

CÁNCER DE CUELLO UTERINO TRATADO CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA DIEZ AÑOS DE SEGUIMIENTO

DORIS BARBOZA, ENRIQUE GUTIÉRREZ, NELSON URDANETA, ANDRÉS VERA, PERFECTO ABREU, MARÍA VILLEGAS

RESUMEN

OBJETIVO Analizar los resultados del tratamiento combinado del cáncer de cuello uterino. **MÉTODO:** Se revisaron 236 historias, correspondientes a pacientes tratadas en el Servicio de Radioterapia Oncológica GURVE entre los años 2000 - 2010. El tratamiento consistía en radioterapia externa, 4 500 cGy a pelvis + 1 000 cGy a parametrios, concurrente con quimioterapia semanal cisplatino (40 mg/m²), seguido de braquiterapia de alta tasa. **RESULTADOS:** Edad: El rango fue entre 26 y 86 años, con un promedio de 52,3 y una media de 51 años. El mayor grupo etario está entre 41 y 60 años. La variedad histológica más frecuente es el epidermoide (75,7 %). El 81,7 % recibió radioterapia concurrente con quimioterapia, seguidos o intercalados de braquiterapia. Se observó que el 50,6 % de las pacientes cumplieron el tiempo total de tratamiento en menos de 8 semanas; 110 pacientes lo culminaron por encima de las 8. Recibieron braquiterapia 223 pacientes. Actualmente, 163 (69,3 %) se encuentran vivas sin enfermedad, 24 con enfermedad (10,21 %); de las fallecidas 8 murieron sin enfermedad (3,40 %) y 40 con enfermedad, (17,02 %). El tiempo promedio de seguimiento es 46,5 meses (abril 2012). La sobrevida global fue 77,8 % a los 5 años. **CONCLUSIONES:** Nuestros resultados son comparables a los publicados internacionalmente. La adición de cisplatino como terapia estándar reduce la recurrencia y la muerte relacionada con enfermedad para todos los estadios. Los tratamientos con espacios de tiempo adecuado garantizan una mejor sobrevida.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, cuello uterino, radioterapia, quimioterapia, braquiterapia.

SUMMARY

OBJECTIVE: To analyze results of combined treatment of cervical cancer. **METHODS:** In 236 medical records were reviewed between the years 2000-2010 at GURVE, Oncological Radiotherapy Unit. The patients received a treatment of external radiotherapy that consisted in 4 500 cGy to pelvis plus 1 000 cGy to parametrium, concurrent with weekly chemotherapy using cisplatin (40 mg/m²), followed by high rate of brachytherapy. **RESULTS:** The age range was between 26 and 86 years old, with an average of 52.3 and a median of 51 years. The largest group age was between 41 and 60 years old. The most common histological variety was the epidermoid (75.7 %). The 81.7 % of the patients received radiotherapy concurrent with chemotherapy, followed or interspersed with the brachytherapy. It was observed that the 50.6 % of the patients reached the complete treatment time in less than 8 weeks. 110 patients achieved it over the 8 weeks. 223 patients received brachytherapy. At present time, 163 (69.3 %) are alive free of disease, 24 of them continued with disease (10.21 %); 8 patients died for different causes (3.40 %) and 40 patients died with the disease, (17.02 %). The average time of follow-up was of 46.5 months (April 2012). The overall survival was 77.8 % at 5 years. **CONCLUSIONS:** Our results are similar with international publications. To add cisplatin as standard therapy reduce recurrence and death related disease for all the stages. Treatments appropriate time periods ensure better survival.

KEY WORDS: Cancer, cervix, radiation therapy, chemotherapy, brachytherapy.

Recibido:29/05/2012 Revisado:12/08/2012
Aceptado para publicación:05/10/2012

Correspondencia: Dra. Doris Barboza. Av. Principal con calle Santa Ana. Instituto Médico La Floresta, Caracas. Tel:+58212-2846346.
E-mail: dorisbarbozad@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

Han pasado 15 años desde que se vio el dramático cambio en el manejo del cáncer cervical. En 1995 el tratamiento óptimo era relativamente simple, mujeres con estadios tempranos eran usualmente sometidas a histerectomía radical, mientras que con enfermedad avanzada eran tratadas con radioterapia (RT) y braquiterapia (BT). A finales de los 90 el enfoque estándar del tratamiento del cáncer cervical cambió, con los trabajos aleatorizados ⁽¹⁻¹⁰⁾ investigadores demostraron que la adición del cisplatino (Cis) en los protocolos de tratamiento podría reducir la recurrencia de enfermedad y muerte por lo menos en un 50 % ⁽³⁻¹⁴⁾. Actualmente la combinación de quimioterapia (QT) y RT se usa en los protocolos de tratamientos desde los estadios IB2. Sin embargo, a pesar de las ganancias en respuestas biológicas y clínicas se ha observado un incremento de la toxicidad aguda con la combinación del tratamiento, y con la utilización de nuevas técnicas de radioterapia una mejoría notable en el control local.

