

Documentos

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO: FACTORES DE RIESGO, INDICACIONES Y TRATAMIENTO

José A. Solís C.¹

¹Servicio de Oncología, Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.

RESUMEN

La identificación de varios factores de riesgo patológico y una mejor definición de grupos de riesgo, luego de manejo quirúrgico primario de cáncer cérvico uterino en etapa temprana, ayuda a definir el mejor tratamiento adyuvante. Dos estudios clínicos randomizados han hecho avanzar nuestro entendimiento del rol del tratamiento adyuvante en cáncer cérvico uterino. En pacientes con etapa clínica IA2, IB y IIA inicialmente tratados con histerectomía y linfadenectomía pelviana y que tienen linfonodos pelvianos positivos, y/o márgenes quirúrgicos comprometidos, y/o invasión parametrial microscópica, el uso de radioterapia y quimioterapia adyuvante combinada mejora significativamente la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión comparado con radioterapia pelviana exclusiva. Para mujeres con etapa IB tratadas con histerectomía radical y linfadenectomía pelviana con ganglios negativos y al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: >1/3 invasión estromal, invasión vascular-linfática, y gran diámetro tumoral clínico el tratamiento con radioterapia pelviana adyuvante mejora significativamente sobrevida libre de enfermedad comparado con observación. Mejores resultados de tratamiento adyuvante, para pacientes con cáncer cérvico uterino etapa temprana de riesgo intermedio o alto se producirán con una mejor definición de factores de riesgo, mejor selección de pacientes y mejores tratamientos locales y sistémicos.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer cérvico uterino etapa temprana, tratamiento adyuvante, factores de riesgo*

SUMMARY

The identification of various pathologic risk factors and a better stratification of patients into risk groups, after primary surgical management of early stage cervical cancer, helps to define the best adjuvant treatment and improve outcomes. Two randomized clinical trials have greatly advanced our understanding of the role of adjuvant treatment in cervix cancer. In patients with clinical stage IA2, IB and IIA carcinoma of the cervix initially treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and who have positive pelvic lymph nodes, and/or positive surgical margins, and/or microscopic involvement of the parametrium the use of combined adjuvant radiation and chemotherapy significantly improves overall survival and progression-free survival compared with pelvic radiation therapy alone. For women with stage IB cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy, with node-negative and at least two of the following risk factors: >1/3 stromal invasion, capillary lymphatic space involvement and large clinical tumor diameter adjuvant pelvic radiation therapy significantly improves relapse-free survival compared with no further therapy. Further improvement in outcomes for high risk, early stage cervical cancer patients will come from enhanced definition of prognostic factors and risk groups, better patient selection for primary treatment and better local and systemic therapies.

KEY WORDS: *Early stage cervical cancer, adjuvant therapy, risk factors*

INTRODUCCIÓN

Cáncer cérvico uterino etapa temprana (IB, IIA) tiene un pronóstico relativamente favorable con una proporción de curación cercana al 80 a 90%, logrado con histerectomía radical o radioterapia. Sin embargo, una mortalidad de 20% ha permanecido sin cambios durante las pasadas tres décadas. Aunque la cirugía radical o radioterapia producen una proporción de curación equivalente (1) en cáncer cérvico uterino etapa temprana, la histerectomía radical es frecuentemente seleccionada en pacientes jóvenes, saludables, basado en el corto curso de tratamiento, oportunidad de preservación ovárica, mejor función sexual post-tratamiento y la habilidad de estos pacientes de tolerar potenciales complicaciones agudas y anestésicas. La cirugía primaria es exitosa como modalidad de tratamiento exclusivo en la mayoría de este grupo de pacientes, sin embargo, varios factores pronósticos han sido asociados con un riesgo incrementado de recurrencia y mortalidad. Cuando uno o más de estos factores de riesgo es encontrado, la sobrevida para pacientes con tumores IB cae desde aproximadamente 80-90% a 50-70%. Como resultado, estrategias que involucren tratamiento radioterapia pelviana adyuvante luego de cirugía radical ha sido propuesta para mejorar el pronóstico de pacientes con factores de riesgo. Sin embargo, considerando las potenciales complicaciones de tratamientos adyuvantes, los criterios de tratamiento postoperatorio deberían ser restringidos.

