

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Radiología y Medicina Física



**VALOR DE LA RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA EN
EL CÁNCER DE CÉRVIX**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR Rosabel Lobo Álvarez**

Bajo la dirección del Doctor:
José F. Pérez-Regadera Gómez

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-2065-X

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

VALOR DE LA RADIOTERAPIA
POSTOPERATORIA EN EL
CÁNCER DE CÉRVIX

TESIS DOCTORAL
ROSABEL LOBO ÁLVAREZ
AÑO 2001

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACUTAD DE MEDICINA

VALOR DE LA RADIOTERAPIA
POSTOPERATORIA EN EL
CÁNCER DE CÉRVIX

AUTORA: Rosabel Lobo Álvarez

DIRECTOR: José F. Pérez – Regadera Gómez

Profesor Titular de Oncología Radioterápica de la
Universidad Complutense de Madrid

*A mis padres,
Valentín y María Josefa*

Agradecimientos:

- Al Dr. José F. Pérez – Regadera Gómez por la orientación y crítica de esta tesis.

- Al Dr. Eduardo Lanzós González y a todos los miembros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital “12 de Octubre” por permitir y facilitar la realización de este trabajo.

- A los Servicios de Ginecología y Obstetricia por su participación indirecta en este estudio.

- A los Servicios de Anatomía Patológica, en particular al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital “12 de Octubre”, por su colaboración en la revisión de las piezas quirúrgicas.

- A la Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital “12 de Octubre”, en particular al Dr. Javier de la Cruz Bértolo, por su ayuda y colaboración en el análisis estadístico.

- A mi marido, Antonio, por su paciencia y apoyo durante la elaboración de esta tesis.

- A todas las enfermas incluídas en este trabajo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA	2
1.2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y PATRONES DE DISEMINACIÓN	4
1.3. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA	7
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	10
1.5. DIAGNÓSTICO	12
1.5.1. CITOLOGÍA	12
1.5.2. COLPOSCOPIA	13
1.5.3. CONIZACIÓN	13
1.5.4. BIOPSIA	14
1.5.5. DILATACIÓN Y LEGRADO	15
1.5.6. ESTUDIOS DE LABORATORIO	15
1.5.7. ESTUDIOS RADIOLÓGICOS	15
1.6. ESTADIAJE CLÍNICO	18
1.7. ESTADIAJE QUIRÚRGICO DE LA DISEMINACIÓN REGIONAL	21
1.8. FACTORES PRONÓSTICO	22
1.8.1. EDAD	22
1.8.2. ESTADIO TUMORAL	22
1.8.3. TAMAÑO Y MORFOLOGÍA DEL TUMOR	23
1.8.4. INVASIÓN EN PROFUNDIDAD DEL TUMOR	24
1.8.5. INVASIÓN TUMORAL DEL ESPACIO LINFOVASCULAR	25
1.8.6. INFILTRACIÓN TUMORAL DEL PARAMETRIO	26
1.8.7. HISTOLOGÍA	27
1.8.7.1. TIPO HISTOLÓGICO	27
1.8.7.2. GRADO HISTOLÓGICO	28
1.8.8. ESTADO GANGLIONAR LINFÁTICO	28
1.8.9. INVASIÓN TUMORAL DEL CUERPO UTERINO	29
1.8.10. OTROS FACTORES	30
1.9. TRATAMIENTO	31

1.9.1. ESTADIO 0. ENFERMEDAD PREINVASIVA (CARCINOMA IN SITU)	31
1.9.2. ESTADIO IA	32
1.9.2.1. ESTADIO IA1	32
1.9.2.2. ESTADIO IA2	33
1.9.3. ESTADIO IB Y IIA	34
1.9.3.1. HISTERECTOMÍA RADICAL ABDOMINAL	36
1.9.3.2. IRRADIACIÓN RADICAL	38
1.9.3.3. IRRADIACIÓN DESPUÉS DE HISTERECTOMÍA RADICAL	39
1.9.3.4. HISTERECTOMÍA DESPUÉS DE IRRADIACIÓN	44
1.9.3.5. QUIMIOTERAPIA	45
1.9.4. ESTADIOS IIB, III Y IVA	47
1.9.4.1. IRRADIACIÓN EXTERNA	48
1.9.4.2. IRRADIACIÓN PARAAÓRTICA	50
1.9.4.3. BRAQUITERAPIA	51
1.9.4.4. COMPLICACIONES DE LA IRRADIACIÓN RADICAL..	53
1.9.4.5. QUIMIOTERAPIA	55
1.9.5. ESTADIO IVB	57
1.10. PROBLEMAS ESPECIALES	58
1.10.1. TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA LOCAL DEL CÁNCER DE CÉRVIX	58
1.10.2. TRATAMIENTO DESPUÉS DE LA HISTERECTOMÍA SIMPLE CON INSOSPECHADO CÁNCER INVASIVO	60
1.10.3. CÁNCER DE MUÑÓN CERVICAL	61
1.10.4. CARCINOMA DE CÉRVIX DURANTE EL EMBARAZO	62
2. OBJETIVOS	65
3. MATERIAL Y MÉTODO	67
3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	68
3.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	69

3.3. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS	70
3.3.1. LOCALIZACIÓN TUMORAL	70
3.3.2. HISTOLOGÍA	70
3.3.3. GRADO HISTOLÓGICO	70
3.3.4. ESTADO DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS	71
3.3.5. INFILTRACIÓN DEL ESTROMA CERVICAL	72
3.3.6. INFILTRACIÓN PARAMETRIAL	72
3.3.7. EXTENSIÓN AL CUERPO UTERINO	72
3.3.8. PERMEACIÓN VASCULAR Y / O LINFÁTICA	72
3.3.9. TAMAÑO TUMORAL	73
3.3.10. ESTADO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS PÉLVICOS	73
3.4. ESTADIAJE	74
3.5. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	75
3.6. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	80
3.7. SEGUIMIENTO	81
3.8. MÉTODO ESTADÍSTICO	81
3.8.1. SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD. ANÁLISIS UNIVARIANTE	82
3.8.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	83
4. RESULTADOS	84
4.1. ESTADO ACTUAL DE LAS PACIENTES. SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA	85
4.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	87
4.3. FACTORES DE RIESGO	88
4.3.1. FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA	88
4.3.1.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	88
4.3.1.2. LOCALIZACIÓN TUMORAL	89
4.3.1.3. HISTOLOGÍA	89
4.3.1.4. GRADO HISTOLÓGICO	89
4.3.1.5. PERMEACIÓN LINFOVASCULAR	90
4.3.1.6. TAMAÑO TUMORAL	90

4.3.1.7. ESTADO DE LOS BORDES QUIRÚRGICOS	92
4.3.1.8. INFILTRACIÓN DEL ESTROMA CERVICAL	93
4.3.1.9. INFILTRACIÓN PARAMETRIAL	95
4.3.1.10. EXTENSIÓN TUMORAL AL CUERPO UTERINO	95
4.3.1.11. ESTADO GANGLIONAR PÉLVICO	95
4.3.2. FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	99
4.3.2.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	99
4.3.2.2. LOCALIZACIÓN TUMORAL	99
4.3.2.3. HISTOLOGÍA	100
4.3.2.4. GRADO HISTOLÓGICO	100
4.3.2.5. TAMAÑO TUMORAL	100
4.3.2.6. BORDES QUIRÚRGICOS	101
4.3.2.7. INFILTRACIÓN DEL ESTROMA CERVICAL	103
4.3.2.8. PERMEACIÓN LINFOVASCULAR	104
4.3.2.9. INFILTRACIÓN PARAMETRIAL	104
4.3.2.10. EXTENSIÓN TUMORAL AL CUERPO UTERINO	104
4.3.2.11. ESTADO GANGLIONAR PÉLVICO	105
4.4. MORBILIDAD	109
5. DISCUSIÓN	110
5.1. SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA	112
5.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	113
5.3. FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA	113
5.3.1. LOCALIZACIÓN TUMORAL	113
5.3.2. HISTOLOGÍA	113
5.3.3. GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICO	115
5.3.4. TAMAÑO TUMORAL	115
5.3.5. ESTADO DE LOS BORDES QUIRÚRGICOS	116
5.3.6. INFILTRACIÓN DEL ESTROMA CERVICAL	117
5.3.7. PERMEACIÓN LINFOVASCULAR	118
5.3.8. INFILTRACIÓN PARAMETRIAL	119

5.3.9. EXTENSIÓN TUMORAL AL CUERPO UTERINO	119
5.3.10. ESTADO GANGLIONAR	120
5.4. FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	121
5.4.1. LOCALIZACIÓN TUMORAL	121
5.4.2. HISTOLOGÍA	121
5.4.3. GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR	121
5.4.4. TAMAÑO TUMORAL	122
5.4.5. ESTADO DE LOS BORDES QUIRÚRGICOS	122
5.4.6. INFILTRACIÓN DE LA PARED CERVICAL	123
5.4.7. PERMEACIÓN LINFOVASCULAR	124
5.4.8. INFILTRACIÓN PARAMETRIAL	124
5.4.9. EXTENSIÓN TUMORAL AL CUERPO UTERINO	125
5.4.10. ESTADO GANGLIONAR	125
5.5. MORBILIDAD	126
6. CONCLUSIONES	128
7. BIBLIOGRAFÍA	130

1.INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA.