MÉTODO

Se revisaron 236 historias correspondientes a pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas en el Instituto Médico “La Floresta” entre los años 2000 y 2010, con un rango de edad entre los 26-86 años, promedio de 52,3 años y una media de 51 años. El mayor número de pacientes pertenece al grupo etario entre 41 y 60 años, las 129 restantes que serían el 54,8 % son menores de 50 años. Todas las pacientes tenían tomografía de abdomen y pelvis, RX de tórax y la mayoría endoscopias.

Se revisaron los detalles de estadio, tipo histológico, ganglios metastásicos y parametrio afecto.

La histología más frecuente hallada correspondía al cáncer epidermoide, representando el 75,5 % del total de la población. De acuerdo con la calcificación FIGO, se observó que el 65 % del total corresponde a estadios IIB y IIIB. En cuanto a los parametrios, un 40,9 % de las pacientes presentaban al momento del ingreso afección en ambos, siendo el izquierdo el más frecuente (23,4 %).

En el Cuadro 1, se resume las características clínicas.

RADIOTERAPIA

La radioterapia se aplicó utilizando fotones con energía de 4 MEV y 18 MEV, realizamos el tratamiento mediante 4 campos pélvicos conformados. El 81,7 % de la población recibió RT concurrente con QT, seguido o intercalado con BT. La dosis fracción fue entre 180 y 200 cGy y la dosis promedio de RT externa fue de 4 552,3 cGy a la pelvis; la dosis a parametrios varió entre 400 y 1 800 cGy, con una media de 1 000 cGy. Cabe destacar, que 8 pacientes recibieron RT pre aórtica. Se muestran las modalidades de tratamiento (Cuadro 2).

El tiempo total de tratamiento se puede observar en el Cuadro 3, que varía de acuerdo con el tipo utilizado. El 50,6 % de las pacientes cumplieron el tratamiento en un tiempo menor de 8 semanas. De un total de 192 pacientes que recibieron RT+QT+BT, 82 culminaron el tratamiento en menos de 8 semanas y las 110 restantes lo hacen por encima de 8 semanas.

QUIMIOTERAPIA

El estándar de QT consistió en cisplatino (40 mg/m²) semanal por 5 a 6 ciclos concurrente con RT.

BRAQUITERAPIA

223 pacientes recibieron braquiterapia de alta tasa. Al inicio de este estudio 2 pacientes recibieron la BT previa a la RT; 33 pacientes

Cuadro 1. Características clínicas.

	Características	Nº Pacientes	%
Edad	> 50	129	54,89
	< 50	106	45,11
Estadio	0	1	0,43
	I	2	0,85
	IA	4	1,70
	II	1	0,43
	IIA	6	2,55
	IIIA	2	0,85
	IB	46	19,57
	IIB	95	40,43
	IIIB	60	25,53
	IV	4	1,70
	IVA	6	2,55
	IVB	4	1,70
	Recidivas locales	3	1,28
N/E	1	0,43	
Histología	ADC	35	14,9
	Adenoescamoso	11	4,68
	Epidermoide	178	75,7
	Otros	11	4,68
Parametrio afectado	Ambos	96	40,9
	Derecho	24	10,2
	Izquierdo	55	23,4
	Ninguno	59	25,1
	No específica	1	0,43

Cuadro 2. Tratamiento

Tratamiento	Nº pacientes	%
RT	1	0,4
RT + BT	31	13,2
RT + BT + QT	192	81,7
RT + QT	11	4,7

la recibieron intercalada en el curso de la RT, posteriormente el esquema de tratamiento fue cambiado y se realiza la misma posterior a la RT. 31 pacientes fueron a RT+BT y 192 a RT+QT+BT. La dosis usada con mayor frecuencia fue entre 600 y 700 cGy con un total de implantes entre 3 y 4. En un ensayo que realizamos, 20 pacientes recibieron 2 aplicaciones de 900 cGy y están incluidas en el presente estudio. El aplicador utilizado fue el de Fletcher. Estos procedimientos se detallan en el Cuadro 4.