Se realizó una revisión de la literatura de importantes series clínicas con énfasis en los principales esquemas de tratamiento estudiados, dividiéndose en: identificación de factores de riesgo alto e intermedio y tratamientos en estos grupos de pacientes.

PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO

Samlal y cols (2) informaron la experiencia de 196 pacientes con cáncer cérvico uterino IB-IIA tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pelviana sin ganglios comprometidos. El análisis multivariable informó que los factores de riesgo de recurrencia fueron: tipo histológico adenocarcinoma ($p=0,003$), fracción de penetración en estroma cervical ($p=0,01$) e infiltrado estromal de tipo inflamatorio ($p=0,04$). El intervalo libre de enfermedad a 5 años en el grupo de pacientes sin factores de riesgo fue 97% (EE 2,5%), mientras que para el grupo de pacientes con un factor y pacientes con más de un factor de riesgo fue 98% (EE 1,7%) y

81% (EE 5,3%), respectivamente. La mayoría de las recurrencias en este grupo de pacientes con ganglios negativos fueron recurrencias pelvianas. Roman y cols (3) informaron prospectivamente los resultados de 105 pacientes con cáncer cérvico uterino escamocelular etapa IA2, IB y IIA tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pelviana. El análisis multivariable evidenció que tamaño tumoral ($p=0,01$), profundidad de invasión estromal ($p=0,04$) e invasión vascular linfática ($p=0,01$) emergieron como factores significativos de metástasis ganglionares. Creasman y cols (4) realizaron una revisión de la literatura médica para evaluar el rol de factor de invasión vascular linfática como factor pronóstico. El criterio de inclusión más importante fue que los factores pronósticos hayan sido evaluados utilizando análisis multivariable. Se identificaron 25 estudios, con más de 6500 pacientes, que informaron metástasis ganglionares como factor pronóstico en el 91% de los estudios, al igual que volumen tumoral en el 62%. En contraste, en solamente el 12% de los estudios se encontró invasión vascular linfática como factor de riesgo independiente. Kamelle y cols (5) informaron retrospectivamente la experiencia de 86 pacientes con cáncer cérvico uterino IB2 tratados con histerectomía radical, linfadenectomía pelviana y para-aórtica. Con una mediana de seguimiento de 25 meses se observó una tendencia a disminución en sobrevida libre de enfermedad en pacientes con tumores ≥ 6 cm. comparado con tumores < 6 cm ($p=0,08$). La sobrevida libre de enfermedad a 25 meses fue 62% para aquellos pacientes con invasión vascular linfática y 93% en pacientes sin invasión vascular linfática ($p=0,002$). En el análisis multivariable el único factor independientemente significativo de recurrencia fue invasión vascular linfática ($p=0,03$). Fuller y cols (6) revisaron los resultados de 431 pacientes con cáncer cérvico uterino IB2 y IIA tratados con histerectomía radical. En el subgrupo de pacientes con ganglios negativos hubo una correlación entre incremento de profundidad de invasión del tumor en el estroma cervical y recurrencia que fue altamente significativa ($p<0,001$). Los pacientes con presencia de invasión vascular linfática tuvieron una sobrevida a 5 años de 63% lo que fue significativamente diferente al 83% de sobrevida en pacientes sin este factor ($p<0,004$). Sin embargo, al realizarse estratificación por estado ganglionar, se eliminó el efecto pronóstico de invasión vascular linfática en sobrevida, indicando que el valor predictivo de este factor en sobrevida creció solamente por su asociación con metástasis ganglionares. En cam-