El carcinoma (Ca) de cérvix uterino es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres después del Ca de mama, colorrectal y endometrio. La American Cancer Society estimó en 1997 unos 14.500 casos nuevos de Ca invasivo en Estados Unidos, 4.800 muertes por la enfermedad y unos 50.000 casos de Ca in situ (1).

La incidencia y la mortalidad son más elevadas en ciudades económicamente menos desarrolladas; tales como, Latino América, África, India y Europa del Este (2). En México causa el 25% de las muertes relacionadas con el cáncer.

El Ca escamoso invasivo y su precursor intraepitelial siguen un patrón típico de enfermedad sexual. Ambos son más comunes en mujeres de clase socioeconómica baja, con historia de promiscuidad sexual, enfermedades venéreas, inicio de relaciones sexuales a edad temprana y / o un gran número de embarazos. También se ha descrito un mayor riesgo relacionado con la promiscuidad sexual del compañero (3).

Otros factores asociados pueden ser el fumar cigarrillos, las inmunodeficiencias, el déficit de vitamina A y C, y posiblemente el uso de anticonceptivos orales.

Experimentalmente el Ca cervical puede inducirse en animales aplicando hormonas u otros carcinógenos químicos (4).

Estudios recientes sugieren un aumento del adenocarcinoma entre los 20 y los 30 años (5). Algunos autores lo relacionan con el uso prolongado de anticonceptivos orales (6).

Un importante factor a considerar dentro de la etiología de los tumores cervicales es el papilomavirus humano (HPV). Estudios moleculares han demostrado una fuerte relación entre el HPV y el Ca invasivo de cérvix y su precursor. El HPV se ha detectado hasta en el 96% de las neoplasias intraepiteliales (CIN) de alto grado (7) y en más del 93% de los Ca invasivos de todas las áreas geográficas (8).

Se han aislado más de 70 subtipos de HPV. Los más comúnmente asociados al Ca invasivo y al CIN de alto grado son el 16, 18, 31 y 33 (9).

El HPV-16 se ha asociado a tumores de células grandes queratinizantes y con un bajo porcentaje de recurrencia. El HPV-18 se ha relacionado con cánceres pobremente diferenciados con elevada incidencia de metástasis ganglionares y alto riesgo de recurrencia (10, 11).

En pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se ha observado una elevada incidencia de Ca invasivo y de CIN (12). Esto, en parte, es debido a la superposición de factores de riesgo para las dos enfermedades. Algunos autores consideran que un déficit en la inmunidad celular puede condicionar un tumor cervical más agresivo (13, 14).

1.2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y PATRONES DE DISEMINACIÓN.

El Ca de células escamosas de cuello uterino se desarrolla generalmente en la unión entre el epitelio columnar del canal endocervical y el epitelio escamoso del exocérvix, en la denominada zona de transformación o unión escamocolumnar (15).

Los continuos cambios metaplásicos producidos en la zona de transformación; en parte originados por el HPV, pueden inducir un Ca in situ o CIN de alto grado que después de varios años pueden progresar a Ca cervical invasivo (16, 17).

Miller (18), en 13 años de estudio observacional de mujeres con CIN III encuentra que sólo en el 14% de los casos la enfermedad progresa, persiste en el 61% y desaparece en el resto.

Syrjanen y cols (19) publican una regresión espontánea en el 38% de los HPV asociados a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

Richart y Barron (20) en un largo estudio prospectivo observan un tiempo medio para el desarrollo de Ca in situ en pacientes con displasia leve, moderada y severa de 58, 38 y 12 meses respectivamente y predicen que el 66% de todas las displasias pueden progresar a Ca in situ en un periodo de 10 años.

Cuando el tumor rompe la membrana basal hablamos de un cáncer invasivo. Este puede penetrar directamente en el estroma (21) o bien hacerlo a través de los canales vasculares.

Si la invasión en profundidad es menor de 3 mm la lesión se clasifica como microinvasiva o superficialmente invasiva y en este caso la probabilidad de afectación ganglionar es aproximadamente del 1% (21, 22, 106, 107).

Si la lesión progresa; sin llegar a ser macroscópicamente visible, e infiltra en profundidad menos de 5 mm y el crecimiento horizontal es menor o igual a 7 mm (estadio IA2 de la FIGO) (23) la incidencia de metástasis ganglionares pélvicas aumenta a un 5 – 8 % (24).

El crecimiento tumoral puede manifestarse como una ulceración superficial o crecer infiltrando masivamente el endocérvix o bien manifestarse como una lesión exofítica que puede protuir en vagina .

El cáncer puede extenderse desde el cérvix superiormente a los segmentos uterinos más bajos y a la cavidad endometrial, inferiormente hacia vagina o bien crecer de forma lateral afectando a los tejidos paracervicales y parametriales (vía de diseminación a ligamentos uterosacros) e incluso llegar a la pared pélvica por extensión directa o por coalescencia del tumor central con adenopatías regionales. Si la progresión es anterior o posterior puede afectar a la vejiga o al recto respectivamente.

Perez y cols (26), en un estudio con 473 pacientes con Ca de cérvix, observan una mayor incidencia de metástasis a distancia cuando

existe invasión del estroma endometrial o sustitución del endometrio normal por tumor. Este trabajo confirma las observaciones previamente descritas por Mitani y cols (25).

Landoni y cols (27) evalúan la relación entre el crecimiento local y la extensión paracervical del cáncer en 230 piezas de histerectomías radicales con linfadenectomía realizadas en mujeres con estadios clínicos IB y IIA. La extensión tumoral se encuentra en un 23% en el ligamento vesicocervical (parametrio anterior), en un 15% en los ligamentos uterosacros (parametrio posterior) y septo rectovaginal y en un 28% y 34% en los parametrios lateral derecho e izquierdo respectivamente. La afectación paracervical se relaciona con la invasión en profundidad del estroma, con el tamaño tumoral, con la invasión linfática y con la presencia de metástasis ganglionares.

La diseminación metastásica se produce por vía linfática a ganglios regionales o por vía hemática a órganos a distancia.

El cérvix posee una rica red linfática organizada en tres plexos anastomóticos que drenan la mucosa, muscular y serosa (28). Estos a su vez se anastomosan con vasos linfáticos del segmento uterino inferior y con los de la vagina superior. Desde este nivel el drenaje se dirige a ganglios linfáticos obturadores (considerados grupo medial de la iliaca externa), a otros ganglios iliacos externos y a hipogástricos. A partir de aquí el drenaje se continúa por ganglios iliacos comunes y paraaórticos.

Girardi y cols (29) estudian 359 piezas de histerectomías radicales (132 estadios clínicos IB, 8 IIA y 219 IIB). Encuentran ganglios

parametriales en 280 pacientes (78 %). Cuando dichos ganglios están afectados el 81% de las pacientes tienen ganglios iliacos positivos, mientras que si no existe tal afectación solo el 26% de las enfermas tienen metástasis iliacas.

En general el cáncer de cérvix sigue un relativo orden en su propagación afectando inicialmente a ganglios pélvicos, luego a los paraaórticos y finalmente se extiende a distancia.

La diseminación hematógena es poco frecuente; sin embargo, puede verse en estadios avanzados de la enfermedad.

En general los lugares más frecuentes de afectación a distancia suelen ser el pulmón, mediastino, ganglio supraclavicular, hueso e hígado (30).

1.3. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.

La clasificación anatomopatológica de las neoplasias cervicales se establece en base a las características celulares de las lesiones. En función de las mismas podemos diferenciar tumores invasivos de microinvasivos y de lesiones intraepiteliales.

Con el fin de diagnosticar las distintas lesiones preinvasivas y unificar los diferentes criterios existentes, en 1988 se desarrolla el Sistema de Bethesda de acuerdo con el consenso del National Cancer Institute (NCI) y este se perfecciona en 1991 (31). Este sistema se detalla en el siguiente esquema. Tabla1.

Sistema de clasificación citológica. Tabla1.

Clasificación de Bethesda	Clasificación Displasia /CIN	Clasificación Papanicolau
Normal	Normal	Clase I
Infección (organismo específico) Cambios reactivos y reparadores	Atipia inflamatoria (organismo)	Clase II
Anomalías en células escamosas:		
- Célula escamosa atípica de significado incierto	Atipia escamosa	Clase IIR
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)	Atipia HPV Displasia leve	
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)	Displasia moderada Displasia severa	CIN I } Clase III
	Ca in situ	CIN II } CIN III } Clase IV
Ca escamoso invasivo	Ca escamoso invasivo	Clase V

El Sistema de Bethesda también contempla la categoría de células glandulares atípicas de significado indeterminado y adenocarcinoma. Dentro del primero pueden distinguirse proceso reactivo maligno, premaligno o maligno (adenocarcinoma in situ – AIS).

En el 50% de los casos coexisten lesiones de AIS y de CIN escamoso. El AIS es a menudo un hallazgo accidental en pacientes operadas de un Ca escamoso (32).

El tumor más frecuente en el cérvix uterino es el Ca epidermoide. Representa entre el 80 – 90 % de todas las neoplasias cervicales. Wentz y Reagan (33) lo dividen en 3 tipos:

- queratinizante de células grandes
- no queratinizante de células grandes
- de células pequeñas

A su vez estos tipos son subdivididos según el grado de diferenciación en bien, moderados o mal diferenciados.

En el caso del Ca epidermoide de célula pequeña conviene hacer el diagnóstico diferencial con el Ca anaplásico de célula pequeña cuyas características son similares al oat – cell de pulmón y según la mayoría de los autores tiene un comportamiento más agresivo que el Ca escamoso pobremente diferenciado de célula pequeña (34, 35, 36).

