

Quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento primario del carcinoma de cérvix uterino. Estudio de 54 casos

F.J. García Santos, J.A. Vidart, M.A. Herráiz, A. Casado*, M. Escudero

Departamento de Obstetricia y Ginecología. * Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

Pese a los avances experimentados en el tratamiento de los cánceres de cérvix, existe un tipo de pacientes en que los resultados siguen siendo malos, y son los casos de carcinoma cervical localmente avanzado, sobre los que existe disparidad de criterios sobre el tratamiento inicial a emplear. Para estos casos podría estar indicada una quimioterapia neoadyuvante que en el momento actual puede considerarse se encuentra en fase experimental. En el presente estudio se analizan los resultados obtenidos con quimioterapia neoadyuvante en 54 casos en que fue empleada como tratamiento primario del carcinoma de cérvix uterino. Se observó una reducción del tamaño tumoral en cerca del 52% de los casos, con mejor respuesta los carcinomas epidermoides que los adenocarcinomas. Así mismo los resultados fueron mejores en los cánceres de crecimiento exofítico que en los endofíticos. En 33 casos se practicó posteriormente cirugía radical y radioterapia, en 20 sólo se aplicó radioterapia, y en 1 se continuó la quimioterapia. Las recurrencias guardaron correlación con el estadio clínico. Se observó que, respecto a un grupo control, la quimioterapia disminuyó significativamente la afectación ganglionar. Aun cuando hace falta profundizar en los estudios emprendidos, podría concluirse que las enfermas con carcinoma cervical uterino que más podrían beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia serían las portadoras de un tumor epidermoide en estadios IB, IIA y IIB y con tamaño entre 4 y 8-9 cm.

Palabras clave: Carcinoma cervical uterino. Quimioterapia neoadyuvante

Correspondencia: Dr. F. Javier García Santos
Hospital Clínico San Carlos
Obstetricia y Ginecología (5º Planta)
C/ Prof. Martín Lagos s/n
28040 Madrid

SUMMARY

In spite of the advances experienced in the processing of the cervix cancers, a type of patients exists in which the results continue being bad, and are the cases of locally advanced cervical carcinoma, on which disparity of criteria exists on the initial processing to use. For these cases it could be indicated an neoadjuvant chemotherapy that at the present moment it can be considered is in experimental phase. In the present study, we analyzed the results obtained with neoadjuvant chemotherapy in 54 cases that was used like primary processing of the carcinoma of uterine cervix. A reduction of the tumor size in near 52% of the cases was observed, with better answer the epidermoids carcinomas that adescarcinomas. Also the results were better in the cancers of exofitic growth that in the endofitic. In 33 cases practitioner later radical surgery and x-ray, in 20 only was applied x-ray, and in 1 it was continued the chemotherapy. The recurrences kept correlation with the clinical stage. It was observed that, with respect to a group control, the chemotherapy diminished the ganglionic affection significantly. Even though it is necessary to deepen in the undertaken studies, could conclude that the patients with uterine cervical carcinoma who could more benefit from an neoadjuvant processing with chemotherapy would be the carriers of a epidermoid tumor in stages IB, IIA and IIB and with size between 4 and 8-9 cm

Key Words: Uterine cervical carcinoma. Neoadjuvant chemotherapy

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances en el campo de la cirugía y de la radioterapia la morbimortalidad del carcinoma cervical ha permanecido más o menos estable en las últimas décadas; al igual que en otros tumores sólidos de la economía, la quimioterapia neoadyuvante ha venido en los últimos años a ser una de las posibilidades terapéuticas dentro del tratamiento multidisciplinario de este cáncer.

La gran variedad de factores que pueden influir en el comportamiento de estos tumores, hace que no deban existir planteamientos terapéuticos rígidos, y que sea preciso llevar a cabo la búsqueda continúa de aquellos factores pronóstico que nos ayudarían a un mejor manejo de este tumor.

Uno de los temas más conflictivos en el manejo de esta enfermedad lo constituyen los casos de carcinoma cervical localmente avanzado, sobre todo la elección del tipo de tratamiento primario a emplear, ¿radioterapia? y/o ¿cirugía?; existe gran disparidad de criterios y enfrentamientos entre los radioterapeutas y los ginecólogos oncólogos, nuestro grupo se incluye entre los defensores de la cirugía, seguida o precedida de tratamientos neo/adyuvantes.

A continuación se enumeran los objetivos que se persiguen con la realización de este trabajo:

Análisis de la supervivencia y recidivas a lo largo del tiempo según estadios y tratamientos empleados, se estudiarán con detalle los casos en los que se emplearon agentes quimioterápicos neoadyuvantes, valorando la eficacia y la utilidad de éstos.

A establecer qué tipo histológico, tamaño y esta-

dio tumoral son los adecuados indicar terapia neoadyuvante con agentes quimioterápicos y obtener buenos resultados.

La quimioterapia con los agentes citotóxicos habituales y la radioterapia tienen, entre las diversas modalidades terapéuticas, todavía una función primordial en el tratamiento del cáncer. Ambas son las que se utilizan más comúnmente y son más efectivas en el tratamiento del cáncer localmente avanzado o diseminado, y no asequible al tratamiento quirúrgico primario.

Actualmente se investiga en la identificación y descubrimiento de nuevos agentes citotóxicos con dianas celulares únicas, se continúa el estudio de los mecanismos celulares de acción farmacológica así como los determinantes de citotoxicidad y farmacoresistencia; el progreso en conceptos referidos a la angiogénesis tumoral ha conseguido que se hayan producido grandes avances en el perfeccionamiento de la farmacocinética de estos medicamentos.

En el momento actual, el tratamiento quimioterápico neoadyuvante en los carcinomas de cervix es experimental (2). Desde los años cincuenta y sesenta (3), a pesar de los avances en los procedimientos anestésicos y quirúrgicos, así como en los radioterápicos, no se ha conseguido una mejoría significativa de la supervivencia global en estos tumores, probablemente debido a la presencia de micrometástasis que determinan el pronóstico final, de ahí la introducción de la terapia farmacológica sistémica antitumoral.

Las situaciones clínicas que con más frecuencia motivan la consulta a los equipos de Oncología

Médica son pacientes con enfermedad recurrente tras cirugía y/o radioterapia, y aquellas con enfermedad metastásica. (Tabla 1)

Tabla 1
PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
EN LA ONCOLOGÍA CLÍNICA

<p>A QTNA de elección en tumores localizados</p> <p>*linfomas, tumores pediátricos, ca. de c. pequeñas de pulmón</p> <p>A QTNA que permite cirugía menos mutilante</p> <p>*ca anal, ca vesical, sarcomas, ca laríngeo, ca de mama</p> <p>A QTNA con papel creciente en el tratamiento</p> <p>*ca de mama, ca de cérvix, ca de pulmón, ca digestivos</p>
<p>QTNA: quimioterapia neoadyuvante</p>

Hay otros contextos clínicos en los que la quimioterapia podría tener un papel relevante, entre éstos destacan:

A tratamiento adyuvante como continuación de tratamientos locoregionales en pacientes consideradas de "alto riesgo", con alta probabilidad de recidiva (por ejemplo pacientes con enfermedad voluminosa o con ganglios locoregionales afectos).

A como **tratamiento inicial** (quimioterapia primaria o neoadyuvante), previo a los tratamientos locales radicales definitivos, en base a los previsibles malos resultados con cirugía y/o radioterapia, en un intento de mejorar las tasas de recurrencia local y a distancia (estadios IB de mal pronóstico a IVA).