bio el factor de tamaño tumoral cervical se correlacionó inversamente con sobrevida y tiempo de recurrencia. Havrilesky y cols (7) informaron los resultados de 72 pacientes con cáncer de cérvix IB2 tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pelviana. En el análisis multivariable los factores que se asociaron a disminución de sobrevida global fueron: raza no caucásica, edad, invasión tercio externo de pared cervical e invasión vascular linfática. Shorge y cols (8) revisaron los resultados de 171 pacientes con cáncer IB-IIA sin ganglios pelvianos comprometidos tratados con cirugía radical. Factores de riesgo de recurrencia fueron invasión vascular linfática y grado histológico, siendo el primero, el más importante ($p=0,003$). El GOG (9, 10) realizó un trabajo prospectivo randomizado en el que participaron 35 instituciones, reclutando 1125 pacientes entre 1981 a 1984, de los cuales se evaluaron 732 pacientes con carcinoma escamocelular cérvico uterino etapa I que fueron tratados con histerectomía radical, linfadenectomía pelviana, para-aórtica y citología peritoneal. El intervalo libre de enfermedad se correlacionó fuertemente con invasión tumoral en profundidad, tanto en términos absolutos en milímetros ($p<0,0001$) como en fracción de invasión ($p<0,0001$). El intervalo libre de enfermedad a 3 años fue de 94,6% para invasión estromal ≤ 5 mm, 86% para 6-10 mm, 75,2% para 11-15 mm, 71,5% para 16-20 mm, y 59% para ≥ 21 mm. En términos de fracción el intervalo libre de enfermedad fue 94% para tercio superficial, 84,5% para tercio medio y 73,6% para tercio profundo. La sobrevida libre de enfermedad también se correlacionó significativamente ($p<0,0001$) con el tamaño tumoral clínico. El intervalo libre de enfermedad a 3 años en pacientes con tumores ocultos, ≤ 3 cm, y ≥ 3 cm fue 94,6%, 85,5% y 68,4%, respectivamente. Invasión vascular linfática también se correlacionó con sobrevida libre de enfermedad ($p=0,0001$) a 3 años que fue de 77% para aquellos con invasión vascular linfática y 88,9% para aquellos sin invasión vascular linfática. En el análisis multivariable los factores de riesgo independientes fueron tamaño tumoral clínico, invasión vascular linfática e invasión tumoral en profundidad. Se asignó puntaje de riesgo relativo de recurrencia a estos tres factores pronósticos pudiendo realizar una subclasificación en 3 grupos: pacientes con bajo riesgo (7,5-40 puntos), riesgo intermedio (40-120 puntos) o alto riesgo (> 120 puntos).

Tratamiento de pacientes con factores de riesgo intermedio. Sedlis y cols (11) informaron el GOG #92, estudio prospectivo randomizado multi-

céntrico fase III diseñado para determinar si radioterapia pelviana postoperatoria luego de histerectomía radical y linfadenectomía pelviana podría disminuir recurrencia y mortalidad en pacientes con cáncer etapa I sin ganglios comprometidos con 2 de 3 de los siguientes factores de riesgo: tumor de gran volumen, invasión estromal en profundidad y presencia de invasión vascular linfática. Se reclutaron 277 pacientes siendo randomizados 137 al grupo de radioterapia adyuvante y 140 al grupo de seguimiento. Los pacientes recibieron radioterapia externa con equipos de megavoltaje a dosis de 46 a 50,4 Gy, sin braquiterapia. La proporción libre de recurrencia a 2 años fue 88% en el grupo de radioterapia versus 79% en el grupo de seguimiento. En el grupo de observación el 27,9% de las pacientes desarrolló recurrencias, siendo 19,3% locales y 7,1% a distancia. En el grupo de radioterapia el 15,3% presentó recurrencias, siendo 13,1% locales y 2,2% a distancia ($p=0,019$). Hubo solamente 2 recurrencias aisladas en cúpula en el grupo irradiado versus 8 en el grupo de observación. Del grupo de radioterapia, 7% tuvo efectos adversos grado 3 o 4 comparado con 2,1% en el grupo de observación.

PACIENTES DE RIESGO ALTO (Tablas I, II, III).