Un subtipo de tumor epidermoide es el Ca verrucoso que se caracteriza por ser bien diferenciado, recurrir localmente y tener poca tendencia a metastatizar.

El adenocarcinoma es otra histología a considerar dentro de las neoplasias cervicales. Supone entre un 7 – 10 % de todos los cánceres de esta localización. Se origina en las células cilíndricas o en las glándulas

secretoras de moco a nivel endocervical. En ocasiones es necesario diferenciarlo del adenocarcinoma endometrial. Generalmente la histología mucinosa suele asociarse al tumor cervical y la endometrioides a las lesiones uterinas.

Young y Scully describen un subtipo de adenocarcinoma, el papilar villoglandular que se caracteriza por afectar a mujeres jóvenes y metastatizar infrecuentemente (38).

El Ca adenoescamoso es un tumor relativamente raro, representa del 2 al 5% de los cánceres de cérvix. Este es una mezcla de adenocarcinoma y de Ca epidermoide. Cuando el componente escamoso es una metaplasia benigna el tumor se denomina adenoacantoma.

Se han descrito raras variantes de Ca adenoescamoso como Ca de células vítreas, Ca adenoide quístico, Ca adenoide basal.

Ocasionalmente se diagnostican a nivel del cuello uterino linfomas primarios, melanomas, sarcomas, tumor mulleriano mixto, etc.

El cérvix también puede afectarse secundariamente por tumores de distintas localizaciones como mama, colon, etc.

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS (39, 40).

La enfermedad intraepitelial o la invasiva incipiente normalmente es asintomática y suele detectarse en un screening de rutina.

La primera manifestación del Ca cervical invasivo suele ser un sangrado vaginal anormal que ocurre tras un coito o bien aparece como hemorragia intermenstrual limitada. Posteriormente ésta puede aumentar de intensidad originando una menorragia.

Cuando las lesiones son más avanzadas, particularmente si son necróticas, puede observarse un flujo serosanguinolento o amarillento mal oliente entremezclado con una hemorragia profusa. Si la pérdida sanguínea es crónica, la sintomatología que puede aparecer está relacionada con la anemia (fatiga, mareo ...).

El dolor es de aparición tardía y puede ser pélvico debido a la invasión locorregional del tumor o bien por enfermedad inflamatoria pélvica coexistente. Si el dolor se localiza en la zona lumbosacra se debe sospechar una afectación de los ganglios linfáticos paraaórticos, de las raíces lumbosacras (por invasión directa o por compresión externa) o bien una nefrosis complicada con pielonefritis causada por obstrucción ureteral. La triada de dolor ciático, edema en extremidad inferior e hidronefrosis suele corresponderse con una extensa afectación de la pared pélvica. En raras ocasiones el dolor puede manifestarse a nivel epigástrico, en esos casos hay que pensar en metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos altos.

En estadios muy avanzados de la enfermedad pueden aparecer síntomas vesicales y/o rectales debido a la extensión directa de la neoplasia.

1.5. DIAGNÓSTICO.

Todas las pacientes deben ser evaluadas con una detallada historia clínica y con una exploración física completa, prestando especial atención a la inspección y palpación de los órganos pélvicos con exámenes bimanuales y recto – vaginales.

La exploración ginecológica debe realizarse conjuntamente por un ginecólogo y un oncólogo radioterapeuta.

Posteriormente se realiza toda una batería de estudios, que se detallan a continuación, para llegar al diagnóstico definitivo y valorar la extensión de la enfermedad.

1.5.1. Citología.

Esta técnica es utilizada habitualmente para detectar el tumor de cuello uterino en fases preinvasivas. El screening mediante citología cervical y examen pélvico ha llevado a un descenso en la mortalidad por cáncer de cérvix mayor al 70% desde 1940 (41).

La periodicidad con que debe hacerse esta prueba y el rango que debe comprender el screening siguen estando en debate. Por ello, en 1988 the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y varios grupos de expertos en consenso recomiendan empezar con exploraciones pélvicas y citologías anuales al inicio de la actividad sexual o bien a la edad de 18 años. Después de tres exámenes consecutivos con hallazgos normales puede aumentarse el intervalo de los screening (42).

En 1995, el ACOG reiterándose en el consenso recomienda que las mujeres con uno o más factores de riesgo para cáncer cervical (pacientes HIV, con infección por HPV, historia de LSIL o conducta de alto riesgo) deben revisarse anualmente y que las mujeres mayores de 65 años deben continuar con los screening (42).

El porcentaje de falsos negativos con esta prueba en mujeres con tumores invasivos es aproximadamente del 10 al 15% (42); sin embargo la sensibilidad del test puede mejorarse con un adecuado muestreo de la unión escamocolumnar y del canal endocervical.

Si en la citología aparecen células displásicas o malignas se debe realizar una colposcopia con biopsias dirigidas.

1.5.2. Colposcopia.

La colposcopia permite valorar el exocérvix y la porción de endocérvix adyacente a la zona de transformación.

Este método junto con exámenes citológicos y biopsias de zonas macroscópicamente alteradas es muy útil en la detección de la mayoría de las lesiones iniciales cervicales (43).

1.5.3. Conización.

Esta técnica consiste en obtener una amplia porción cónica de exo y endocérvix (como mínimo debe extirparse el 50% del canal endocervical). La geometría del cono debe ser individualizada y adaptada

a la anatomía del cuello uterino, a la localización de la unión escamocolumnar y al lugar y tamaño de la lesión.

Se realiza en situaciones específicas como son (18, 44):

- Sospecha de tumor endocervical sin lesiones macroscópicas en el cérvix.
- No visualización de la lesión completa con el colposcopio.
- Existencia de Ca microinvasivo obtenido por biopsia.
- Discrepancia entre la citología y la apariencia histológica de la lesión.
- Citologías que sugieran una displasia de alto grado o un Ca in situ.
- Pacientes poco colaboradoras para un seguimiento continuado.

La conización con asa de diatermia no debe realizarse porque distorsiona los tejidos e impide exámenes patológicos posteriores.

1.5.4. Biopsia.

Se utiliza cuando existe una lesión macroscópica en el cérvix para confirmar el diagnóstico de Ca invasivo. Se deben obtener muestras de todas las áreas sospechosas, de los cuatro cuadrantes del cérvix y de cualquier zona con mal aspecto a nivel de vagina. Además es importante hacer tomas de la perifería de las lesiones y del tejido sano circundante.

No es aconsejable biopsiar el centro de la ulceración o el área necrótica ya que el material obtenido suele ser poco adecuado para el diagnóstico.

1.5.5. Dilatación y legrado.

El legrado fraccionado es recomendado cuando existen lesiones macroscópicas en el cérvix por la posibilidad de extensión del tumor al canal endocervical y al endometrio.

Algunos autores abogan por el legrado endocervical rutinario sumado al examen colposcópico para minimizar el riesgo de cáncer oculto a nivel del endocérvix cuando existen citologías atípicas y por colposcopia no se observan anomalías o no se consigue visualizar la zona de transformación entera (45).

1.5.6. Estudios de laboratorio.

En todas las enfermas se debe realizar un hemograma completo, una bioquímica sanguínea con examen de la función hepática y renal, y un sistemático de orina.

1.5.7. Estudios radiológicos.

- Radiografía de tórax. Permite descartar la existencia de metástasis pulmonares.

- Urografía intravenosa. Determina la localización de los riñones y si existe o no obstrucción ureteral.

- Enema opaco. Se realiza en pacientes con estadios IIB – IVA de la enfermedad, en tumores bulky y en estadios precoces si refieren síntomas a nivel del colon o recto.

- Cistoscopia y rectosigmoidoscopia. Al igual que el estudio anterior se solicitan en estadios IIB – IVA, en tumores bulky y en estadios precoces si existen síntomas recto – vesicales.

- Linfografía bipedal. Proporciona información sobre el estado de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, aunque no todos los ganglios a los que puede diseminarse el tumor se opacifican, como por ejemplo obturadores e hipogástricos.

Si las lesiones metastásicas ganglionares son pequeñas no se produce una alteración suficiente de la arquitectura del ganglio como para poderse detectar en la linfografía. Si por el contrario el tumor oblitera totalmente el ganglio u obstruye las vías de drenaje linfático tampoco se pueden visualizar los ganglios afectados.

De Huylder y cols (46) en 100 enfermas con estadio IB de Ca de cérvix a las que se les realiza una linfografía antes de la histerectomía con linfadenectomía, encuentran 5 pacientes con linfografía anormal, 15 sospechosa y 80 normal. Los hallazgos patológicos demuestran metástasis en 18 pacientes (5 con linfografía alterada, 3 de las sospechosas y 10 de las normales). De esto se concluye que la especificidad del test es del 100%; sin embargo, la sensibilidad es baja, del 28 %.

Por todo lo anteriormente expuesto, actualmente el uso de este método diagnóstico es muy discutido.

- Tomografía computerizada (CT) abdominopélvica. Esta técnica se utiliza cada vez con más frecuencia para valorar la extensión regional de la enfermedad. El rendimiento de la misma es comprometido debido a la imposibilidad de detectar metástasis pequeñas y a la incapacidad de diferenciar ganglios reactivos aumentados de tamaño de los afectos por tumores bulky necróticos.