A otros campos de gran interés en la actualidad son el uso de la quimioterapia como **radiosensibilizante**, el uso concomitante de radio-quimioterapia, con muy buenos resultados publicados, y la **quimioterapia intraarterial**, ésta última debido a su complejidad y ausencia de datos firmes de eficacia está siendo abandonada.

AGENTES EMPLEADOS

Han sido empleados varios agentes citotóxicos en este cáncer, son aproximadamente 20 quimioterápicos los que exhiben una tasa de respuestas superior al 15% en el momento actual. En general, los índices de respuesta global (RG) son más elevados si las pacientes recidivan después de un tratamiento quirúrgico (RG 50-100%) que si son tratadas después de haber recibido tratamiento con radioterapia (RG 13-72%), ya que la terapéutica ionizante disminuye la reserva medular, dificultando el uso posterior de los citostáticos, y además, el acceso de los fármacos a las áreas previamente radiadas es más deficiente.

Uno de los agentes quimioterápicos más ensayados, y probablemente el más activo para este cáncer es el **Cisplatino**, es el prototipo de los análogos del platino, se denomina también cis-diaminodicloroplatino-II (**CDDP**); obtiene un índice de remisiones en torno al 20-30% en enfermedad recidivada, sin otros tratamientos quimioterápicos previos. Aunque han sido comunicados mejores resultados por diferentes estudios clínicos con quimioterapia combinada (por encima de un 50% de remisiones); aún no se ha demostrado, en estudios randomizados, una clara superioridad de la poliquimioterapia sobre el cisplatino como agente único. Por otro lado, los resultados de la poliquimioterapia tienden a ser breves, con medianas de duración de la respuesta de 4 a 8 meses, y probablemente, no modifican la supervivencia de las pacientes con enfermedad recurrente o diseminada de manera significativa.

Algunos de los esquemas terapéuticos más empleados, que incluyen el platino, son:

- Bleomicina, ifosfamida y cisplatino (**BIP**).
- Cisplatino, bleomicina, ciclofosfamida y adriamicina (PBCA).
- Cisplatino y metotrexate (**PM**).
- Cisplatino y 5-fluorouracilo (**PFU**).
- Cisplatino, bleomicina y vinblastina (**PBV**).
- Cisplatino, bleomicina y metotrexate (**PBM**).
- Cisplatino, bleomicina, metotrexate y vincristina (**PBMV**).
- Metotrexate, vinblastina, adriamicina y cisplatino (**M-VAC**).
- Cisplatino, bleomicina, metotrexate alternado con platino y 5-fluorouracilo (**PBM-PFU**).

Los análogos del cisplatino, como el carboplatino y el iroplatino, con diferente perfil de toxicidad, parecen menos activos que el primero, aunque es una cuestión no establecida definitivamente.

La **Adriamicina (Doxorrubicina)** forma parte del grupo de antibióticos antitumorales derivados de las antraciclinas; induce una tasa de remisiones de aproximadamente el 16% en localizaciones pélvicas (4). Los resultados de sus combinaciones han sido poco consistentes, e inferiores a los obtenidos con combinaciones de cisplatino. Algunos de los programas, basados en adriamicina, en los que se ha descrito una actividad significativa son:

- Adriamicina y metotrexate (**AM**).
- Adriamicina y metil-CCNU (**AmeCCNU**).
- Adriamicina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida y vincristina (**CAFV**).

La **Epirubicina (4'-epidoxorrubicina)**, análogo de la adriamicina, tiene una actividad importante en este cáncer, siendo, probablemente el fármaco más activo después del cisplatino (5); se emplea en Europa de forma amplia en sustitución de la adriami-

cina, la principal razón es que a dosis terapéuticas equivalentes resulta menos cardiopéutica.

La Bleomicina se aísla del hongo *Streptomyces verticillus*, pertenece al grupo de los antibióticos antitumorales; es un fármaco con acción citotóxica casi exclusiva sobre células cancerosas, respetando la médula ósea y la mucosa intestinal, su principal toxicidad es la pulmonar.

Entre los programas empleados en los que se han obtenido resultados favorables con este fármaco tenemos:

- Bleomicina, cisplatino y metotrexate (**PBM**).
- Bleomicina, cisplatino y vinblastina (**PBV**).
- Bleomicina, cisplatino, metotrexate y vincristina (**PBMV**).

Los nuevos agentes citotóxicos introducidos los últimos años que han mostrado actividad en este tumor son: **Taxol**⁶, **Irinotecan**, **Topotecan**, **Vinorelbina** y **Dibromodulcitol**, con una actividad superior al 15% todos ellos.

Son muy pocos los tumores que alcanzan un estado de quimiocurabilidad con un único agente (coriocarcinoma gestacional y linfoma de Burkitt africano), para el logro de remisiones clínicas persistentes es preciso emplear varios fármacos; así se cumplen tres objetivos que no se alcanzan con el empleo de agentes únicos:

- 1.) **mayor cobertura** de líneas celulares resistentes.
- 2.) **se evita, o retrasa, la aparición de una población tumoral resistente.**
- 3.) **citotoxicidad superior**, con un espectro aceptable de toxicidad por el huésped para cada uno de los fármacos empleados.

El principal fenómeno que limita la dosis a utilizar es la mielotoxicidad, durante los 8 a 10 días siguientes al daño de células progenitoras medulares se siguen observando células maduras en el torrente circulatorio; en la sangre periférica los fenómenos que acontecen en la médula ósea tienen traducción una semana más tarde, el punto máximo de inflexión en el hemograma (**nadir**) se aprecia entre los días 14 a 18 tras el tratamiento, con recuperación de los valores hacia el día 21 y se completa para el día 28. Así los ciclos de quimioterapia se administran cada 21 a 28 días para permitir la adecuada recuperación de la mielopoyesis.

TIPOS DE TRATAMIENTOS QUIMIOTERÁPICOS

Se aceptan cuatro modos de empleo de la quimioterapia. El tratamiento **coadyuvante** a los métodos locales de tratamiento, como tratamiento **primario** para pacientes con enfermedad todavía localizada, como tratamiento de **inducción** para la enfermedad

avanzada y para la **instilación directa** por perfusión local en regiones específicas del huésped afectas por el cáncer.

Antes de entrar de lleno en los distintos métodos de uso y aplicación de los agentes comentados anteriormente, es preciso conocer cuáles van a ser los criterios a emplear para evaluar y reestadificar un tumor tras el tratamiento quimioterápico.

La Unión Internacional Contra el Cáncer (1970) establece los siguientes parámetros clásicos: remisión completa: (RC) cuando desaparece totalmente la enfermedad, puede ser clínica o histológica (con confirmación biopsica); respuesta parcial: (RP) cuando se produce una disminución del 50% o más del volumen del tumor; enfermedad progresiva: (EP) cuando se produce un aumento de la masa tumoral, en su diámetro transversal, de más del 50%; enfermedad estable: (EE) cuando no se produce variación respecto al comienzo del tratamiento; tiempo transcurrido hasta la progresión: (TTP) tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el diagnóstico de la progresión o la muerte debida a una progresión de la enfermedad o a una causa desconocida, o la muerte en los primeros tres meses antes de que se realizara ninguna evaluación del tumor durante la aplicación del tratamiento; tiempo transcurrido hasta el fracaso terapéutico: (TTF) tiempo que va desde el inicio del tratamiento hasta la primera fecha en la que se producía alguno de los siguientes hechos: progresión de la enfermedad, muerte durante el tratamiento por cualquier causa, suspensión del tratamiento por cualquier razón relacionada con el mismo o con la enfermedad subyacente.