Berman y cols (12) informaron la experiencia de 97 pacientes con cáncer cérvico uterino etapa IB a IIB con ganglios pelvianos metastáticos tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pelviana con o sin radioterapia postoperatoria. Se observó un aumento progresivo de recurrencia a mayor número de ganglios comprometidos ($p<0,05$). Solamente un tercio de las pacientes con un ganglio positivo recurrió mientras que cerca del 70% con ≥ 3 ganglios comprometidos presentó recurrencia a los 5 años. Álvarez y cols (13) realizaron un estudio retrospectivo de 185 pacientes con cáncer de cérvix etapa IB y IIA escamocelular, con ganglios metastáticos al momento de la cirugía radical tratados en la Universidad de Alabama en Birmingham, Universidad de Michigan y Clínica Mayo. El análisis multivariable evidenció que los factores significativos de sobrevida fueron el número de ganglios metastáticos ($p=0,0004$), edad de la paciente ($p=0,006$) y diámetro tumoral ($p<0,0001$). Con el empleo de estos 3 factores pronósticos se categorizó a las pacientes en subgrupos de bajo riesgo, bajo-intermedio, intermedio-alto y alto riesgo. La sobrevida a 10 años en el grupo de bajo riesgo fue 92%, 70% en el grupo bajo-intermedio, 56% en el grupo intermedio

TABLA I
FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON CÁNCER CÉRVICO UTERINO ETAPA TEMPRANA (I-II)

<i>Autor (referencia)</i>	<i>Etapa</i>	<i>Pacientes n</i>	<i>Ganglios pelvianos</i>	<i>Ganglios paraaórticos</i>	<i>Parametrios</i>	<i>Márgenes</i>	<i>IVL</i>
Landoni, (1)	IB-IIA	343	26,6%	—	—	11,2%	63%
Samlal, (2)	IB-IIA	196	19,5%	—	—	—	37,2%
Roman, (3)	IA-IIA	105	22%	—	18,1%	—	70%
Kamelle, (5)	IB2	86	28%	8,2%	23%	3,5%	57%
Fuller, (6)	IB	285	15%	—	—	—	87%
	IIA	133	22%	—	—	—	—
Havrilesky, (7)	IB2	72	17%	2%	—	—	—
Shorge, (8)	IB-IIA	171	16,4%	—	—	4,7%	46%
Delgado, (9-10)	IB	732	16,2%	9,28%	—	3,1%	43%
Kamura, (15)	IB	345	12%	—	—	—	37%
Yessaian, (16)	IB2	58	27,5%	—	8,6%	10,3%	63,7%
Allam, (17)	IB-IIA	228	27%	—	—	—	67,2%
González, (20)	IB-IIA	132	21,1%	—	15,7%	—	12%

IVL= Invasión vascular linfática.

alto y 13% en el grupo de alto riesgo. Sevin y cols (14) revisaron los resultados de 370 pacientes con cáncer etapa I y II tratados con cirugía radical. En el análisis multivariable los factores de riesgo más significativos fueron profundidad de invasión e invasión vascular linfática, siendo el número de ganglios metastáticos de significancia marginal. Se

creó un algoritmo de sobrevida que incluyó variables consideradas importantes como invasión en profundidad (≤ 6 mm y > 2 cm), invasión vascular linfática, edad (≥ 40 años) y metástasis ganglionares, definiendo pronóstico dependiendo de la combinación de factores de riesgo. El algoritmo de sobrevida separó a los pacientes en 3 subgrupos

Tabla II
RESULTADOS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES OPERADOS POR CÁNCER CÉRVICO UTERINO ETAPA TEMPRANA SEGÚN ESTADO GANGLIONAR