Camilien y cols (47) analizan 61 pacientes con Ca cervical sometidas a un CT preoperatorio y a una laparotomía exploradora. En el 75% de los ganglios pélvicos aumentados de tamaño en CT observan metástasis y en el 97 % de las enfermas con ganglios pélvicos negativos en el CT no existe afectación patológica (especificidad del 97%). Sin embargo, a menudo metástasis ganglionares histológicas no se detectan en el CT (sensibilidad del 25%). En la valoración de los ganglios paraaórticos el CT parece tener una mejor correlación con la histología con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 67%.

En un estudio del Gynecologic Oncology Group (GOG) se comparan los resultados de estudios radiológicos con los hallazgos histológicos, Heller y cols (48) encuentran que el 97% de los casos de afectación ganglionar paraaórtica son detectados por linfografía mientras que solo el 34% son detectados en CT.

- Resonancia magnética (RM). Proporciona información sobre la localización y la profundidad de invasión del tumor en el cérvix

(49, 50) y permite hacer una aproximación al diagnóstico diferencial entre fibrosis y recidiva (51). Esta prueba tiene un menor rendimiento en la valoración de la afectación parametrial (52).

1.6. ESTADIAJE CLÍNICO.

El estadiaje clínico se basa en una cuidadosa exploración física con inspección, palpación bimanual pélvica y rectal, y en todos los exámenes diagnósticos anteriormente expuestos.

El sistema más utilizado en la actualidad para estadiar el cáncer de cérvix es la clasificación de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) revisada y modificada en 1995 (23).

El sistema paralelo de estadiaje propuesto por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) es el TNM (53). Las definiciones de las categorías T se corresponden con los diferentes estadios aceptados por la FIGO. Sin embargo, a diferencia de la clasificación de la FIGO, este sistema contempla el estado de los ganglios regionales.

Ambos sistemas se representan a continuación .

Categorías Estadios

TNM FIGO

Tx	No se puede evaluar tumor primario
To	No existen signos de tumor primario

Tis	0	Carcinoma in situ (carcinoma preinvasivo)
T1	I	Carcinoma cervical limitado al útero (la extensión al cuerpo se debe ignorar)
T1a	IA	Carcinoma invasivo preclínico, sólo diagnosticado microscópicamente. Todas las lesiones visibles macroscópicas – incluso con invasión superficial – son T1b/estadio IB
T1a1	IA1	Invasión estromal no mayor de 3 mm de profundidad y de 7 mm de crecimiento horizontal
T1a2	IA2	Invasión estromal mayor de 3 mm y menor de 5 mm con un crecimiento horizontal de 7 mm o menos
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica mayor que T1a2/IA2
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible de 4 cm o menos de dimensión máxima
T1b2	IB2	Lesión clínica visible de más de 4 cm de dimensión máxima
T2	II	Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no a la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina

T2a	IIA	Sin invasión del parametrio
T2b	IIB	Con invasión del parametrio
T3	III	Carcinoma cervical que se extiende a pared pélvica y/o invade el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal
T3a	IIIA	Tumor que afecta el tercio inferior de vagina, sin extensión a la pared pélvica
T3b	IIIB	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionando
T4	IVA	Tumor que invade la mucosa vesical o rectal y/o se extiende más allá de la pelvis menor *
M1	IVB	Metástasis a distancia

* Nota: La presencia de edema bulloso no es suficiente para clasificar un tumor como T4.

N: Ganglios linfáticos regionales. Estos incluyen ganglios paracervicales, parametriales, hipogástricos (incluyendo los obturadores), iliacos externos, iliacos comunes, presacros y sacros laterales.

Nx No se pueden evaluar ganglios

N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis ganglionares regionales

Clasificación anatomopatológica pTN

Las categorías pT y pN se corresponden con las categorías T y N.

pN0 El examen histológico de la linfadenectomía pélvica incluye habitualmente 10 ó más ganglios linfáticos.

1.7. ESTADIAJE QUIRÚRGICO DE LA DISEMINACIÓN REGIONAL.

La indicación del estadiaje quirúrgico es controvertida. Quienes abogan por este procedimiento lo hacen en base a poder identificar pacientes con afectación microscópica de ganglios paraaórticos o en iliaca común las cuales pueden beneficiarse de campos extendidos de irradiación.

Algunos autores también sugieren que un debulking (antes del tratamiento radioterápico) de grandes ganglios pélvicos puede mejorar el resultado final ya que en estos casos existe un mayor riesgo de metástasis paraaórticas ocultas (54, 55).

La laparotomía exploradora pretratamiento permite evaluar los ganglios paraaórticos. La laparotomía transperitoneal conlleva una elevada morbimortalidad en las pacientes que posteriormente reciben tratamiento radioterápico. Sin embargo, la disección extraperitoneal induce menos

adhesiones intestinales por lo que las complicaciones a nivel de intestino delgado son menores al 5%.

La laparoscopia es otra técnica que permite valorar el estado de los ganglios y actualmente está en investigación ya que todavía no se han definido las posibles complicaciones tardías después de la administración de radioterapia.

La biopsia a ciegas del ganglio escaleno es propuesta por algunos autores en enfermas con ganglios paraaórticos positivos con recurrencia central antes de realizar una exenteración pélvica (56, 57).

1.8. FACTORES PRONÓSTICO.

1.8.1. Edad.

La edad es un factor de riesgo muy discutido. Para unos autores no existe variación en la supervivencia en relación con la edad (58, 66, 75, 184). Para otros, las mujeres menores de 35 años (59) ó de 40 años (60), en las que con frecuencia se encuentran tumores pobremente diferenciados, tienen peor pronóstico.

1.8.2. Estadio tumoral.

La Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) analiza 16861 casos con enfermedad precoz basándose en el sistema de estadiaje de la FIGO de 1985 y observa una supervivencia a 5 años para todas las pacientes con estadio IA del 97%, con estadio IB del 78.9% y con

estadio IIA del 54.9%. Se asigna un riesgo relativo de muerte por la enfermedad para el estadio IA de 1.00, para el IB de 3.46 y para el IIA de 7.36.

En un estudio de enfermas tratadas con histerectomía radical se observa una supervivencia a 5 años del 90% para el estadio IB1 y del 72.8% para el IB2 (70).

En estadios avanzados de la enfermedad la supervivencia a 5 años varía entre el 65 – 75% para el estadio IIB, entre el 35 – 50% para el estadio IIIB y entre el 15 – 20% para el estadio IVA, en pacientes tratadas con radioterapia radical (65, 122, 138).

1.8.3. Tamaño y morfología del tumor.

El tamaño macroscópico de la lesión está fuertemente correlacionado con el pronóstico de la enfermedad (63, 64, 65, 66, 67, 69, 75, 82, 94, 122) y con la incidencia de metástasis ganglionares pélvicas (68, 64, 125).

Delgado y cols (66) describen un intervalo libre de enfermedad a 3 años del 94.8%, 88.1% y del 67.6%, respectivamente, para Ca oculto, Ca menor o igual a 3 cm y mayor de 3 cm en pacientes con estadio IB de Ca escamoso de cérvix tratadas con cirugía radical. La incidencia de metástasis ganglionares pélvicas es del 15% para tumores menores o iguales a 3 cm y del 23% para cánceres mayores de 3 cm (68). En cuanto a la morfología, no observan diferencias ni en el intervalo libre de enfermedad ni en la incidencia de diseminación ganglionar.

Eifel y cols (67), en enfermas tratadas con radioterapia, encuentran un porcentaje de control local del 99% en tumores menores de 5 cm, del 97% en los mayores o iguales a 5 cm y menores de 8 cm exofíticos y del 91% en los mayores o iguales a 5 cm pero menores de 8 cm endofíticos, con una supervivencia del 88%, 76% y 66% respectivamente.

1.8.4. Invasión en profundidad del tumor.

La mayoría de los estudios concluyen que una mayor afectación en profundidad del estroma cervical por Ca escamoso, tanto en términos absolutos como en tercios de fracción, se relaciona con una mayor incidencia de metástasis ganglionares pélvicas, con un menor intervalo libre de enfermedad, con una menor supervivencia y con un menor control local de la enfermedad (61, 64, 66, 72, 106, 125).

Delgado y cols (66) observan un intervalo libre de enfermedad a 3 años en función de la invasión en profundidad del estroma del cérvix en términos absolutos del 94.6%, cuando la infiltración es menor o igual a 5 mm, del 86% cuando es de 6 – 10 mm, del 75.2% cuando está entre 11 – 15 mm, del 71.5% si está entre 16 – 20 mm y del 59.5% si es mayor de 20 mm. Cuando ellos miden la infiltración en fracciones encuentran un intervalo libre de enfermedad del 94.1% para el tercio superficial, del 84.5% para el tercio medio y del 73.6% para el tercio más profundo. En cuanto a la diseminación ganglionar describen un porcentaje de 3.4%, 15.1%, 22.2%, 38.8% y 22.6% para invasiones en profundidad menores o iguales a 5 mm, 6 – 10 mm, 11 – 15 mm, 16 – 20 mm y más de 20 mm, respectivamente. Cuando la afectación se valora en fracciones el índice de

metástasis en ganglios pélvicos es del 4.5% para el tercio interno, del 13.3% para el tercio medio y del 26.4% para el tercio más profundo (68).