Reconocidos por la UICC, además de los anteriores, existen unos criterios histopatológicos para la valoración del efecto de la quimioterapia sobre cánceres sólidos, son los que se exponen en la tabla 2.

También como factor cuantitativo indirecto del

Tabla 2
CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS DE VALORACIÓN DEL EFECTO DE QT SOBRE CÁNCERES SÓLIDOS

Grado 0: Sin efecto Pocos cambios de degeneración o necrosis tras la QT
Grado 1: Efecto medio
a) Efecto medio bajo: Degeneración o necrosis ocurrida en menos de 1/3 parte de las células tumorales.
b) Efecto medio: Degeneración, necrosis o citolisis en más de 1/3 pero en menos 2/3 de las células cancerosas.
Grado 2: Efecto moderado: Degeneración, necrosis, citolisis o desaparición de las células cancerosas por encima de las 2/3 partes.
Grado 3: Efecto marcado: Todas las células cancerosas están necróticas, aparece fibrosis tisular y reacción granulomatosa.

efecto de la quimioterapia tenemos la medición en sangre de los marcadores tumorales, fundamentalmente para evaluar respuesta tumoral a tratamiento quimioterápico neoadyuvante; también son importantes como indicadores de la quimioresistencia tumoral; además del SCC tenemos el CA 125, también útil en la monitorización pre y post-tratamiento del carcinoma cervical y el CA 15,3 usado para los cánceres de mama, también resulta de utilidad en el carcinoma de cérvix; éstos tres marcadores deben ser utilizados en el diagnóstico del cáncer de cérvix localmente avanzado, pero además los niveles preterapéuticos de SCC y de CA 15,3 pueden ser de gran utilidad como predictores a la hora de determinar la respuesta del tumor a la quimioterapia.

A) Adyuvante, complementaria o coadyuvante.

La selección de un programa de quimioterapia adyuvante para un paciente se basa en las tasas de respuesta en grupos de pacientes con cánceres avanzados de la misma estirpe.

La información de la que se dispone del uso de la quimioterapia después de las actuaciones quirúrgicas o de la radioterapia es escasa. Las pacientes que serán candidatas a este tipo de terapia son aquellas que han recidivado o las que se encuentren primariamente en estadios avanzados de enfermedad (IVB). Como ya se dijo al principio, la eficacia de la quimioterapia será superior en las recidivas postcirugía que en aquellas que recibieron radiación. Además es importante destacar la elevada nefrotoxicidad en los casos de recidiva tratados con QT, la estenosis ureteral suele ser la norma y la excreción urinaria de la mayoría de los agentes quimioterápicos hace que sean más nefrotóxicos.

El tratamiento de elección para recidivas de tumores escamosos cervicales será el platino en aplicación simple, la terapia combinada no logra mejores resultados; sólo se utilizarán dos o más quimioterápicos cuando con el primero no se logre una buena respuesta.

Del resto de variedades histológicas no escamosas (15-20%) la más frecuente es la glandular; existen multitud de subtipos de adenocarcinoma, muy heterogéneos y de difícil valoración en la respuesta global hacia agentes quimioterápicos. En el adenocarcinoma sólo una droga quimioterápica ha demostrado respuesta por encima del 15%, ésta ha sido el cis-platino (7), otras como la piperazinediona y la ifosfamida no la superaban (14 y 12% respectivamente) (8).

B) Neoadyuvante, primaria o protoquimioterapia (QTNA)

La quimioterapia en éste como en otros carcino-

mas comenzó siendo un tratamiento de rescate, hoy sin embargo se ha convertido en una terapia adyuvante empleada con gran frecuencia; poco a poco los citostáticos están pasando de tratamiento adyuvante a tratamiento de base, algunos autores como Panici (9) recomiendan su asociación con la cirugía prescindiendo de la RT, los resultados de QT y cirugía son similares a los de RT y cirugía. El uso de la quimioterapia como terapéutica inicial evita los inconvenientes de la cirugía o radioterapia previas, que modifican y disminuyen el aporte vascular a la pelvis, permitiendo un mejor acceso de los fármacos al tumor. La alteración de este suministro sanguíneo a la pelvis tras la cirugía y/o la radioterapia, junto con la probabilidad de que los focos persistentes o recurrentes del cáncer sean más resistentes, y la mala tolerancia hematológica de algunos pacientes para la quimioterapia tras la radioterapia pélvica, pueden explicar que los resultados obtenidos sean superiores con quimioterapia primaria.

La beneficiosa experiencia obtenida con este tipo de terapéutica en los carcinomas de mama y colon, y el hecho de que la supervivencia utilizando la RT, a pesar de los avances técnicos acaecidos, no se haya modificado prácticamente desde los años 50, lo mismo ha sucedido en las cuatro últimas décadas para la cirugía, hizo que a finales de los años 80 Sivanesaratman y col (10) plantearan la posibilidad de utilizar de forma primaria drogas quimioterápicas en pacientes afectas de cánceres de cuello uterino; los resultados preliminares que obtuvieron mostraban un índice de recurrencias por debajo del 15%, emplearon cis-platino, bleomicina y vinblastina o mitomicina-C sólo. También como nueva aproximación terapéutica surgió la quimioradioterapia cuya base científica era la inhibición de las clonas celulares resistentes a la radiación con los agentes quimioterápicos. Se persigue así en pacientes de alto riesgo, no sólo el control local de la enfermedad, sino también el efecto sistémico que la QT logra, ya que en estos casos la probabilidad de enfermedad sistémica se escapa a la radioterapia.

Además del control sistémico de la enfermedad con la QTNA se persigue la "preparación" del tumor (accesibilidad) para otras terapias, destaca en este aspecto la reducción del tamaño tumoral, haciendo así operables cánceres que en un principio no lo eran. También se ha descrito la disminución de la afectación parametrial y el descenso en el número de ganglios afectados usando QTNA (11).

Se han realizado multitud de estudios hasta la fecha que han tratado de valorar la eficacia de estos tratamientos, destacan los de Friedlander, Kim y Sardi (12-14) Los resultados preliminares obtenidos en un primer momento informaban de:

- un aumento de la operabilidad

- un descenso en el número de pacientes con ganglios linfáticos afectos
- la disminución de recidivas
- aumento de la supervivencia global y del tiempo libre de enfermedad

Desafortunadamente los beneficios últimos de este tratamiento están aún por aclararse. Hay pacientes con respuestas espectaculares a la quimioterapia neoadyuvante, sin embargo en otros casos no ocurre ésto, incluso el tiempo que transcurre durante la aplicación de la misma puede ser un tiempo perdido de suma importancia para el pronóstico de la paciente.

De lo anterior se deduce que no en todos los carcinomas cervicales la QTNA va a ser igual de eficaz, se deben pues establecer las indicaciones con la correcta individualización de los casos; serán el ginecólogo y el oncólogo médico quienes, con la información dada por el patólogo y las pruebas complementarias, indiquen este tratamiento de inicio.

La mayoría de los regímenes utilizados como tratamiento neoadyuvante se basan en cisplatino. Los índices de remisión con quimioterapia primaria son claramente superiores y más marcados a los obtenidos en la enfermedad recurrente (43-100 de RG, sobre todo en estadios Ib y IIa, en los que se alcanzan índices de RG de 75-100%). Aunque existen muchos estudios que arrojan buenos resultados, muy superiores a controles históricos, los estudios randomizados publicados hasta la fecha de quimioterapia neoadyuvante en enfermedad localmente avanzada (IIb-IVa), seguida de radioterapia radical, no han evidenciado ventajas en términos de supervivencia, ni beneficio claro en los porcentajes de recidivas pélvicas o a distancia (15-18).