<i>Autor (referencia)</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Seguimiento (años)</i>	<i>Etapa</i>	<i>Sobrevida global</i>		<i>Sobrevida libre de enfermedad</i>	
				<i>Gg (-)</i>	<i>Gg (+)</i>	<i>Gg (-)</i>	<i>Gg (+)</i>
Landoni, (1)	Qco+RT	5	IB-IIA	83%	—	74%	—
Samlal, (2)	Qco o Asoc.	5	IB-IIA	—	—	92%	—
Kamelle, (5)	Qco o Asoc.	2	IB2	—	—	81%	55%
Fuller, (6)	Qco o Asoc.	5	IB-IIA	85%	50%	—	—
Havrilesky, (7)	Qco o Asoc.	5	IB2	72%	—	—	—
Shorge, (8)	Qco + RT	5	IB-IIA	89%	—	—	—
Delgado, (9-10)	Qco	3	IB	—	—	85,6%	74,4%
GOG 92, (11)	Qco	2	IB	—	—	79%	—
	Qco + RDT	2	IB	—	—	88%	—
Sevin, (14)	Qco o Asoc	5	I-II	—	—	72%	—
Yessaian, (16)	Qco o Asoc.	5	IB2	62,1%	—	—	—
Allam, (17)	Qco o Asoc.	9	IB-IIA	86% (9y)	52%	—	—
Stock, (18)	Qco + RT	5	I-II	—	55%	59%	—
González, (20)	Qco + RT	5	IB-IIA	85%	60%	—	—
Peters, (21)	Qco + RT	4	IA-IIA	—	71%	63%	—
	Qco+ RTQT	4	IA-IIA	—	81%	80%	—

Qco o Asociado: Tratamiento quirúrgico o asociado; Gg (-): Ganglios negativos; Gg (+): Ganglios comprometidos.

Tabla III
RESULTADOS SEGÚN GRUPO DE RIESGO

Autor (referencia)	SG (años)	SLE (años)	Bajo	Intermedio bajo	Intermedio	Intermedio alto	Alto
Samlal, (2)	–	5	97%	–	–	–	81%
Kamelle, (6)	–	2	100%	–	83%	–	62%
Havrilesky, (8)	5	–	100%	–	80%	–	47%
Alvarez, (13)	10	–	92%	70%	–	56%	13%
Sevin, (14)	–	5	91%	–	68%	–	43%

SG= Sobrevida global; SLE= Sobrevida libre de enfermedad.

con sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 91%, 68% y 43%, respectivamente. Kamura y cols (15) revisaron la experiencia de 345 pacientes con cáncer de cérvix IB y II tratados con cirugía radical. El análisis multivariable reveló significancia pronóstica en el número de ganglios metastáticos, subtipo histológico y diámetro tumoral. La proporción de sobrevida estimada a 5 años disminuyó de acuerdo al incremento en el número de grupos ganglionares comprometidos, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre uno y ≥ 2 grupos ($p < 0,0001$). Yessaian y cols (16) informaron la experiencia de 58 pacientes con cáncer cérvico uterino IB2 tratados con histerectomía radical y linfadenectomía pelviana. Se observaron metástasis ganglionares pelvianas e invasión vascular linfática en 28% y 64% de los pacientes, respectivamente. La presencia de ganglios pelvianos metastáticos se asoció significativamente a mayor riesgo de complicaciones ($p = 0,01$). Allam y cols (17) realizaron un estudio retrospectivo de 228 pacientes con cáncer cérvico uterino IB-IIA tratados con cirugía radical. En el análisis multivariable se observó que el único factor de riesgo fue metástasis ganglionares ($p = 0,004$). Sobrevida global a 9 años fue 86% en el grupo con ganglios negativos y 52% en el grupo con ganglios positivos. Stock y cols (18) informaron la experiencia de 143 mujeres con cáncer de cérvix etapa I-II con ganglios pelvianos positivos tratados con histerectomía radical y disección linfática bilateral. La sobrevida global a 5 y 10 años fue 55% y 42%, respectivamente. La proporción de control pelviano a 5 y 10 años fue 70% y 63%, respectivamente. El análisis multivariable mostró que los factores predictivos de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad fueron radioterapia pelviana, invasión linfática y el número total de ganglios comprometidos. Radioterapia pelviana postoperatoria incrementó el control pelviano local de 45% a 78%, comparado con aquellos que no recibieron radio-