En el caso del adenocarcinoma hay pocos estudios que evalúen este parámetro. Mc Lellan y cols (69) publican en mujeres con adenocarcinoma de cérvix estadio I tratadas con histerectomía radical, un 3% de recidivas cuando la afectación del estroma es menor del 50% ; sin embargo, cuando la invasión es igual o mayor de la mitad del espesor del cérvix ese porcentaje aumenta a un 21%.

1.8.5. Invasión tumoral del espacio linfovascular.

En un estudio multiinstitucional del Gynecologic Oncology Group (GOG) (66) se identifican como factores de riesgo independientes, en pacientes con estadios precoces de Ca de cérvix uterino tratadas con cirugía radical, la invasión del espacio linfovascular, el tamaño tumoral y la infiltración del estroma en profundidad.

Cuando existe afectación del espacio linfovascular el intervalo libre de enfermedad a 3 años es del 77% mientras que si no existe dicha afectación esta supervivencia es del 89.9% (66).

También se ha descrito una correlación entre la permeación linfovascular y la diseminación ganglionar, de tal forma, que se detectan metástasis ganglionares pélvicas en el 25.4% de las enfermas con invasión del espacio linfovascular y en el 8% si no hay afectación (68).

Roman y cols (71) amplían este concepto cuantificando la invasión. Definen la cantidad de invasión del espacio linfovascular como la proporción de todas las secciones histopatológicas que contienen infiltración y encuentran una correlación significativa con el riesgo de metástasis ganglionares en mujeres con enfermedad precoz.

En el caso del adenocarcinoma la afectación del espacio linfovascular está poco estudiada. Eifel y cols (79) observan una fuerte correlación ($p=0.0004$) entre la invasión del espacio linfovascular y la recurrencia tumoral en pacientes con adenocarcinoma de cérvix estadio I menor o igual a 4 cm de diámetro.

1.8.6. Infiltración tumoral del parametrio.

Delgado y cols (66) en enfermas con Ca cervical estadio IB tratadas con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica, encuentran una correlación significativa entre la afectación del parametrio y el intervalo libre de enfermedad a 3 años, de tal forma que con parametrio positivo este intervalo es del 69.6% y cuando es negativo el intervalo es del 84.9%. Sin embargo dicha correlación no se mantiene en el análisis multivariante, no resultando así como factor pronóstico independiente.

Cuando se valora el riesgo de metástasis pélvicas se encuentra como un factor independiente la afectación parametrial (68).

1.8.7. Histología.

1.8.7.1. Tipo histológico.

La diferencia pronóstica entre el Ca escamoso y el adenocarcinoma es controvertida. Aunque hay autores que publican un peor pronóstico para el adenocarcinoma en estadios precoces de la enfermedad (64, 72, 75, 85), otros observan similares resultados para ambos tipos histológicos (73, 74).

Eifel y cols (75) comparan estadios IB de adenocarcinoma con estadios IB de Ca de células escamosas en ambos casos con lesiones mayores o iguales a 4 cm y tratados con radioterapia. La supervivencia a 5 años es del 59% y del 73% respectivamente. En cuanto a la recurrencia local no observan diferencias significativas; sin embargo, el porcentaje de metástasis a distancia es claramente mayor para el adenocarcinoma (37% versus 21%, $p < 0.01$).

El Ca adenoescamoso parece tener peor pronóstico que el Ca de células escamosas según algunos autores (76, 62).

El Ca anaplásico de célula pequeña tiene un comportamiento más agresivo que el Ca epidermoide (34, 35, 36).

Además se deben separar distintos subtipos histológicos. El Ca verrucoso es una variante de Ca escamoso con mucho mejor pronóstico (37). El Ca villoglandular es un subtipo de adenocarcinoma, también con mucho mejor pronóstico (38). Dentro del Ca adenoescamoso el adenoide

basal se caracteriza por tener un pronóstico favorable, a diferencia de lo que ocurre con el Ca de células vítreas y el adenoide quístico cuyo comportamiento es bastante agresivo (77, 78).

1.8.7.2. Grado histológico.

El grado de diferenciación es muy discutido como factor pronóstico en los tumores epidermoides. Delgado y cols (68) encuentran una relación entre el grado de diferenciación y la frecuencia de ganglios pélvicos positivos en enfermas con cáncer de cérvix estadio IB. Para los grados 1 y 2 existe un riesgo similar (9.7% y 13.9% respectivamente); sin embargo, para el grado 3 hay un incremento significativo (21.8%). Cuando ellos analizan la relación entre el grado histológico y el intervalo libre de enfermedad a 3 años observan unos valores de 90.6%, 86% y 76% para el grado 1, 2 y 3 respectivamente. A pesar de esa correlación el grado de diferenciación no se mantiene como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante.

A diferencia de lo que ocurre con el Ca escamoso, el grado de diferenciación del adenocarcinoma si parece tener una clara correlación con el pronóstico de la enfermedad (69, 79, 80).

1.8.8. Estado ganglionar linfático.

En pacientes tratadas con cirugía radical por estadio IB - II de cáncer de cérvix la supervivencia varía del 85 – 95 %, cuando los ganglios pélvicos son negativos, al 45 – 60 % cuando estos son positivos (81, 82,184).

Inoue y Morita (83) publican una correlación entre el gran tamaño de los ganglios y la supervivencia en estadios precoces de la enfermedad. Toita y cols (91) observan la misma relación pero en estadios IIB y IIIB.

Otros autores describen una relación entre el número de ganglios pélvicos afectos y la supervivencia de tal forma que cuando existen más de dos ganglios infiltrados la supervivencia disminuye significativamente (83, 84, 85, 131).

La supervivencia también varía en pacientes con ganglios paraaórticos positivos tratadas con campos extendidos de irradiación, en estos casos el rango es del 10 al 50% dependiendo de la extensión de la enfermedad pélvica y de la afectación ganglionar paraaórtica (62, 86, 87, 88, 89, 94).

1.8.9. Invasión tumoral del cuerpo uterino.

La afectación del cuerpo uterino por el cáncer cervical, según algunos trabajos, está asociada con una mayor incidencia de metástasis a distancia y con una menor supervivencia (25, 26, 90).

Por otra parte hay autores que no observan ninguna relación con el intervalo libre de enfermedad (66) o con la supervivencia global (85, 190).

1.8.10. Otros factores.

Según algunos estudios, la anemia (cifras de hemoglobina menores de 10 – 11 g/dl) puede conllevar un aumento en las recidivas pélvicas y una menor supervivencia (92, 93).

El estado general de las enfermas en el momento de recibir tratamiento parece correlacionarse con el pronóstico; así las pacientes con un buen estado general (PS = 0 – 1) tienen un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia mejor que aquellas con un mal estado general (PS = 3 – 4) (94).

Varias publicaciones señalan la importancia del antígeno de carcinoma de células escamosas (Ag – SCC) en la evolución del cáncer de cérvix (95, 96, 97). Ngan y cols (96) identifican una elevación del Ag – SCC en el suero en el 62% de 308 mujeres con Ca cervical. Después del tratamiento los niveles se mantienen aumentados en 69 pacientes (22.4%). Esta elevación postratamiento se relaciona con una supervivencia a 5 años menor del 5% comparado con una supervivencia del 87% en mujeres con Ag – SCC normal. La sensibilidad del Ag – SCC en la asociación con recurrencia es del 74.7% y el valor predictivo positivo es del 94.2%. La media para la recurrencia es de 4 meses

La sobreexpresión del c-erb B-2 en el Ca de células escamosas y en el adenocarcinoma parece relacionarse con un mal pronóstico (98, 99).

Otros hallazgos clínicos y biológicos; como por ejemplo, la vascularización tumoral (100), la ploidia y/o la fracción de células en fase S

(101, 102), la infección por HPV (103) se están investigando por su valor predictivo, con resultados variables.

1.9. TRATAMIENTO.

La elección del tratamiento se hace en base a distintos factores; que incluyen, el estadio, el tamaño tumoral, la histología, la presencia de metástasis ganglionares, los factores de riesgo para la cirugía o para la irradiación, la edad y la preferencia de la paciente.

1.9.1. ESTADIO 0. ENFERMEDAD PREINVASIVA (CARCINOMA IN SITU).

Las pacientes con enfermedad preinvasiva pueden ser tratadas con criocirugía, laserterapia o asa de diatermia si reúnen las siguientes condiciones:

- La visualización completa de la zona de transformación mediante colposcopia.
- La biopsia dirigida es consecuente con el resultado de la citología.
- El legrado endocervical es negativo.
- No existe sospecha de enfermedad oculta.

Si los criterios anteriores no se cumplen, debe realizarse una conización formal.

Tanto la crioterapia como la escisión con láser o con asa son procedimientos ofertados ambulatoriamente y todos ellos permiten mantener la fertilidad.

El seguimiento de estas pacientes debe mantenerse durante toda la vida aunque el porcentaje de recurrencia es bajo (10 – 15%) y la progresión a la invasión es rara (menor del 2% en la mayoría de las series).

La histerectomía vaginal o abdominal tipo I se reserva en la actualidad para mujeres con otras condiciones ginecológicas que justifiquen la técnica.

La irradiación puede ser usada en el tratamiento del Ca in situ en enfermas con contraindicaciones médicas para la cirugía o cuando existe extensión a vagina o es multifocal (104, 105).

1.9.2. ESTADIO IA. CARCINOMA MICROINVASIVO.

1.9.2.1. Estadio IA1.

El tratamiento estándar para el estadio IA1 es la histerectomía total, extrafascial, abdominal (tipo I) o la vaginal. Esta consiste en quitar el cérvix, tejidos adyacentes y parte alta de la vagina en un plano por fuera de la fascia pubocervical. Esta intervención produce una mínima alteración en los uréteres y en el triángulo de la vejiga lo que conlleva un bajo riesgo de complicaciones.