Es conveniente a la hora de valorar la, cada vez más abundante, literatura sobre quimioterapia neoadyuvante, juzgar separadamente aquellos ensayos que incluyen la secuencia: quimioterapia-radioterapia (QT-RT) de aquellos que utilizan quimioterapia-cirugía+/- radioterapia (QT-QX+/-RT). Estos últimos estudios se han llevado a cabo con frecuencia, no siempre, en estadios Ib y IIa, con resultados superiores a los estudios que contemplan exclusivamente el uso de la radioterapia tras la quimioterapia, y no la cirugía.

La observación más interesante de los ensayos seguidos de cirugía es el reducido índice de ganglios linfáticos positivos tras la quimioterapia neoadyuvante (6-23%).

El incremento de la operabilidad y de la supervivencia global se ha demostrado ya en varios trabajos randomizados en pacientes con enfermedad en estadio Ib "bulky" escamosos (19), este estudio necesita de confirmación antes de que la quimioterapia neoadyuvante pueda ser considerada como tratamiento estándar en los estadios Ib voluminosos (Ib2). La

mayoría de los trabajos a los que se está haciendo alusión son sobre carcinomas de tipo escamoso, recientemente el grupo japonés de Iwasaka presenta los resultados obtenidos de la aplicación primaria de quimioterapia con mitomicina-C, etopóxido y cisplatino (MEP) en los adenocarcinomas de cérvix; obtienen unos índices de respuesta del 50%, lo que indica que este tipo de terapéutica puede resultar muy eficaz en sujetos con adenocarcinoma de cérvix (8).

Es posible que el índice de fracasos locales no se vea alterado substancialmente con el uso de quimioterapia y radioterapia, ya que puede existir una resistencia cruzada entre fármacos y radioterapia, que no ocurriría con el uso de la secuencia quimioterapia-cirugía.

Se podría concluir diciendo que la experiencia de la QTNA en los tumores cervicales uterinos es limitada, los resultados no son ni mucho menos los que se pretendieron obtener en un principio y por último decir que si las indicaciones se hacen precisas y objetivas los resultados pueden ser muy beneficiosos.

C) De Inducción

Se trata de la aplicación paliativa del tratamiento quimioterápico en aquellos casos en los que el estadio tumoral es tan avanzado que con ninguna de las terapéuticas habituales se obtendría un buen resultado.

D) Quimioradioterapia combinadas (concomitante)

El tratamiento clásico del carcinoma de cérvix localmente avanzado es la radioterapia. Un alto volumen tumoral, así como la tolerancia de los tejidos sanos adyacentes ofrece limitaciones en la eficacia de la irradiación; con la quimioradioterapia combinadas se evitan cirugías mutilantes, se supera el problema de la radioresistencia y se actúa a nivel sistémico y locoregional (20).

Actualmente, se dispone de abundante información sobre el uso concomitante de radioterapia y quimioterapia (QT-RT) (19), a afectos de dosis, esquemas de administración y tolerancia, sobre todo para cisplatino y 5-fluorouracilo.

La base de su utilización se apoya en los siguientes hechos:

a) la denominada "cooperación por espacios": la quimioterapia es eficaz en las micrometástasis y la radioterapia lo es a nivel local, en el macrotumor.

b) la "sumación simple" de dos fenómenos terapéuticos.

c) la protección de tejidos normales.

En la tabla que se expone a continuación (Tabla 3) aparecen resumidos los resultados de los trabajos más concluyentes

Se consigue de este modo una interacción o siner-

gismo que logra una “cooperación celular” y una “cooperación fisiológica”.

Tabla 3
RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS MÁS SIGNIFICATIVOS DEL USO RT-QT VS. RT.

Quimioterapia y Radioterapia			Radioterapia	
Autor	Numero de casos	Supervivencia	Número de casos	Supervivencia
Tattersall ¹⁸	34	62% 5-a SLE*	37	70% 5-a SLE*
Pedulla ²¹	11	72% 3-a SG**	27	58% 3-a SG
Killackey ²²	22	100% 3-a SLE	13	85% 3-a SLE
Curtin ²³	60	72% 5-a SLE	—	—

SLE* Supervivencia libre de enfermedad
SG** Supervivencia global

Las limitaciones prácticas de esta terapéutica combinada son los elevados índices de toxicidad que a veces se alcanzan, mayores incluso que en los casos de quimioterapia sólo. Una de las complicaciones más graves, aunque rara, es la mielitis rádica, generalmente aparece cuando se combinan RT y Cis-platino + 5-Fluorouracilo.

El uso de la hidroxurea concomitante mejora la supervivencia libre de enfermedad, en particular en estadios III y IVa, según se desprende de un estudio del GOG (24); en otro trabajo de este mismo grupo (25) en estadios IIB a IVa, con ganglios paraaórticos negativos, se mostró que el uso concomitante de cisplatino más perfusión continua de 5-fluorouracilo, no fue mejor que el uso concomitante de hidroxurea vía oral, respecto a las supervivencias global y libre de progresión tumoral. Por ello, se considera a la hidroxurea como brazo control a comparar con otros regímenes de quimioterapia y radioterapia concomitante en ensayos clínicos randomizados futuros, que permitirán obtener conclusiones más sólidas.

Resultados similares a los anteriores obtienen Tseng y col (26) al estudiar un grupo de 122 pacientes en estadio IB “bulky” y IIIB avanzados, crean dos grupos de tratamiento, el primero sólo con RT y el segundo también con QT (Platino, Vincristina y Bleomicina). Se produjo respuesta tumoral con descenso de tamaño en el 88,3% de los tratados con RT-QT y en 74,2% de los tratados sólo con RT (p=0,04). Cuando se hace un seguimiento temporal y se valoran tiempo libre de enfermedad y supervivencia actuarial encontraron: 51,7 y 61,7% para los primeros y para los segundos 53,2 y 64,5%. La toxicidad fue mayor en el grupo de la QT-RT con un 36,7% frente al 17,7% (p= 0,02). El estudio de la supervivencia

actuarial con las curvas de Kaplan-Meier definió la no existencia de diferencias entre uno y otro grupo de tratamiento.

E) Quimioterapia como radiosensibilizante

El uso de fármacos combinado con radioterapia puede facilitar la acción y mejorar los resultados del tratamiento radioterápico como modalidad terapéutica aislada. El fármaco probablemente más estudiado es la hidroxurea, otros son el cisplatino y el 5-fluorouracilo.

F) Quimioterapia intraarterial

Se han utilizado multitud de citostáticos y sus combinaciones administrados a través de un catéter vía arteria aorta, ilíacas internas o arterias uterinas, con el objetivo de incrementar las concentraciones tisulares de los mismos. Uno de los fármacos más utilizados ha sido el cisplatino. Una desventaja de este enfoque terapéutico es que probablemente sea poco eficaz para el tratamiento de las micrometástasis. La toxicidad y las complicaciones pueden ser significativas. Se desconoce el beneficio real de esta terapéutica, si bien puede acompañarse de índices elevados de reseabilidad en carcinomas localmente avanzados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los 54 casos sometidos a quimioterapia neoadyuvante (QTNA) se seleccionaron de un total de 375 casos de carcinoma de cérvix uterino, diagnosticados y tratados todos ellos en la Cátedra de Ginecología del Hospital Clínico San Carlos, entre los años 1982 y 1997.

Al tratarse de un tratamiento todavía en fase experimental se realizaron todos los trámites pertinentes desde el punto de vista deontológico, así como de información y consentimiento al mismo de las propias pacientes.