Cuadro 3. Duración del tratamiento

Tratamiento	N	%	Semanas				MAX	MIN	PROMED	MEDIAN
			<8	%	>8	%				
RT	1	0,4	1	0,4	0	0	5,7	5,7	5,7	5,7
RT+BT	31	13,2	26	11,1	5	2,1	19,7	0,6	7,2	6,9
RT+BT+QT	192	81,7	82	34,9	110	46,8	24	4,3	8,9	8,3
RT+QT	11	4,7	10	4,3	1	0,4	8,9	2,0	5,9	6,1
Total	235	100	119	50,6	116	49,4				

Cuadro 4. Braquiterapia

Dosis (cGy)	Nº pacientes	%	Nº de implantes
400 - 500	3	1,3	2- 3
501 - 600	46	19,6	3 - 4
601 - 700	143	60,9	1- 4*
701 - 800	6	2,6	4
> 800	25	10,6	2 - 4**
NO	12	5,1	-

* De las 143, 136 fueron aplicados con 4 implantes. ** De los 25, 23 fueron aplicados con 2 implantes de 900 cGy (protocolo)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La supervivencia global y la libre de enfermedad se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier, considerando los siguientes criterios:

Son pacientes censurados o perdidos, aquellas pacientes que no pudieron ser localizadas en el año corriente (2012), y para este cálculo se usa la última fecha en la cual se vio vivo el paciente, generalmente corresponde al último control registrado en la historia clínica.

Para calcular la supervivencia global, se utiliza la fecha de ingreso del paciente al servicio de radioterapia y la fecha del último control.

RESULTADOS

La supervivencia global a los 5 años cuando

consideramos todas las pacientes es de 77,8 % y a los 9 años es de 69,3 % (Figura 1)

La supervivencia global por estadio se muestra en la Figura 2. Los estadios I y II fueron agrupados y su supervivencia a los 5 años es de un 90 %. Los estadios avanzados (III y IV), es de un 63,3 %

Cuando consideramos las pacientes tratadas con RT+QT+BT, objetivo principal de este análisis, la supervivencia global a los 5 años es de 84,7 % como se ve en la Figura 3. Cuando tomamos en cuenta los estadios, la supervivencia a los 5 años para los tempranos es de 89,1 % y para los avanzados es de 78,9 % (Figura 4).

La supervivencia global por histología fue la siguiente, epidermoide a los 5 años 85,2 %, ADC 66,1 %, estas cifras resultaron estadísticamente no significativas con una P=0,45 (Figura 5).

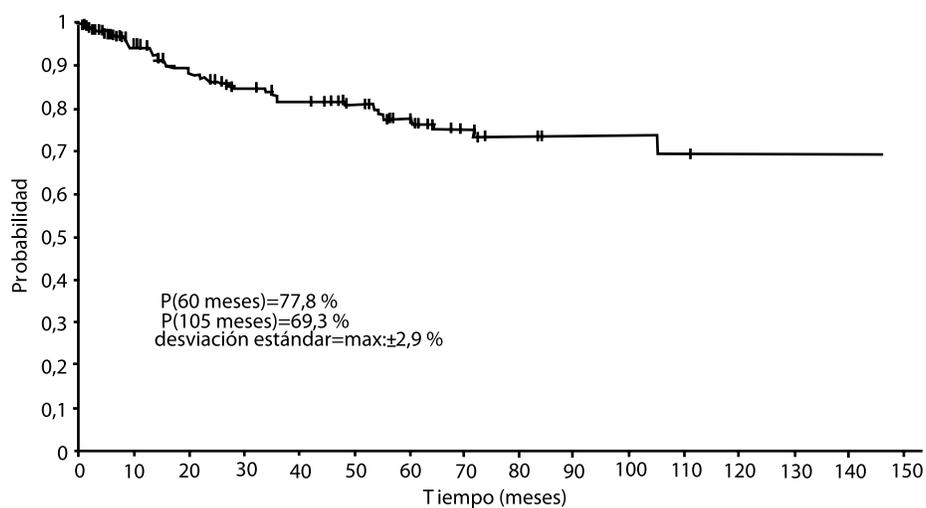


Figura 1. Supervivencia global. Pacientes con cáncer de cuello uterino. Unidad de radioterapia oncológica GURVE/IMLF 2000 - 2010.