terapia ($p < 0,0001$). La sobrevida libre de enfermedad actuarial a 5 años en el grupo de pacientes tratados con radioterapia adyuvante y cirugía exclusiva fue 65% versus 41% ($p = 0,0004$), respectivamente. La sobrevida global actuarial a 5 años en el grupo de pacientes con radioterapia adyuvante y cirugía exclusiva fue 58% y 46% ($p = 0,02$). Metástasis paraaórtica exclusivas se presentaron solamente en 2% de los pacientes. No hubo diferencia en la proporción de complicaciones entre aquellos pacientes con cirugía exclusiva y aquellos que recibieron radioterapia postoperatoria con el 13% y 21%, respectivamente ($p = 0,33$). Shimada y cols (3) revisaron retrospectivamente la experiencia de 115 pacientes con cáncer de cérvix etapa IB y IIA tratados con cirugía radical. El análisis multivariable mostró que extensión parametrial e invasión ganglionar fueron factores de pronóstico independientes, no así invasión estromal en profundidad. Delgado y cols (9, 10) en el trabajo prospectivo multicéntrico del GOG de pacientes con cáncer cérvico uterino etapa I escamocelular tratados con cirugía radical encontró invasión ganglionar pelviana, paraaórtica e invasión parametrial en 15,5%, 9,2%, y 6,8% de las pacientes, respectivamente. Solamente 0,27% de las pacientes tuvieron lavado peritoneal positivo indicando que este procedimiento podría ser de poco valor. La sobrevida libre de enfermedad a 3 años en pacientes con ganglio pelvianos comprometidos fue 74,4% comparado con 85,6% en el grupo sin compromiso ganglionar ($p = 0,04$). El número de ganglios no indicó un riesgo progresivamente aumentado de recurrencias. Kamelle y cols (5) informaron que en pacientes con cáncer cérvico uterino IB2 se evidenció 28% de ganglios positivos, 23,2% con parametrios positivos, y 3,4% de márgenes positivos. La sobrevida libre de enfermedad a 2 años en pacientes con ganglios positivos fue 55%, significativamente menor a 81% en pacientes con ganglios negativos ($p = 0,009$). La presencia de tu-

mor en parametrios se correlacionó con disminución significativa de sobrevida libre de enfermedad a 25 meses que fue 53% en pacientes con parametrios positivo y 82% en aquellos con parametrios negativos. Fuller y cols (6) informaron que 15% de pacientes con cáncer IB tuvo ganglios pelvianos comprometidos, aumentando a 22% en el grupo IIA. La sobrevida global a 5 años en pacientes con ganglios negativos fue 85% versus 50% en pacientes con ganglios positivos. Además observaron que un aumento de grupos ganglionares comprometidos por carcinoma produjo una disminución en sobrevida a 5 años que fue de 12% en pacientes con 3 o más ganglios comprometidos y 60% de sobrevida en aquellos con menor extensión nodal. González y cols (20) revisaron retrospectivamente la experiencia de 132 pacientes con etapa IB-IIA operados, observando 21,1% de metástasis ganglionares. La proporción de sobrevida a 5 años en los grupos sin metástasis ganglionares, con metástasis ganglionares y con metástasis asociado a infiltración de parametrios fue 85%, 60% ($p=0,0013$) y 39% respectivamente. El análisis multivariable mostró que subtipo histológico ($p=0,001$), infiltración microscópica a parametrios ($p=0,008$) e invasión vascular linfática ($p=0,046$) permanecieron como factores de pronóstico independientes de sobrevida. Se observaron complicaciones mayores en 12% de las pacientes tratadas con radioterapia postoperatoria.