El tiempo de seguimiento fue hasta el 31 de Diciembre de 1998, los seguimientos fueron de 104 meses el mayor y 24 meses el menor. No hubo que excluir a ninguna de las 54, puesto que la totalidad completaron el programa de tratamiento con las drogas antitumorales elegidas.

El diagnóstico primario, o la confirmación diagnóstica, se llevó a cabo en las policlínicas de Ginecología general o de Oncología ginecológica de nuestro Centro, en contacto directo y coordinado con las Consultas especializadas de los ambulatorios del Area 7, zona de la que éste Centro es referencia.

Cuando los factores pronóstico de cada caso en concreto (histología, estadio, tamaño tumoral, permeación vascular linfática, ganglios afectos, etc) así

lo requerían, tras la cirugía se emplearon tratamientos adyuvantes quimio o radioterápicos, tratamientos que se valoraron e indicaron en conjunto con los Servicios de Oncología Médica y Radioterápica. El primero se llevaba a cabo en nuestro Centro, mientras que el segundo se realizaba en otros Hospitales de la Comunidad de Madrid.

Si las características del caso lo permitían y la paciente lo aceptaba, se incluía el tumor dentro del Protocolo de QTNA para carcinoma cervical; el citado esquema terapéutico fue desarrollado por el Servicio de Oncología Médica, en su sección de oncología ginecológica, basado en los buenos resultados obtenidos con esta terapéutica en otros tumores sólidos y en los publicados en la literatura mundial sobre este tumor.

Siempre para poder administrar la quimioterapia, el oncólogo precisaba del estudio biopsico del tumor, no sólo que confirmara la malignidad del mismo, sino también su tipo histológico y grado de diferenciación.

Formaron parte del grupo al que se aplicó este sistema de quimioterapia un total de 54 pacientes, cuyas características aparecen reflejadas en la Tabla 4. La edad media fué de 57,11 años (+/- 10.87 Std Dev), con 33 la menor y 78 la mayor.

Tabla 4.
CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES
SOMETIDAS A QTNA

Edad	Est-PreQT	Est-PostQT	Tamaño Ca	Histología
<40a	5	IA 0 IA 7	<4cm 26	Escamoso 45
41-50	13	IB 16 IB 21	>4cm 28	Glandular 9
51-60	13	IIA 1 IIA 2		
61-70	17	IIIB 15 IIIB 11		
>71a	6	IIIA 4 IIIA 5		
		IIIB 18 IIIB 8		

La aplicación de los agentes quimioterápicos se hizo de forma ambulatoria, se siguió el esquema Platino-Bleomicina-Metotrexato (PBM) en 3 semanas, se aplicaron entre dos y cuatro ciclos; cuando la tolerancia era buena y la respuesta favorable se completaba el tratamiento llevándose a cabo la cirugía en las 3-4 semanas siguientes del último ciclo.

La evaluación de la respuesta a la QTNA se hizo según los parámetros clásicos establecidos en 1970 por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC): remisión completa (RC), cuando desaparecía totalmente la enfermedad; respuesta parcial (RP) cuando se producía una disminución del 50% (o mayor) de la lesión tumoral; enfermedad progresiva (EP) cuando se producía un aumento de la masa tumoral, en su

diámetro transversal, de más del 50% y enfermedad estable (EE) cuando no se producía variación respecto al comienzo del tratamiento. Tras la aplicación de la QTNA se reevaluaba a las pacientes para valorar el tratamiento definitivo a aplicar, que podía ser el quirúrgico seguido o no de radioterapia, el radioterápico sólo o la quimioterapia de inducción. (Tabla 5)

Tabla 5
ACTITUD TERAPÉUTICA SEGUIDA TRAS LA
APLICACIÓN DE QTNA.

Tipo de tratamiento tras la QTNA		
	N	%
Cirugía tipo W-M + RT	33	61,1%
RT	20	37,0%
RT+QT	1	0,1%
QT	0	0%

Una vez completados los tratamientos que se indicaron en la valoración inicial, las pacientes son revisadas de forma periódica en las policlínicas de Oncología Ginecológica, cada 6 meses el primer año y cada 12 meses los siguientes.

El procesado de los datos y el estudio estadístico se ha llevado a cabo empleando un ordenador personal, la base de datos utilizada ha sido la del programa DBASE IV y los programas estadísticos: el SPSS para Windows (Statistical Package for Social Sciences) y el Epi Info para MS-DOS. Los test que se emplearon fueron:

- 1.- Test de MANTEL-COX para el análisis multivariante.
- 2.- Curvas de supervivencia actuarial de KAPLAN-MEIER.
- 3.- Test de ANOVA para la comparación de variables cuantitativas.
- 4.- Test de la "CHI" para la comparación de variables cualitativas y tiempos de supervivencia.
- 5.- Test de MANH-WHITNEY para las variables cualitativas que no se ajustan a una distribución normal.

Se consideró un resultado con significación estadística cuando el valor de P era menor de 0,05.

Para estudiar la utilidad de la QTNA respecto de otros tratamientos se hicieron dos grupos de estudio, uno de ellos formado por las 54 pacientes que, previamente a cualquier tratamiento, recibieron quimioterapia neoadyuvante, y otro formado por 178 pacientes en el que se incluyeron un grupo homogéneo equilibrado similar al primero, obtenido del grupo total de 321 pacientes que no recibió el tratamiento neoadyuvante quimioterápico (QTNA), y tras elimi-

nar todos aquellos casos en los que la falta de datos y la dificultad de seguimiento impidieran la realización de curvas de supervivencia y averiguar las recidivas.

En la Tabla 6 se exponen las características de las pacientes sometidas a QTNA y las de aquellas que no. Mediante la aplicación del test de la "Chi²" y el de Wilcoxon se comprobó como las diferencias entre ambos grupos de pacientes no eran significativas (valores a pie de tabla).

Tabla 6
CARACTERÍSTICAS DE AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO.

Características	QTNA (N=54)	No QTNA (N=178)
Edad (años)		
Media	57	59
a Rango	33-78	29-69
Estadio FIGO		
IB	16	53
IIA	1	4
IIB	15	50
IIIA	4	13
IIIB	18	58 b
Tipo celular		
Carcinoma escamoso	45(83,3%)	150 (84,26%)
Cis espinosas queratinizante	8	27
c Cis grandes no queratinizante	23	77
Cis pequeñas	14	46
Adenocarcinoma	9(16,66%)	28(15,73%)
Tamaño tumoral		
<3cm	10(18,51%)	34
(19,10%) d 3-4cm	3-4cm	12 (22,22%)
36 (20,22%)		
4-5cm	19 (35,18%)	56(31,46%)
>5cm	13(24,81%)	52(29,21%)
a (P=0,48) b(P=0,53) c(P=0,79) d(P=0,83)		

RESULTADOS

La respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTNA) se evaluó analizando en primer lugar factores clínicos como: edad, estadio clínico, tamaño tumoral y tipo histológico.(Tabla 7)

La extensión tumoral evaluada tras la QTNA se redujo en conjunto en 28 de 54 casos (51,88%). Ni la edad, ni el estadio tumoral, ni el tamaño mostraron diferencias con significación estadística a la hora de analizar la respuesta a la QTNA ($p=0,215$, $p=0,289$ y $p=0,125$ respectivamente).

Por el contrario sí se observaron distintas res-

puestas según se tratara de un tipo histológico u otro y de si el crecimiento era exo o endofítico. De los 45 pacientes con CE, 33 (73,3%) respondieron a la QTNA (remisión completa 1 caso; respuesta parcial 32 pacientes). Sin embargo, los ADC respondieron peor (4 de 9), un 44,4%; no se dió ninguna respuesta completa, y tan sólo en 4 casos ésta fue parcial.