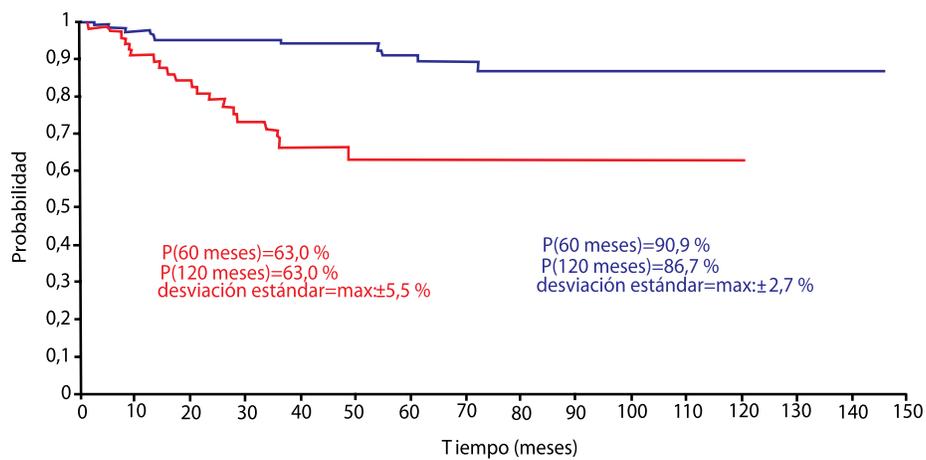


Figura 2. Supervivencia global. Pacientes con cáncer de cuello uterino por estadios (I- II y III - IV). Unidad de radioterapia oncológica GURVE/IMLF 2000 - 2010.

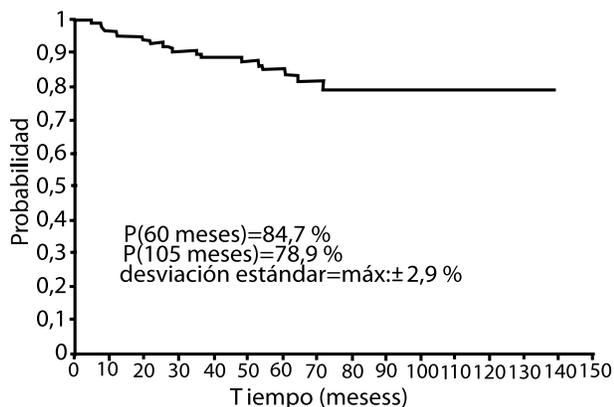


Figura 3. Supervivencia global pacientes con cáncer de cuello uterino tratados con RT+QT+BT. Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE/IMLF 2000 - 2010.

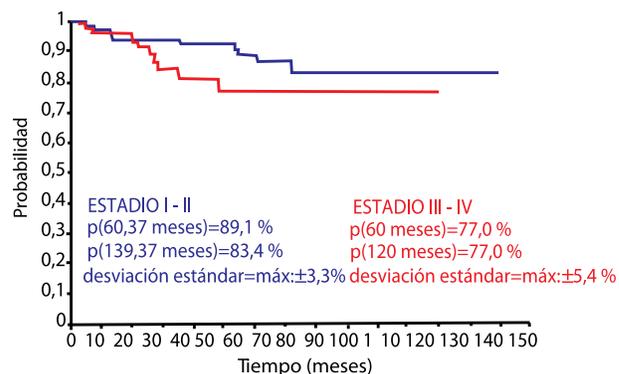


Figura 4. Supervivencia global por estadios (I - II y III - IV). Pacientes con cáncer de cuello uterino tratados con RT-QT-BT. Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE/IMLF 2000 - 2010.