Tratamiento de pacientes con factores de alto riesgo. Peters y cols (21) informaron el estudio intergrupo 0107 (GOG 109/SWOG 8797/RTOG 91-12) multicéntrico prospectivo randomizado fase III en que pacientes con cáncer de cérvix IA2, IB o IIA sometidos a histerectomía radical y linfadectomía pelviana con factores de alto riesgo (ganglios pelvianos histológicamente confirmados, invasión parametrial o márgenes quirúrgicos positivos) fueron randomizados a radioterapia pelviana o radioterapia pelviana asociado a quimioterapia (4 ciclos de cisplatino y 5 fluoracilo cada 21 días). Sobrevida libre de progresión estimada a 4 años en el grupo de tratamiento combinado fue 80% versus 63% ($p=0,003$) en pacientes con radioterapia exclusiva. La sobrevida global estimada a 4 años fue de 81% y 71% ($p=0,003$) para radioquimioterapia y radioterapia exclusiva, respectivamente. El análisis multivariable mostró que tamaño tumoral fue el único factor pronóstico estadísticamente significativo para sobrevida libre de progresión ($p=0,05$) y sobrevida global ($p=0,03$). Tanto las recurrencias pelvianas como extrapelvianas fueron menos frecuentes en aquellos pacientes que recibieron qui-

mioterapia, sin diferencias en el patrón de recurrencias entre los 2 brazos. Hubo más efectos adversos grado 4 en el grupo de radioquimioterapia comparados con el grupo de radioterapia exclusiva, principalmente por toxicidad hematológica.

CONCLUSIONES

El riesgo de recurrencia tumoral en una población de pacientes se produce como un espectro continuo influenciado por múltiples elementos interrelacionados. Varios autores enfatizan que la combinación de factores de riesgo se correlacionan mejor con la sobrevida que un factor de riesgo exclusivo. La elección de un solo factor de riesgo es arbitraria y subjetiva, pudiendo presentar problemas de reproducibilidad y variabilidad inter observador. Como ejemplo, los métodos de evaluación de invasión estromal en profundidad no son uniformes, presentando mayor dificultad en pacientes que han sido expuestos a procedimientos diagnósticos que requieran remoción de mucho tumor, no pudiéndose medir la parte del estroma y/o invasión tumoral que fue removido antes de la histerectomía radical, sumándose a los artefactos técnicos de fijación y procesos de reparación producidos en el procedimiento de conización. Los sistemas de etapificación pronóstica definen a pacientes con riesgo similar de recurrencia de acuerdo a factores patológicos (Tabla III), clasificándolos en grupos de riesgo lo que ayuda a la comparación de resultados, restringiendo el tratamiento postoperatorio a grupos de intermedio y alto riesgo, donde los beneficios son mayores que las potenciales complicaciones. Una de las preguntas centrales es si todos los pacientes que se beneficiarían de tratamiento adyuvante deberían recibir cirugía como tratamiento primario. En pacientes con cáncer cérvico uterino etapa temprana tratados con histerectomía radical y linfadectomía pelviana, aproximadamente un 12-28% (Tabla I) tendrán ganglios pelvianos comprometidos, y 25% de pacientes con ganglios linfáticos negativos tendrán un riesgo considerable de recidiva basada en factores relacionados al tumor definidos en el trabajo prospectivo del GOG (9, 10). Lo anterior implica que al menos 40% de las pacientes que recibieron cirugía radical como tratamiento primario requieren tratamiento adyuvante a pesar del incremento reconocido en complicaciones cuando se combina cirugía y radioterapia postoperatoria.

El tratamiento estándar en pacientes con ganglios pelvianos negativos (riesgo intermedio),