La respuesta tumoral a la QTNA también mostró diferencias significativas entre los tumores de crecimiento exo y endofítico ($p=0,012$); de los 41 casos con crecimiento exofítico se produjo respuesta a la QTNA en 31 ocasiones (75,6%), con 30 respuestas parciales y 1 completa. En los de crecimiento endofítico se produjo respuesta positiva en 6 de 13 casos (46,1%).

Si analizamos a continuación las recurrencias tumorales de acuerdo al estadio clínico en las distintas modalidades terapéuticas se obtienen los resultados reflejados en las siguientes tablas. Para la más correcta y sencilla interpretación de los resultados se han realizado dos grupos, el primero con los estadios quirúrgicos (IB, IIA y IIB) y el segundo con el resto (IIIA y IIIB).

En el primer grupo (IB, IIA y IIB) tras la realización de la cirugía radical tipo Wertheim-Meigs, precedida o no de QTNA, se llevaba a cabo el estudio histológico detallado de la pieza y de los ganglios; los resultados del estudio histopatológico y los factores de riesgo clínicos serán los que condicionen la terapia adyuvante a seguir.

Como ya se detalló en la Tabla 5 tras la aplicación de QTNA hubo 33 casos que se sometieron a cirugía y posterior radioterapia, en 20 se aplicó como único tratamiento posterior la radioterapia y en 1 caso ésta se continuó de quimioterapia adyuvante. (Tabla 8).

Las recurrencias aumentan en porcentaje a medida que lo hace el estadio clínico, aunque sólo se encontraron diferencias con significación estadística ($p=0,001$), entre los distintos tratamientos (QTNA + cirugía vs cirugía + Radioterapia vs Radioterapia), para el grupo de los estadios IB, con un 6,2% de recurrencias locales en el grupo con QTNA frente al 18,8% en el grupo control. (Tabla 9).

En el grupo de tumores en estadios IIIA y IIIB las diferencias en cuanto a las recurrencias entre el grupo de casos y el grupo control no tuvieron significación estadística, debido probablemente el pequeño número de casos a estudio; aún así hubo un 38% de recurrencias en el primer grupo frente al 47,8% en el segundo.

Cuando se procedió a la valoración ganglionar en aquellos casos en los que se realizó cirugía reglada se obtuvieron los resultados que se exponen en la tabla 10.

Se encontró como la afectación ganglionar veía

TABLA 7

RC RESPUESTA COMPLETA, EP ENFERMEDAD PROGRESIVA, NR NO RESPUESTA, RP RESPUESTA PARCIAL, EE ENFERMEDAD ESTABLE. A, B Y C DIFERENCIAS NS; D Y E DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (TEST DE LA X²). CE CARCINOMA EPIDERMÓIDE, ADC ADENOCARCINOMA

	RC	EP	NR	RP	EE	TOTAL	P
N1 casos(%)	1(1,9%)	4(7,4%)	1(1,9%)	36(66,7%)	12(22,2%)	54	
Edad (años)							
30-39	0	0	0	3	1	4	
40-49	0	1	0	6	3	10	
50-59	1	0	1	6	5	13	
>59	0	3	0	21	3	27	0,215
a							
Estadio							
IB	0	1	0	13	4	18	
IIA	0	0	0	1	0	1	
IIB	1	1	1	8	2	13	
IIIA	0	1	0	2	1	4	
IIIB	0	1	0	12	5	18	0,189
b							
tamaño							
<2 cm	0	0	0	6	2	8	
2-4 cm	0	2	0	15	1	18	
>4 cm	1	3	4	14	6	28	0,125
c							
Tipo histológico							
CE	1	2	1	32	9	45	
ADC	0	2	0	4	3	9	
0,0013 d							
Crecimiento							
Endofítico	0	3	1	6	3	13	
Exofítico	1	1	0	30	9	41	0,012
e							

TABLA 8

c: NO EXISTEN DIFERENCIAS CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (c, p=0,167); b: IMPOSIBLE AVERIGUAR LA p; a: PARA EL TEST DE LA X₂ p= 0,001, LUEGO EXISTE SIGNIFICACION ESTADISTICA.

Estadio	N1 total de pacientes		N1 total de recurrencias (%)			
	Preop. QTNA	Cirugía	Preop. QTNA Locales	Distancia	Cirugía Locales Distancia	
IB 1(1,8%)	16	53	1(6,2%)	0	10(18,8%)a	
IIA	1	4	0	0	1(25%)b	
IIB Total	15 32	50 107	5(33,3%) 6(18,7%)	1(6,6%) 1(3,1%)	25(50%)c 36(33,6%)	
6(5,6%)					5(10%)	

drásticamente disminuída su incidencia cuando se aplicaba QTNA previamente a la cirugía (28,3% vs 15,1%), con $p < 0.05$. La frecuencia de las recurrencias era mayor en el grupo de los ganglios positivos, más aún si no había recibido previamente QTNA, aunque no se produjeron diferencias con significación estadística. Lo mismo ocurrió con el tiempo medio hasta la recurrencia, siendo claramente mayor en el grupo de la QTNA que en el control, aunque con $p > 0,05$.

A continuación, y por último, se analizaron los tiempos de supervivencia libre de enfermedad y global; en el grupo de los tumores cervicales localmente avanzados (estadios IB, IIA y IIB) tratados sólo con cirugía o con QTNA previa y el de estadios superiores (IIIA y IIIB) sometidos a radioterapia como tratamiento definitivo, precedido o no de QTNA.

Sin separar por estadios, la supervivencia entre los dos grupos del estudio no fueron significativas

Tabla 9

* HUBO 1 CASO EN ESTADIO IIIA QUE SE SOMETIÓ A CIRUGÍA TRAS LA QTNA, SE EXTRAJO DE LA SERIE. A: IMPOSIBLE AVERIGUAR LA P; B:P=0,25, LUEGO NO EXISTE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.

Estadio FIGO	N° total de pacientes		NI total de recurrencias (%)		
	Preop. QTNA	Radioterapia	Preop. QTNA Locales	Distacia	Radioterapia Locales
Distancia IIIA	3*	13	0	0	2(15,3%)a
1 (7,5%)					
IIIB	18	58	7(38,8%)	1(5,5%)	25(43,1%)b
6 (10,3%)					
Total	21	71	7(33,3%)	1(4,7%)	27(38,0%)
7(9,8%)					

Tabla 10

a: PARA EL TEST DE LA X₂ SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (p=0,002). b y c NO LO FUERON (b p=0,134; c p=0,428)

	Total	NIG+ (%)	Recurrencias en G+(%)	Tl medio recurrencia
(meses)				
Tratamiento				
Cirugia	107	30(28,3%)	17(56,6%)	21,47 ; 7,4
QTNA	33	5(15,1%) ^a	2(40,0%) ^b	26,25 ; 15,1 ^c

estadísticamente (p= 0,02), así la supervivencia, pasados 5 años, en el grupo de la QTNA llegaba al 72,9% siendo del 61,3% en el grupo control.

Haciendo alusión en primer lugar a los tumores localmente avanzados, debido al pequeño número de casos en estadio IIA sólo se presentan las curvas para los otros dos: IB y IIB. A 5 años de seguimiento la supervivencia libre de enfermedad para el estadio IB varió del 91,2%, en el grupo de la QTNA, al 72,4%; se obtuvieron datos más llamativos cuando se diferenció entre tumores mayores y menores de 4 cm, es decir los estadios IB1 y IB2.

