al analizar la dosis total acumulada en el punto A en el grupo de quimiorradiación sola (promedio 78,46 Gy) existe un subgrupo de pacientes que no alcanzan la dosis óptima de 85,00 Gy, si se pretende un tratamiento óptimo y definitivo.

No hubo diferencias significativas en las

tasas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en los tres grupos a pesar de los aspectos señalados con anterioridad. Las tasas de sobrevida libre de enfermedad a los 64 meses se situaron en 61,36 %, 59,2 % y 60 % respectivamente. Houvenaeghel y col. obtuvieron cifras de sobrevida libre de enfermedad del 58,7 % en estadio IB-IIB al aplicar cirugía luego de quimiorradiación más implantes⁽¹⁴⁾. Eifel y col. reportaron unas tasas de sobrevida global y de sobrevida libre de enfermedad a los 5 años de 79 % y 74 % respectivamente, con quimiorradiación e implantes sin histerectomía adyuvante en estadios IB2-II⁽¹⁵⁾. La similitud en los resultados evidenciada en estos trabajos, en su mayoría fase II, ejemplifican la controversia existente en el papel de la histerectomía adyuvante como factor que aumente el control locorregional y por tanto la sobrevida global.

En nuestro estudio se comparan ambas modalidades de tratamiento y se agrega una tercera (la posibilidad de no recibir implantes), y al obtener cifras similares de sobrevida global y libre de enfermedad en los tres grupos, comparables con las obtenidas en los trabajos señalados, pareciera sugerir que añadir cirugía al grupo que recibió el tratamiento quimiorradiante con implantes no agrega mayor beneficio en el control locorregional de la

enfermedad. No se pudo establecer en este grupo el papel de la cirugía en caso de enfermedad residual, luego de braquiterapia, por el limitado número de pacientes. En el grupo de quimiorradiación sin implantes, la histerectomía tipo II es parte del tratamiento, y es por tanto insustituible. La morbilidad en las tres formas de tratamiento fue mínima.

En conclusión, la histerectomía luego del tratamiento quimiorradiante integral (externa más implantes) no parece mejorar las tasas de control local, ni la sobrevida global en las pacientes con carcinoma de cuello uterino estadios IB2 y IIA. En las pacientes que no puedan recibir implantes, la histerectomía ampliada tipo II, sin linfadenectomía, es una alternativa útil y segura con complicaciones perioperatorias mínimas, que garantiza un adecuado control locorregional de la enfermedad y una sobrevida global comparable al grupo de quimiorradioterapia integral. Recomendamos, sin embargo, la utilización de implantes posoperatorios si se evidencia enfermedad residual cónsona con carcinoma macroscópicamente detectable. Son necesarios estudios fase III, aleatorios, con mayor cantidad de pacientes, que definan el papel de la cirugía en el carcinoma de cuello uterino luego de quimiorradioterapia integral.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud y Desarrollo Social (Venezuela). Anuario de Epidemiología y Estadística Vital. Caracas: MSDS; 2003. Disponible desde : URL: <http://www.msds.gov.ve/msdsnew/direcciones.msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivos/Anuarios.htm>
2. Cervix uteri. En: American Joint Comité on Cancer: AJCC Cancer Staging. Manual. 5ª edición. Filadelfia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 1997.p.189-194.
3. Morice Ph, Castaigne D. Advances in the surgical management of invasive cervical cancer. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2005;(17):5-12.
4. Aguilera F, Millán R. Evaluación de un tratamiento integrado original del cáncer de cuello uterino. Acta Oncol Venez. 1973;6(4):309-331.

5. Piver S, Rutledge F, Smith P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974;44:265.
6. Keys HM, Bundy B, Stehman F, Muderspach, Chafe W, Suggs SL, 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(15):1154-1161.
7. Rose P, Bundy B, Watkins E, Thipgen T, Deppa G, Maiman M, et al. Concurrent Cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1144-1153.
8. Morris M, Eifel P, Lu J, Grigbsy P, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1137-1143.
9. Sardi J E, Boixadera M, Sardi J. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: A new trend. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17:43-47.
10. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafacial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2003;89:343-353.
11. Decker M, Burke J, Gallup D, Silveiro R, Weems D, Duttenhauer J, et al. Completion hysterectomy after radiation therapy for bulky cervical cancer stages IB, IIA, and IIB: Complications and survival rates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:654-660.
12. Classe JM, Morice P, Rodier. Pathological evaluation of pelvis radiotherapy with concurrent cisplatin-based chemotherapy followed by surgery in treatment of locally advanced cervical cancer: a retrospective multicentric experience. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(3):61.
13. Houvenaeghel G, Mountadier V, Bladou F, Zalta R. Recurrence of pelvis cancer. Pelvic reconstruction: When, how, why. *Ann Chir.* 1999;53(9):902-904.
14. Houvenaeghel G, Lelievre Loic, Gonzague-Casabianca, Buttarelli M, Mountadier V, Goncalves A. Long term survival after concomitant chemoradiotherapy prior to surgery in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2006;(100):338-343.
15. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grisby PW, Cooper J, et al. Pelvis irradiation with concurrent chemotherapy vs pelvis and paraortic irradiation for high risk cervical cancer. Update of the RTOG 90-01. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):872-880.