que tienen una combinación definida de factores de riesgo (tumor de gran volumen, infiltración estromal en profundidad, invasión vascular linfática) es radioterapia pelviana adyuvante (11). En pacientes con factores de alto riesgo de recidiva (ganglios pelvianos comprometidos, márgenes positivos o parametrios positivos) el tratamiento estándar es radioterapia pelviana asociado a quimioterapia (21). Se debe investigar en trabajos bien diseñados nuevos y potencialmente mejores regímenes de quimioterapia, los cuales incluyen agentes como paclitaxel y gemcitabina, identificando marcadores moleculares y oncogenes que se asocien a pronóstico y respuesta tumoral. Además se debe investigar el rol de radioterapia profiláctica para-aórtica especialmente en pacientes con múltiples ganglios pelvianos comprometidos y el uso de campos pelvianos de radioterapia de menor tamaño (22, 23, 24) que al menos reproduzcan resultados en sobrevida obtenidos en trabajos randomizados anteriores y que disminuyan las complicaciones relacionadas al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Landoni F, Maneo A, Colombo A. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-540.
2. Samlal R, Van der Velden J, Ten Kate F, Schilthuis M, Hart A, Lammes F. Surgical pathologic factors that predict recurrent in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvis lymph nodes. *Cancer* 1997; 80: 1234-40.
3. Roman L, Felix J, Muderspach L, Varkey T, Burnett A, Qian D, Morrow P. Influence of quantity of lymphovascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 220-225.
4. Creasman W, Kohler M. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncology* 2004; 92: 525-529.
5. Kamelle S, Rutledge T, Tillmanns T, Gould N, Cohn D, Wright J, Herzog T. Surgical-pathological predictors of disease-free survival and risk groupings for IB2 cervical cancer: do the traditional models still apply? *Gynecol Oncol* 2004; 94: 249-255.
6. Fuller A, Elliot N, Kosloff C, Hoskins W, Lewis J. Determinants of increased risk of recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 34-39.
7. Havrileski L, Leath C, Huh W., Caligaert B, Bentley R, Soper J, Alvarez S. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 429-434.
8. Schorge J, Molpus K, Koellikers D, Nikrui N, Goodman A, Fuller A. Stage IB and IIA cervical cancer with negative lymph nodes: the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 31-35.
9. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Kevin BU, Creasman W, Major F. Prospective surgical- pathological study of disease free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352-357.
10. Delgado G, Bundy B, Fowler J, Stehman F, Sevin B, Creasman W, Major F, DiSaia P, Zaino R. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 314-320.
11. Sedlis A, Bundy B, Rotman M, Lentz S, Muderspach L, Zaino R. A Randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177-183.
12. Berman M, Bergen S, Salazar H. Influence of Histological Features and Treatment on the prognosis of patients with cervical cancer metastatic to pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 127-131.
13. Alvarez R, Soong SJ, Kinney W, Reid G, Schray M, Podratz K, Morley G, Shingleton H. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 130-135.
14. Sevin BU, Lu Y, Bloch D, Nadji M, Koechli O, Averette H. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. a multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996; 78: 1438-46.
15. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K., Nakano H. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69: 181-186.
16. Yessain A, Magistris A, Burger R, Monk B. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 61-66.
17. Allam M, Feely C, Millan D, Nevin J, Davis J, Siddiqui N. Depth of cervical stromal invasion as a prognostic factor after radical surgery for early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2004; 93: 637-641.
18. Stock R, Chen A, Flickinger J, Kalnick S, Seski J. Node-positive cervical cancer: impact of pelvic irradiation and patterns of failure. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1995; 31(1): 31-36.
19. Shimada M, Kigawa J, Takahashi M, Minagawa Y,

- Okada M, Kahamori Y. Stromal invasion of the cervix can be excluded from the criteria for using adjuvant radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 628-631.
20. Gonzalez D, Ketting B, Van Bunningen B, Van Dijk J. Carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA: results of postoperative irradiation in patients with microscopic infiltration in the parametrium and/or lymph node metastasis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1989; 16: 389-395.
 21. Peters W, Liu P, Barrett R, Stock R, Monk B, Berek J, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Alberts D. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-1613.
 22. Ohara K, Tsunoda H, Satoh T, Oki A, Sugahara S, Yoshikawa H. Use of the small pelvis field in postoperative radiotherapy for cervical cancer: reduction of adverse events. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 60: 258-264.
 23. Kridelka F, Berg D, Neuman M, Edwards L, Robertson G, Grant, Hacker N. Adjuvant small field pelvic radiation for patients with high risk, stage ib lymph node negative cervix carcinoma after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. A pilot study. *Cancer* 1999; 86: 2059-65.
 24. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Lee S, Tseng J, Hsueh S. Postoperative low-pelvic irradiation for stage I-IIA cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002; 53(5): 1284-1290.
-