En estos tumores mínimamente invasivos no se recomienda la disección ganglionar pélvica porque el riesgo de metástasis a ese nivel es menor del 1% (21, 106, 107).

Pacientes seleccionadas, con estadio IA1 sin invasión del espacio linfovascular, que desean tener hijos pueden ser tratadas con conización cervical, siempre que los márgenes del cono estén libres de tumor y se sometan a un seguimiento continuado y minucioso.

Burghardt y cols (108) publican 1 recurrencia (la cual es fatal) en 93 mujeres tratadas con conización por una mínima microinvasión (menor de 1 mm) seguidas durante más de 5 años.

Morris y cols (109) no describen ninguna recurrencia después de una conización terapéutica por tumor que infiltra entre 0.5 a 2.8 mm, seguidas durante una media de 26 meses.

Las complicaciones de la conización ocurren en un 2 – 12% de las enfermas y suelen relacionarse con la profundidad del cono. Incluyen hemorragia, sepsis, infertilidad, incompetencia o estenosis del canal endocervical (110).

1.9.2.2. Estadio IA2.

En este caso el riesgo de afectación ganglionar pélvica es aproximadamente del 5% (24), por este motivo el tratamiento a realizar es una histerectomía radical modificada (tipo II) junto a una linfadenectomía pélvica bilateral. De esta forma se extirpa el cérvix, la parte superior de

vagina y los tejidos paracervicales después de hacer una adecuada disección de los uréteres en su punto de entrada en la vejiga. Además se quita la mitad medial de los ligamentos cardinales y uterosacros. Las complicaciones significativas en el tracto urinario son raras. Con esta técnica el porcentaje de curación supera el 95% (111, 112).

En pacientes con problemas médicos severos u otras complicaciones para la cirugía pueden ser tratadas con irradiación.

Grigsby y Perez (113) publican una supervivencia libre de progresión a 10 años del 100% en 21 pacientes con Ca in situ y 34 con Ca microinvasivo tratadas solamente con radioterapia.

1.9.3. ESTADIO IB Y IIA.

Estos estadios son tratados eficazmente con combinación de radioterapia externa y braquiterapia o con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral. El objetivo de ambos tratamientos es destruir las células tumorales en el cérvix , tejidos paracervicales y ganglios linfáticos regionales.

La preferencia de uno u otro procedimiento depende de la institución, del ginecólogo, del oncólogo radioterapeuta, del estado general de la paciente y de las características de la lesión.

El porcentaje de supervivencia global a 5 años para pacientes con estadio IB tratadas con cirugía o con radioterapia es similar y oscila normalmente entre el 80% y el 90% (64, 65, 67, 82, 106, 114, 117, 183).

Morley y Seski (115) en un estudio con 321 pacientes observan similar supervivencia en enfermas tratadas con cirugía o con radioterapia, 91.3% y 87.3% respectivamente. El tratamiento se asigna aleatoriamente; sin embargo, existe una discreta tendencia hacia la cirugía que puede influir en los resultados. Hopkins y Morley (116) en otra revisión de la misma experiencia encuentran una diferencia significativa a favor del tratamiento quirúrgico; sin embargo, esta diferencia desaparece al excluir del grupo de irradiación a las pacientes seleccionadas tras un intento fallido de histerectomía radical debido a la existencia de diseminación extrauterina en los hallazgos operatorios.

La dificultad para comparar los resultados de enfermas tratadas con las dos modalidades se debe a que las mujeres jóvenes con tumores pequeños y clínicamente con ganglios negativos se derivan a tratamiento quirúrgico, y a que el diámetro del tumor y el estado de los ganglios está incongruentemente descrito en la literatura.

Landoni y cols (117) publican un estudio prospectivo randomizado de pacientes con estadio IB ó IIA de Ca cervical tratadas con cirugía radical o con radioterapia radical. En el brazo de la cirugía los hallazgos de invasión en profundidad del estroma cervical, la afectación parametrial, los márgenes de resección positivos o los ganglios positivos condicionan el uso de irradiación pélvica postoperatoria en 62 enfermas de 114 (54%) con tumores menores o iguales a 4 cm y en 46 de 55 (84%) con tumores mayores de 4 cm. En el grupo de radioterapia la dosis administrada en el cérvix es relativamente baja, recibiendo 72 Gy en el punto A de mediana. Estos autores observan una supervivencia similar en

los dos grupos de tratamiento; sin embargo, el uso de irradiación postoperatoria conlleva un mayor porcentaje de complicaciones.

Algunos cirujanos abogan por el uso de histerectomía radical en mujeres con tumores en estadio IB2 (118, 119). En estos casos suele existir normalmente invasión del estroma en profundidad, extensión parametrial y un elevado riesgo de metástasis ganglionares lo que conlleva un aumento del riesgo de recurrencia pélvica. Por este motivo en estas enfermas se suele administrar radioterapia postoperatoria exponiéndolas a las complicaciones de ambos tratamientos. En consecuencia algunos ginecólogos y oncólogos radioterapeutas opinan que las pacientes con masa bulky deben ser tratadas con irradiación radical.

Morris (171) plantea que el tratamiento con radioterapia adyuvante a histerectomía radical debe ser ofertado sólo al 10 – 20 % de las pacientes; lo que implica una adecuada selección de las enfermas sometidas a dicha cirugía.

En general, el tratamiento quirúrgico se prefiere en mujeres jóvenes con tumores pequeños ya que permite preservar los ovarios y mantener la vagina elástica. La irradiación se elige en mujeres mayores, postmenopáusicas para evitar la morbilidad de una cirugía mayor.

1.9.3.1. Histerectomía radical abdominal.

El tratamiento quirúrgico estándar para los estadios IB y IIA es la histerectomía radical (tipo III) con linfadenectomía pélvica bilateral. La histerectomía radical implica extirpar el útero, cérvix, tejidos

paracervicales, parametriales y paravaginales de forma bilateral hasta la pared pélvica, además se debe reseca el tercio superior de vagina. En mujeres menores de 40 – 45 años se suelen respetar los ovarios y si los hallazgos operatorios sugieren la necesidad de irradiación postquirúrgica, estos se transponen fuera de la pelvis.

Las complicaciones intraoperatorias o en el postoperatorio inmediato de este tratamiento suelen incluir pérdida de sangre, fístula ureterovaginal (1 – 2%), fístula vesicovaginal (menor del 1%), embolismo pulmonar (1 – 2%), obstrucción de intestino delgado (1 – 2%), fiebre postoperatoria secundaria a trombosis venosa profunda, infección pulmonar, celulitis pélvica, infección del tracto urinario o infección de la herida quirúrgica (25 – 50%) (120).

Los problemas subagudos pueden ser la formación de linfoceles y edema en extremidades inferiores que suelen ocurrir en relación con la extensión de la disección ganglionar. Estos quistes pueden obstruir el uréter, mejorando la hidronefrosis con el drenaje de los mismos (121).

Las complicaciones tardías vesicales son infrecuentes, aunque la hipo o atonía ocurre en aproximadamente el 3 – 5% de las pacientes. Este efecto probablemente resulta de un daño en la inervación de la vejiga relacionada con la disección parametrial y paravaginal. La frecuencia de la incontinencia de estrés varía extensamente en las publicaciones. También puede aparecer estreñimiento y raramente obstrucción crónica.

La linfadenectomía pélvica completa, incluye iliaca externa, iliaca interna o hipogástrica, fosa obturatriz y un trayecto de iliaca primitiva. Los grupos presacro, subaórtico o interiliaco y el grupo aorto – cava (paracaval, interaortocava y el paraaórtico) son incluidos de forma selectiva ante cualquier ganglio aumentado de tamaño en la palpación de la zona. La confirmación de metástasis intraoperatoria histológicamente documentada, especialmente en el grupo de la iliaca externa e iliaca primitiva, obliga a una linfadenectomía completa aorto – cava hasta los vasos renales.

La linfadenectomía pélvica antes reseñada debe obtener alrededor de 20 ganglios linfáticos según algunos autores (172). La actual clasificación TNM considera que el examen histológico de la disección ganglionar debe incluir 10 ó más ganglios linfáticos (53).

1.9.3.2. Radioterapia radical.

La irradiación también logra una excelente supervivencia y un buen control pélvico en pacientes con enfermedad precoz. El objetivo de este tratamiento, al igual que en el caso de la cirugía radical, es esterilizar la enfermedad en el cérvix, tejidos paracervicales y ganglios linfáticos pélvicos.

Eifel y cols (67) publican una supervivencia causa específica a 5 años del 90% para 701 enfermas con tumores menores de 4 cm de diámetro (estadio IB1 de la FIGO) tratadas sólo con radioterapia. El control del tumor central y pélvico es del 99% y 98% respectivamente. Para lesiones mayores, de 4 – 4.9 cm y de 5 cm ó más la supervivencia específica de la enfermedad es del 86% y 67% respectivamente; sin

embargo, el control pélvico para tumores mayores o iguales a 5 cm es del 82%.

Perez y cols (65) y Lowrey y cols (122) publican resultados similares en mujeres con estadio IB de Ca cervical.