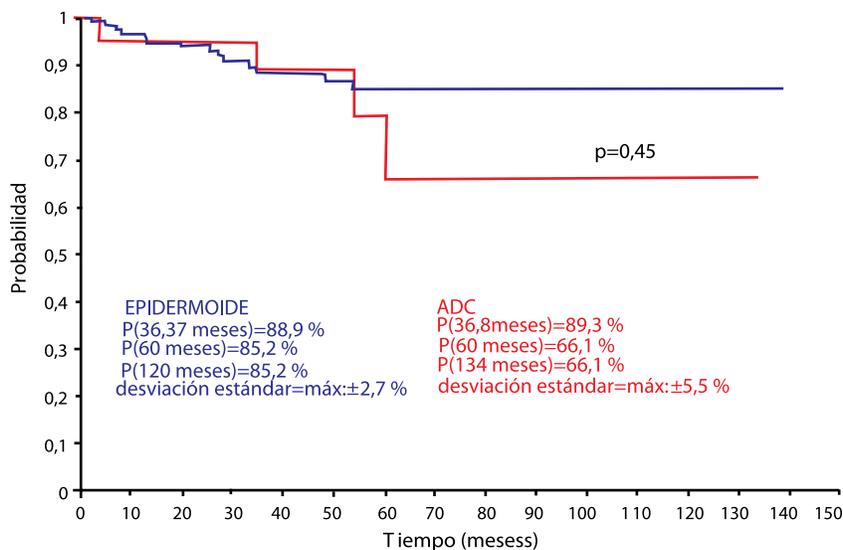


Figura 5. Supervivencia global. Pacientes con cáncer de cuello uterino por histología. Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE/IMLF 2000 - 2010.

Supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia libre de enfermedad para las pacientes tratadas con RT+QT+BT (192) a los 5 años fue de 85,5 % y a los 10 años de 60,1 %. Recurrencias locales 8, de las cuales 4 fallecieron. Metástasis a distancia 16.

TOXICIDAD AGUDA

Consistió en: radiodermatitis grado I-II en 23 pacientes (21 %). Diarrea grado II, 48 pacientes (10 %), de estas 3 requirieron hospitalización. 17 pacientes (4 %) presentaron cistitis grado II.

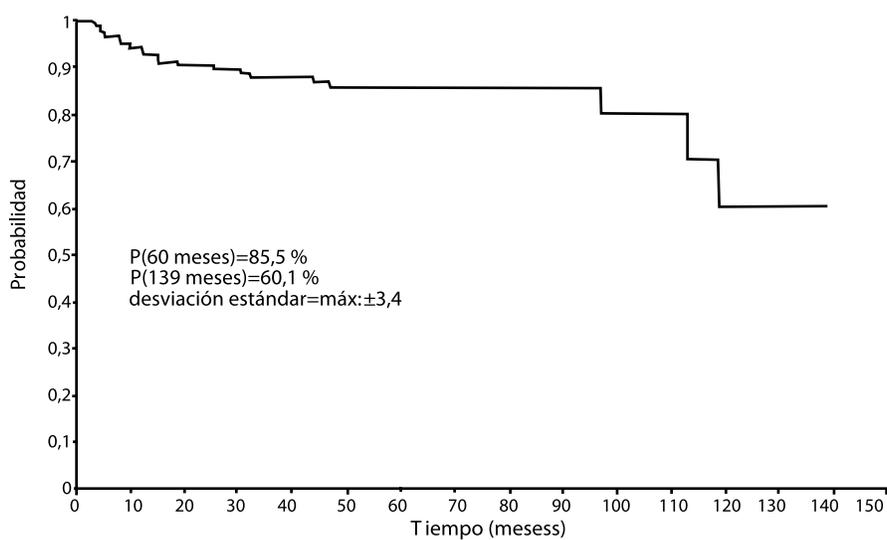


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad. Pacientes con cáncer de cuello uterino tratados con RT+QT+BT. Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE/IMLF 2000 - 2010.

TOXICIDAD TARDÍA

La complicación tardía más frecuente fue rectitis grado II, presentada por 19 pacientes (9 %) y 2 pacientes tuvieron rectitis grado III. Una paciente presentó una estenosis requiriendo una resección de un segmento de colon sigmoides. 2 pacientes ameritaron colostomía por sangrado.

DISCUSIÓN

La motivación para esta revisión fue analizar nuestros resultados con el uso de una combinación del tratamiento radiante más cisplatino. Esta modalidad terapéutica fue adoptada por nosotros una vez que fue anunciada como “gold standar” hace 13 años⁽³⁾. Nuestros resultados usando RT sola han sido publicados⁽⁴⁾ y los mismos son: estadio I: 78 %, IIA: 80 %, IIB: 77 %, III: 37 %. En conjunto con la Universidad de Yale⁽⁵⁾, se estudió el uso de la RT en combinación con mitomicina en comparación con RT sola y los resultados fueron: estadio I: 59 % y 86 % para RT sola y mitomicina respectivamente. Para los estadios IIB: 47 %