No existieron practicamente diferencias (p=0,24) entre ambos grupos (94,3% y 90,6%) cuando analizabamos los estadios IB menores de 4 cm (estadio IB1); sin embargo al estudiar los tumores mayores de 4 cm, existiendo 28 en el grupo control y 8 en el de la QTNA se observó como la supervivencia a 5 años presentaba diferencias significativas (p=0,003) con valores del 62,4% para los primeros y del 82,7% para los segundos.

En los estadios IIB la utilidad de la QTNA tam-

bién quedó demostrada al observar como la supervivencia a 5 años en el grupo control fué del 60,3%, elevándose hasta el 69,7% en el grupo de la QTNA.

Al igual que ocurría con los IIA el escaso número de pacientes en estadio IIIA hizo que se analizaran los pertenecientes a este estadio en conjunto (IIIA y IIIB) para que los resultados fueran concluyentes y válidos, así sobrevivieron el 54% del grupo control y el 64% del grupo de QTNA. Ni en el grupo del estadio IIB ni en el III las diferencias tuvieron significación estadística, aunque existía tendencia porcentual.

Si analizamos en conjunto el grupo de tumores localmente avanzados, sometidos todos a cirugía y con G+, y comparamos las supervivencias en función de si recibieron o no QTNA se obtienen datos bastante interesantes. Dentro del grupo control hubo 30 (n=107) casos con ganglios afectos por 5 (n=33) en el grupo de QTNA; como ya se comentó anteriormente, ni en el número de recurrencias, ni en el tiempo medio hasta que se producían éstas, se produjeron diferencias significativas; la supervivencia a 5 años fue para el primer grupo del 47,8% y del 68,9% para el segundo (p=0,001).

CONCLUSIONES

El hecho comprobado y ratificado por diversos autores de que más de 2/3 de las muertes por este tumor, en los 5 años siguientes al diagnóstico y tratamiento, se producen en pacientes en las que la enfermedad era inicialmente de extensión locoregional y por ello potencialmente curables, lleva a concluir que en ciertos tipos de tumores el tratamiento estándar clásico es insuficiente.

A pesar del avance de las estrategias terapéuticas empleadas en el carcinoma de cérvix, en los últimos 50 años la supervivencia no ha mejorado demasiado. Hecho aún más evidente en los tumores localmente avanzados y con tamaño superior a 4 cm, en éstos el gran volumen y la frecuente afectación parametrial (parametrio anterior) hacen imposible la resección quirúrgica; si el tratamiento elegido es el radioterápico existirán gran número de células en estado de hipoxemia lo que conlleva a una disminución de la radiosensibilidad; será entonces en estos casos en los que la quimioterapia neoadyuvante juegue un papel importante.

El descenso de estadio ("down-staging") que logra la QTNA en algunos tumores, posibilita, y a veces facilita, la realización del tratamiento quirúrgico, tratamiento por excelencia del carcinoma cervical en estadio precoz; pero además su uso se acompaña de la disminución de algunos factores de riesgo, o mejor induce a la desaparición de factores pronóstico negativos como son los anatomopatológicos y los morfométricos.

De igual forma su uso va a resultar eficaz cuando existan, o se sospeche la existencia, de ganglios linfáticos afectados. Vemos de nuevo en este momento como tamaño tumoral y status ganglionar son dos factores pronóstico de gran importancia; si la QTNA es capaz de modificar estos factores pronóstico se ha de incluir en los protocolos terapéuticos de este tumor.

Por una parte es capaz de disminuir el tamaño tumoral en una fase inicial del tratamiento, y de otro lado el efecto citoreductor, teóricamente, padría hacer que se produzca un control en la extensión tumoral a distancia, es decir en el control de las micrometástasis, tema ésta último muy controvertido y aceptado por pocos autores.

El aumento de supervivencia logrado con la aplicación de la QTNA se consigue fundamentalmente gracias al descenso de estadio y al aumento del grado de operabilidad, cabe destacar que en tumores en estadio IB2 del grupo de QTNA la operabilidad con márgenes libres fue del 100 frente al 89% en el grupo control; siendo el porcentaje en la participación de ambos similar (50%).

En la serie que se presenta en éste trabajo, y coincidiendo con resultados de otros autores, existe una clara disminución ($p < 0,001$) de las recurrencias pélvicas cuando se usa la QTNA en estadios IB; no ocurre así para las recurrencias a distancia, dato también compartido en la literatura.

Citar dos aspectos que inducen a cierta controversia entre los partidarios y detractores de la QTNA:

1.- siempre la aplicación de la QTNA debe seguirse de tratamiento quirúrgico y/o radioterápico, aún cuando se produzca una remisión completa histológica tras la aplicación de los ciclos de quimioterapia. En este punto los radioterapeutas físicos manifiestan que la eficacia de la radioterapia se va a ver mermada si es precedida del uso de QTNA, el motivo sería la posible selección, por parte de la QTNA, de clones celulares que se harían radioresistentes.

2.- la toxicidad no va a ser importante cuando se emplean los esquemas terapéuticos comentados; en la serie estudiada no se produjo ningún caso que hiciera precisa la suspensión del ciclo.

Por último comentar aquellos factores que limitan el uso de la QTNA, existen limitaciones relativas y absolutas; dentro de las relativas se encuentran el tamaño tumoral, para tamaños tumorales por debajo de 4 cm la QTNA no aumenta la supervivencia, también cuando el tumor excede de 9-10 cm se obtienen pobres respuestas al tratamiento neoadyuvante quimioterápico. La existencia de hidronefrosis, más si lleva asociada la afectación bilateral del parametrio hasta pared, también contraindica la QTNA.

El escaso número de casos aparecidos en las se-

ries publicadas haría necesaria la realización de un gran estudio multicéntrico para obtener datos concluyentes y así instaurar protocolos terapéuticos comunes en los que la QTNA entraría a formar parte con un papel relevante.

Para estadios iniciales del carcinoma cervical la cirugía radical es la primera estrategia terapéutica, seguida o no de radioterapia según los factores pronósticos histológicos obtenidos a posteriori tras el estudio anatomopatológico de la pieza.

En los casos en que se emplea QTNA el tratamiento de elección a realizar posteriormente, cuando las posibilidades de usar la RT o la cirugía son las mismas, es el tratamiento quirúrgico el que mejores resultados obtiene según la mayoría de los autores.

Se obtienen buenos resultados referidos a supervivencia global y tiempo libre de enfermedad tras el uso de QTNA, con significación estadística, sólo para los tumores en estadio IB, siendo mejores los resultados si el tamaño tumoral supera los 4 cm.

Coincidiendo con los resultados observados en otras series la utilidad de la QTNA en los adenocarcinomas cervicales es más limitada que para los tumores de origen escamocelular (73,3% vs 44,4% respuesta el tratamiento neoadyuvante).

Debemos concluir diciendo que en la práctica clínica encontramos pacientes con tumores en estadios iniciales que se pueden beneficiar de la quimioterapia neoadyuvante, esta afirmación queda adecuadamente contrastada con recientes trabajos aparecidos en la literatura; pasa así la quimioterapia neoadyuvante a tener un lugar importante en el tratamiento de un grupo específico de tumores cervicales, dejando de tener el papel que hasta no hace mucho tiempo se definía como complementario a la cirugía y la radioterapia.

¿Qué características tendría el carcinoma cervical que más se beneficiaría del uso de la QTNA?:

- Tipo histológico epidermoide.
- Estadios IB, IIA y IIB.
- Tamaño tumoral mayor de 4 cm y menor de 8-9cm.