En pacientes con estadio IIA tratadas con radioterapia radical la supervivencia está entre el 70% y el 85%; y a su vez, está muy estrechamente relacionada con el tamaño tumoral (65, 122).

Las enfermas son habitualmente tratadas con una combinación de irradiación externa y braquiterapia. Según unos u otros autores se le concede más importancia a la primera o a la segunda técnica, aunque la braquiterapia es discutida como terapia curativa del Ca cervical.

Los tumores pequeños, relativamente uniformes, que afectan a múltiples cuadrantes del cérvix se tratan normalmente con una dosis total de 80 – 85 Gy al punto A. Esta dosis puede reducirse en un 5 – 10% para tumores superficiales muy pequeños.

La técnica y las posibles complicaciones de la irradiación radical son comentadas posteriormente.

1.9.3.3. Irradiación después de histerectomía radical.

El papel de la radioterapia postoperatoria aún no está claramente establecido. La finalidad de este tratamiento es mejorar los resultados que

la cirugía radical obtiene por si sola en un grupo de pacientes con hallazgos anatomopatológicos de mal pronóstico.

Generalmente las características de alto riesgo son la existencia de metástasis ganglionares pélvicas, la invasión del estroma en profundidad (tanto en valor absoluto como en tercios de fracción), la permeación vascular y / o linfática, la afectación parametrial, el tamaño tumoral y los márgenes de resección próximos o microscópicamente afectos (64, 66, 72, 125).

Delgado y cols (66) identifican varias características anatomopatológicas que conllevan mal pronóstico en un estudio prospectivo con 732 enfermas con Ca escamoso de cérvix estadio IB (de las cuales se valoran 645 que sufren histerectomía radical y linfadenectomía pélvica y tienen ganglios paraaórticos negativos y enfermedad confinada al cérvix). Así, observan una disminución significativa del intervalo libre de enfermedad a 3 años en las pacientes que tienen ganglios pélvicos positivos; en las pacientes con ganglios pélvicos negativos la disminución del intervalo libre de enfermedad se correlaciona fuertemente con la invasión del estroma en profundidad, con la afectación del espacio linfovascular, con la afectación parametrial, con el tamaño tumoral mayor de 3 cm y con el alto grado de diferenciación histológica. Cuando realizan el análisis multivariante encuentran como factores pronóstico independientes el tamaño tumoral clínico, la afectación del espacio capilar – linfático y la invasión del tumor en profundidad.

La mayoría de los autores coinciden en que la irradiación postquirúrgica en este grupo de alto riesgo disminuye el porcentaje de

recurrencia pélvica (123, 124, 126, 127, 128, 129). Sin embargo, es difícil determinar su impacto en la supervivencia debido a que las enfermas que reciben radioterapia adyuvante en casi todos los estudios son seleccionadas por tener tumores con criterios de alto riesgo.

Kinney y cols (123) comparan retrospectivamente 60 pacientes que reciben radioterapia postoperatoria con 60 enfermas no irradiadas ajustadas por estadio (IB y IIA), tamaño tumoral y número y localización de ganglios pélvicos positivos. Encuentran un menor fracaso pélvico aislado en el grupo de pacientes irradiadas (27% vs 67% en el grupo de cirugía sola) pero no observan diferencias significativas en la supervivencia.

Sedlis y cols (124) en un estudio prospectivo con 277 pacientes con Ca cervical estadio IB, ganglios pélvicos negativos y con al menos dos factores de riesgo (invasión del estroma mayor de un tercio, afectación del espacio linfovascular y gran tamaño tumoral) randomizan a 137 a recibir radioterapia pélvica después de tratamiento quirúrgico radical y a 140 a no recibir tratamiento adyuvante. Ellos observan una reducción, estadísticamente significativa, del 47% en el riesgo de recurrencia en el grupo de irradiación y un intervalo libre de recurrencia a 2 años del 88% versus 79% para el grupo de radioterapia y para el de no tratamiento adyuvante, respectivamente. Sin embargo el impacto de la terapia local en la diseminación a distancia no es aclarado.

Stock y cols (126) analizan 143 mujeres con Ca cervical en estadio I y II de la FIGO con ganglios pélvicos positivos tratados primariamente con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. De

éstas 108 son tratadas con irradiación pélvica adyuvante y 35 no reciben más tratamiento. Ellos observan una mejoría estadísticamente significativa en el control local, en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en el grupo que recibe radioterapia. El control pélvico actuarial para las pacientes irradiadas frente a las de cirugía sola es del 78% vs 45%, la supervivencia libre de enfermedad actuarial a 5 años del 65% vs 41 % y la supervivencia global actuarial del 58% vs 46%, respectivamente. Describen también el fracaso actuarial a 5 años pélvico, paraaórtico y a distancia del 30%, 10% y 28% respectivamente.

Morrow (129) hace una comparación multiinstitucional de irradiación postoperatoria versus observación en pacientes con ganglios pélvicos positivos. Obtiene una disminución de las recaídas pélvicas en el grupo que recibe radioterapia adyuvante y no encuentra diferencias en la supervivencia a 5 años.

Cuando la irradiación postoperatoria se administra por la presencia de márgenes de resección próximos o afectados o por invasión del estroma en profundidad se suele combinar la técnica externa con la intracavitaria para conseguir una dosis total en mucosa vaginal de 65 Gy.

Si el tratamiento adyuvante se realiza por la existencia de ganglios pélvicos positivos, entonces, se suelen administrar 50 Gy a toda la pelvis.

En algunos casos, como ante la presencia de metástasis en ganglios de iliaca común o en ganglios paraaórticos, hay autores que amplían el campo de tratamiento radioterápico a la cadena paraaórtica

recibiendo así una dosis de 45 – 50 Gy todo el campo extendido. Esta actitud lleva implícita la hipótesis de que la enfermedad subclínica persistente locorregional sirve como reservorio potencial para la diseminación a distancia. Esto implica que un buen control regional conlleva una disminución del fracaso remoto (130).

Inoue y Morita (131) revisan 72 mujeres con cáncer cervical en estadio clínico IB, IIA y IIB y diseminación ganglionar pélvica (60 pacientes) y paraaórtica (12 pacientes) tratadas con radioterapia con campo extendido (pélvico y paraaórtico) tras una cirugía radical. Ellos observan una supervivencia libre de recaída a 5 años de 51 enfermas con Ca escamoso y ganglios resecaos del 84%, 100% y 76% para estadio IB, IIA y IIB respectivamente. Cuando analizan el número de ganglios afectos la supervivencia es del 94% para 1 solo ganglio positivo, del 73% si hay 2 ó 3 ganglios metastásicos y del 71% si la diseminación es a 4 ó más ganglios.

Las complicaciones del tratamiento radioterápico postquirúrgico parecen ser más elevadas que con una sola terapia (124, 131,132).

Montz y cols (132) publican un riesgo del 20% de obstrucción de intestino delgado en pacientes que reciben irradiación postoperatoria comparado con un 5% en las tratadas sólo con histerectomía radical.

Bandy y cols (133) encuentran también más complicaciones a largo plazo a nivel vesical en las enfermas tratadas de forma combinada que en aquellas que reciben cirugía sola.

Sedlis y cols (124) observan un 6% de efectos adversos grado 3 y 4 para el grupo de irradiación postquirúrgica frente a un 2.1% en el grupo de cirugía sola.

Stock (126); sin embargo, en su estudio no encuentra diferencias entre ambos grupos.

1.9.3.4. Histerectomía después de irradiación.

Durrance y cols (134) publican una menor recurrencia pélvica en pacientes con tumor bulky endocervical (6 cm ó más) tratadas con radioterapia externa y endocavitaria e histerectomía extrafascial que en aquellas que sólo reciben irradiación.

Thoms y cols (135), cuando revisan los datos de la misma institución en 1992 sugieren que las diferencias observadas en un primer momento pueden deberse a la tendencia a seleccionar para el grupo de tratamiento radioterápico único a las enfermas con tumores más grandes (mayores o iguales a 8 cm) o con ganglios clínicamente positivos. Una vez excluidas estas pacientes, el porcentaje de control pélvico es similar para ambos tratamientos.

Mendenhall y cols (196) no encuentran diferencias en el control local ni en la supervivencia en mujeres con tumor bulky (6 ó más cm) tratadas con irradiación antes o después de la cirugía.

Eifel y cols (67) publican un porcentaje de recurrencia central menor del 10% para los tumores con un tamaño entre 7 – 7.9 cm tratados con radioterapia sola, por lo que el beneficio de una cirugía adyuvante es pequeño.

Por lo tanto, no existe una clara evidencia de que la histerectomía adyuvante mejore el resultado en pacientes con tumor bulky cervical en estadios IB y IIA (136) cuando se administra una dosis adecuada de radioterapia.

Si de inicio se planifica este tratamiento combinado la dosis de radioterapia intracavitaria se reduce un 25% y la histerectomía que se realiza es el tipo I o extrafascial para evitar un mayor número de complicaciones.

1.9.3.5. Quimioterapia.

En la última década se han publicado numerosos estudios no controlados con quimioterapia neoadyuvante al tratamiento quirúrgico en enfermas con tumores cervicales bulky en estadios IB y II.

Los resultados de esas series no son fácilmente comparables con los tratamientos tradicionales debido al pequeño número de pacientes, a la selección de las mismas no siempre clara, al corto seguimiento o a la descripción poco detallada del tratamiento radioterápico postoperatorio en los casos en que se utiliza éste.