(RT) y de un 84 % al agregar mitomicina. En los III y IVA la tasa de supervivencia a los 5 años fue de 35 % y 75 % respectivamente. A la combinación de radioterapia con cisplatino se le ha hecho la observación de que hay una mejoría significativa de los resultados en estadios avanzados⁽³⁻⁶⁾, los cuales son muy frecuentes en nuestra población. La combinación con otros agentes está siendo estudiada, como es con gemcitabina, con la que parece haber algunas ventajas⁽⁷⁻¹²⁾. Los resultados del presente estudio se comparan satisfactoriamente con los reportados internacionalmente. En el futuro las pacientes podrán clasificarse mejor de acuerdo a los factores pronósticos conocidos y otros en evolución y poder hacer una mejor selección del esquema de tratamiento.

Podemos concluir que en nuestro trabajo, del total de pacientes tratadas con RT+QT+BT (192), que a los cinco años la sobrevida es de 84,7 % para todos los estadios, siempre con mejor supervivencia para los estadios tempranos. La supervivencia libre de enfermedad a los cinco años fue de 85,5 % y a los 10 años de 60 %.

Hubo un total de 8 recurrencias locales, 4 de ellas fallecieron y 16 metástasis a distancia, de las cuales fallecieron 7 pacientes. Es de hacer notar, que estas pacientes, eran de estadios avanzados.

Tiempos prolongados de tratamiento, tienen un impacto importante en el control local de la enfermedad, debido a la repoblación acelerada de células clonogénicas durante la radioterapia. Los trabajos ⁽⁸⁻¹⁵⁾ demuestran que tiempos de tratamientos mayores de 7 semanas reducen el control local. El 50 % de nuestras pacientes cumplieron el tratamiento en menos de 8 semanas. El tiempo de seguimiento de los pacientes es de 46,5 meses, la gran mayoría de los pacientes tienen seguimiento mayor de 2 años.

El carcinoma epidermoide, constituye el tipo histológico más frecuente, en este trabajo al comparar la supervivencia entre los pacientes con carcinoma epidermoide vs. adenocarcinoma, se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa ($P=0,45$). Sin embargo, a los 5 años la supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide es de 85,2 % y 66,1 % para los adenocarcinoma ⁽⁹⁻¹⁷⁾. En nuestra revisión retrospectiva se pone en evidencia que la combinación de quimioterapia y radioterapia, produce resultados comparables de supervivencia, con la data existente a nivel mundial.

REFERENCIAS

- 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;340:1144-1153.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs. hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative par-aortic lymph nodes: A Gynecology Oncology Group and Southwest Oncology study. *J Clin Oncol.* 1999;17:1339-1348.
- Vera VR, Gutiérrez E, Vera GA, Turbay N. Cáncer del cuello uterino en: Urdaneta N, editor. *Manual de Radioterapia Oncológica.* Universidad de Yale: New Haven Connecticut; 1989.p.341-358.
- Urdaneta N, Robert KB, Vera VR, Vera GA, Gutiérrez G, Aguilar Y, et al. Papel de la Mitomicina C como adyuvante a la radioterapia en el tratamiento del cáncer del cuello uterino localmente avanzado. *Gac Méd Caracas.* 1998;106(3):310-331.
- Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Alcedo JC. A Phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 2009;27(Suppl):18.
- Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix: Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:1275-1288.
- Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of prognoses of pathological stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2000;79:289-293.
- Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2002;14:203-212.
- Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Peterit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:201-211.
- Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L, Adams M. Five years experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and

- high-dose-rate brachytherapy: Results from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:140-146.
11. Chen SW, Liang JA, Hung YC, Yeh LS, Chang WC, Lin WC, et al. Concurrent weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for advanced cervical cancer: A control cohort comparison with radiation alone on treatment outcome and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1370-1377.
 12. Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1991;77:912-917.
 13. Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer.* 2003;97:2196-2202.
 14. Carmo CC, Luis RR, Silva G. The effect of addition of chemotherapy in the treatment of women with cervical cancer: A survival analysis using propensity score. *Gynecol Oncol.* 2008;111:271-275.
 15. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, Parham G, Lucci JA 3rd, Moore DH, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:8289-8295.
 16. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD002225.
 17. Atahan IL, Onal C, Ozyar E, Yiliz F, Selek U, Kose F. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: A retrospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:833-842.