COMENTARIOS

En pacientes con estadios III y IV se precisa de un tratamiento quimioterápico sistémico eficaz (quimioterapia de inducción), así mismo es necesario para los pacientes con afectación ganglionar pélvica o paraaórtica, también en aquellas con enfermedad voluminosa o en las que han tenido recidivas tras tratamientos locales, todas éstas tienen escasas probabilidades de curación con cirugía y/o radioterapia aisladas. Los problemas que dificultan el uso de la quimioterapia, tras el tratamiento actínico, son el

descenso de la perfusión vascular de la pelvis, la escasa reserva medular por la radioterapia previa, y el deterioro de la función renal por uropatía obstructiva o fibrosis.

Existen ciertos tipos de tumores de cérvix, en los que se aísla el gen MDR1, encargado de la expresión de transcriptasas, que son quimioresistentes; por ésto la determinación de éste y otros genes que se están estudiando pueden ser de gran ayuda a la hora de programar el tratamiento con quimioterápicos (27).

Aunque las tasas de respuesta con quimioterapia combinada parecen mejorar las de los agentes únicos en la enfermedad recurrente o avanzada, ninguna de estas combinaciones se ha demostrado definitivamente superior al cisplatino. Sólo se dispone de un estudio aleatorizado en el que la adición de ifosfamida a cisplatino mejora, no sólo la tasa de respuestas globales, sino la supervivencia libre de enfermedad (28). Dadas las excelentes respuestas globales observadas a la quimioterapia neoadyuvante en la clínica, en particular en los estadios IB y IIA, y los buenos resultados obtenidos en algunos ensayos en fase II, es probable que un grupo de enfermas se beneficie claramente del tratamiento quimioterápico neoadyuvante con los fármacos disponibles en la actualidad.

Es recomendable que las pacientes con carcinoma de cérvix de mal pronóstico (IIB, III, enfermedad voluminosa o afectación ganglionar, Ib y IIA de mal pronóstico histológico), y sobre todo aquellas en estadios IV o con enfermedad recurrente, participen en ensayos clínicos que incluyan la quimioterapia, y por tanto se cumplan dos importantes objetivos:

- ofrecer un beneficio potencial a las pacientes.
- obtener así respuestas, a través de estudios randomizados, a las múltiples preguntas planteadas en el tratamiento de este cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Moreno Elola-Olaso A, Sánchez T, Coronado P, Cristóbal I, Herraíz MA, Vidart JA, Escudero M:** Angiogénesis tumoral: valor como factor pronóstico y terapéutico. *Act Obstet Gynecol*, 11 (4): 207-212, 1998.
2. **Hoskins WJ, Pérez CA, Young RC:** Gynecologic tumors. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia, (40 edición): 1193-95, 1993.
3. **Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, Snaidas L, Vighi S, Gómez Rueda N, di Paola G:** Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol*, 67: 61-69, 1997.
4. **Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Yordan E, Carson LF, Evers C:** A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 12: 1408-14, 1994.
5. **Verorken JB:** Standard chemotherapy for patients with cervical cancer. Does it exist? IN: ASCO Educational Book. *32nd annual meeting*. 18-21 Filadelfia Pensilvania, 1996.
6. **Ehrlich E, MacCall AR, Potrul RK y col:** Paclitaxel is only a week radiosensitizer of human cervix carcinoma cell lines. *Gynecol Oncol*, 60: 251-254, 1996.
7. **Thigpen T, Blessing J, Fowler W y col:** Phase II trials of cisplatin and piperazinediones as single agents in the treatment of advanced or recurrent nonsquamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Treat Rep*, 70: 1097-1100, 1996.
8. **Iwasaka T, Fukuda K, Hara K, Yokoyama M, Nakao Y, Uchiyama M, Sugimori H:** Neoadjuvant chemotherapy with Mitomycin C, Etoposide, and Cisplatin for adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*, 70: 236-240, 1998.
9. **Panici FE, Scania G, Biacchi G y col:** Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cancer of the cervix. *Cancer*, 67: 377-379, 1991.
10. **Sivanesaratnam V, Jayalakshmi P. Mitomycin C:** adjuvant chemotherapy after Wertheim's hysterectomy for stage IB cervical cancer. *Cancer*, 64: 798-800, 1989.
11. **Surgical Gynecologic Oncology.** E. Burghardt. Coedit. Webb M.J, Monaghan J.M, Kindermann G.
12. **Friedlander ML, Kaye SB, Sullivan A, Atkinson K, Elliot P, Coppleson JV, Houghton R, Solomon J, Green D, Russel P, Hudson CN, Langlands AO, Tattersall MN:** Cervical carcinoma: A drug responsive tumor-Experience with combined cisplatin, vinblastin, bleomycin. *Gynecol Oncol*, 16: 275-81, 1983.
13. **Kim DS, Moon H, Kim KT, Hwang Y, Cho SH, Kim SR:** Two-year survival: Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage Ib and II with bulky tumor. *Gynecol Oncol*, 33: 225-30, 1989.
14. **Sardi J, Sananes C, Giaroli A, Maya G, Di Paola G:** Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uterine. *Gynecol Oncol*, 38: 486-93, 1990.
15. **Chauvergne J, Lhome C, Rohart J, Heron JF, Ayme Y, Goupil A, Fargeot P, David M:** Neoadjuvant chemotherapy of stage IIB or III cancers of the uterine cervix, Longterm of a multicenter randomized trial of 151 patients. *Bull Cancer* (Paris), 80 (12): 1.069-79, 1993.
16. **Kumar L, Biswal BM, Kumar S, Kriplant A, Rath GK:** Randomized Phase III study of neoadjuvant chemotherapy + radiotherapy vs radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 54: 307, 1994.

-
17. **Souhami L, Gil L, Allan S y col:** A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIb carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*, 13: 444-451, 1995.
 18. **Tattersall MHN, Corazón R, Coppleson M:** A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol*, 46: 176-181, 1993.
 19. **Stehman FB:** Concurrent chemoradiation in carcinoma of the uterine cervix. *Semin Oncology*, 19(4): 88-91, 1992.
 20. **Perez CA, Grigsby PW:** Adjuvant chemotherapy and irradiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *PPGO Updates*, 1 (4): 1-20, 1993.
 21. **Pedulla F, Centurioni MG, Foglia G y col:** Treatment of FIGO stage IB cervical carcinoma with nodal involvement. *Eur J Gynaecol Oncol*, 31: 59-64, 1993.
 22. **Killackey MA, Boardman L, Carroll DS:** Adjuvant chemotherapy and radiation in patients with poor prognostic stage IB/IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 49: 377-379, 1993.
 23. **Curtin J, Lewis JL Jr, Hoskins W, Jones W, Mychalczak B, Spriggs D:** Long-term follow-up of phase II trial of adjuvant chemotherapy and whole pelvic radiation therapy after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for high-risk patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 56(1): 118, 1995.
 24. **Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V y col:** Hydroxyurea: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. A randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*, 147: 803-8, 1983.
 25. **Thigpen JT, Vance R, Punecky L y col:** Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix. *Semin Oncol*, 22(3): 16-24, 1995.
 26. **Tseng CJ, Chang CT, Lai CH, Soong YK, Hong JH, Tang SG, Hsueh S:** A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 66: 52-58, 1997.
 27. **Riou GF, Zhou D, Ahomadegbe JC, Gabillot M, Duvillard P, Lhome C:** MDRI detection in cervical carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 19(18): 1493-1496, 1990.
 28. **Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD, Williams L, Crearman WT:** Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage Ib bulky cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol*, 57 (3): 412-416, 1995.