En un estudio prospectivo randomizado con 225 mujeres con tumores cervicales estadio IB, Sardi y cols (137) comparan el tratamiento de histerectomía radical seguido de irradiación postoperatoria con el de quimioterapia seguida de cirugía y radioterapia. Ellos observan similares resultados en ambos grupos cuando el tumor es mayor de 2 cm y menor de 4 cm. Sin embargo, en los casos de tumor bulky si que encuentran una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global, en la supervivencia libre de enfermedad y en el control local con la utilización de la triple terapia.

El tratamiento neoadyuvante incluye como base el cisplatino al que se suele añadir bleomicina junto a una o dos drogas más (como por ejemplo vincristina, metotrexate, mitomicina C, etc)

En cuanto a la quimiorradiación concurrente, Keys y cols (150) en un estudio prospectivo en mujeres con Ca cervical estadio IB bulky (tumor mayor o igual a 4 cm de diámetro) y ganglios negativos, randomizan a 183 pacientes a recibir quimio y radioterapia concurrente con cisplatino y a 186 a recibir solo irradiación. Observan, tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia global a 4 años una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de tratamiento combinado. A cambio de esta ventaja, ellos encuentran una mayor frecuencia de efectos tóxicos transitorios hematológicos grado 3 y 4 y de efectos adversos gastrointestinales en el grupo de tratamiento combinado.

A su vez, Peters y cols (182) en un estudio cooperativo intergrupo comparan la irradiación pélvica exclusiva con la irradiación

pélvica concomitante con cisplatino y 5 – fluorouracilo en mujeres tratadas previamente con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica por Ca cervical estadio IA2, IB y IIA de la FIGO y metástasis ganglionares pélvicas y / o márgenes quirúrgicos positivos y / o afectación microscópica del parametrio. Ellos describen una supervivencia global del 81% versus 71% ($p=0.07$) y una supervivencia libre de progresión a 4 años del 80% versus el 63% ($p=0.03$) para el brazo de quimiorradioterapia concurrente versus irradiación adyuvante sola, respectivamente.

1.9.4. ESTADIOS IIB, III Y IVA.

El tratamiento primario para la mayoría de las pacientes con Ca cervical localmente avanzado ha sido la irradiación; generalmente combinando la técnica externa con la intracavitaria. Actualmente el tratamiento estándar según la alerta clínica del NCI parece dirigirse hacia la radioquimioterapia concurrente (153).

El porcentaje de supervivencia a 5 años en este grupo de pacientes tratadas con radioterapia solo es del 65 – 75% para el estadio IIB, del 35 – 50% para el estadio IIB y del 15 – 20% para el IVA (65, 122, 138).

La radioterapia externa administra una dosis homogénea al tumor primario cervical y a los potenciales lugares de diseminación. Normalmente ésta se utiliza antes del tratamiento braquiterápico cuando hay lesiones bulky (para mejorar la geometría de la aplicación

intracavitaria), tumores exofíticos, cánceres con necrosis o infección y en casos de afectación parametrial.

La braquiterapia subsiguiente sigue la regla del cuadrado inverso; por ello, el cérvix y los tejidos paracervicales reciben una elevada dosis de radiación, mientras que los tejidos adyacentes normales reciben una dosis mínima.

1.9.4.1. Irradiación externa.

La irradiación externa se realiza generalmente con fotones de alta energía de acelerador lineal (10 – 25 Mv). En este rango de energías, el tratamiento puede realizarse con 2 (anterior y posterior) ó 4 campos de entrada (anterior, posterior y dos laterales). Normalmente se prefieren utilizar 4 campos con el fin de obtener una distribución más homogénea de la dosis y una protección más adecuada de los tejidos sanos circundantes.

Cuando sólo se dispone de fuentes de cobalto – 60 ó de energías menores de 10 Mv se recomienda el uso de varias puertas de entrada (más de 3 campos o una técnica rotatoria) para disminuir la dosis vesical y rectal y poder evitar la fibrosis subcutánea.

El volumen de tratamiento debe comprender todas las áreas conocidas y sospechadas de afectación tumoral. En el campo anteroposterior y / o posteroanterior el límite inferior del campo debe ser la parte inferior del agujero obturador o bien debe extenderse 3 cm por debajo de la enfermedad conocida. Los márgenes laterales deben colocarse externamente al estrecho pélvico al menos 1.5 cm. El borde superior, en

enfermedad avanzada, suele situarse en el espacio intervertebral L4 – L5 para poder cubrir la extensión de la cadena iliaca común.

En los campos laterales, el límite anterior debe localizarse por delante de la sínfisis del pubis para tratar adecuadamente la cadena ganglionar iliaca externa. El margen posterior debe extenderse dentro del área presacra para cubrir la inserción posterior de los ligamentos uterosacros y cardinales. Los límites superior e inferior son los mismos que en campo anterior y posterior.

Actualmente se suelen utilizar pruebas de imagen, generalmente el CT, para designar el volumen de tratamiento. Esto permite una planificación adaptada a cada paciente.

Cuando se requiere la irradiación del área paraaórtica, el volumen pélvico se amplía hasta el espacio intervertebral D12 – L1.

La dosis de radiación externa que normalmente se administra a toda la pelvis es de 45 – 50 Gy. Si existe afectación parametrial o ganglionar la dosis se incrementa en 5 – 10 Gy en la zona de sobreimpresión. La dosis total central administrada, una vez realizado el tratamiento braquiterápico, suele ser de 80 – 85 Gy.

La duración global del tratamiento es un tema discutido. Eifel y Thames (139) consideran que una prolongación del tratamiento más allá de 8 – 9 semanas es innecesaria y debe ser evitada.

Varios estudios retrospectivos (130, 140, 141, 142, 195) en pacientes con cáncer cervical localmente avanzado sugieren que

tratamientos más alargados conllevan una disminución del control pélvico y de la supervivencia.

1.9.4.2. Irradiación paraaórtica.

El papel de la irradiación paraaórtica no está bien definido. Publicaciones de pequeñas series con ganglios paraaórticos positivos describen un largo tiempo de supervivencia cuando las pacientes se tratan con campos extendidos de radioterapia (86, 88, 89). Las enfermas con afectación microscópica tienen mejor supervivencia que aquellas con grandes linfadenopatías.

Cunningham y cols (89) encuentran una supervivencia a 5 años del 48% en mujeres con metástasis paraaórticas documentadas. Esta experiencia demuestra que las pacientes con diseminación ganglionar paraaórtica y enfermedad primaria pequeña radiocontrolable pueden curarse si el tumor primario es esterilizado.

En cuanto a la irradiación profiláctica paraaórtica, existen dos estudios prospectivos randomizados con resultados dispares (143,144).

El estudio conducido por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)(143) randomiza 367 pacientes con Ca cervical en estadio IIB ó IB y IIA con tumores mayores o iguales a 4 cm a recibir radioterapia pélvica estándar o radioterapia con campo extendido antes del tratamiento braquiterápico. Se obtiene como resultado una supervivencia global a 5 años del 55% para el grupo de irradiación pélvica y del 67% en el grupo de

irradiación pélvica y paraaórtica. El porcentaje de fracaso paraaórtico y a distancia no se ve afectado por uno u otro tratamiento.

La European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (144) hace una randomización similar con mujeres con enfermedad bulky estadio IIB (afectación distal de vagina y lateral del parametrio) y III, y enfermas con estadio I y IIB no bulky que tienen ganglios pélvicos positivos. En este estudio no se encuentran diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento, ni en el control local, ni en el fracaso a distancia y ni en la supervivencia. Sin embargo, la incidencia de metástasis paraaórticas y a distancia sin fracaso pélvico es significativamente mayor en el grupo que recibe irradiación pélvica solo.

En los dos trabajos se aprecia un incremento de complicaciones en las enfermas tratadas con campo extendido.

1.9.4.3. Braquiterapia.

Esta técnica de tratamiento se basa en la colocación de una fuente radiactiva en la proximidad o en el interior del tumor. Los radioisótopos que actualmente se utilizan suelen ser cesio – 137, iridio – 192 y cobalto – 60. El radio – 226 se ha dejado de usar por los problemas de radioprotección debidos a su producto de degradación (gas radón).

La técnica intracavitaria se realiza mediante la colocación (normalmente bajo anestesia epidural) de una sonda en la cavidad uterina y de un colpostato vaginal (o un molde individualizado o un cilindro

vaginal). Una vez terminado este paso se comprueba radiológicamente que la situación del aplicador es correcta.

La inserción de las fuentes radiactivas se lleva a cabo mediante un sistema de carga diferida evitando la exposición del personal durante la colocación del dispositivo intracavitario.

La distribución de la dosis se produce en forma de pera, de tal manera que el cérvix y los tejidos paracervicales reciben una dosis elevada mientras que al recto y a la vejiga llega una dosis reducida.

Habitualmente se administra una dosis total (irradiación externa más braquiterapia) de 80 – 85 Gy cuando existe una masa bulky central sin sobrepasar 70 – 75 Gy a los puntos de referencia del recto y de la vejiga, respectivamente.

La secuencia entre el tratamiento externo y el intracavitario difiere según los autores. Un grupo prefiere comenzar con la técnica braquiterápica tan pronto como sea posible; es decir, cuando el tumor disminuya lo suficiente con radioterapia externa y permita una adecuada geometría para la colocación del aplicador intracavitario. En estos casos la administración de irradiación externa posterior se debe hacer protegiendo la zona central. Por otro lado están los clínicos que inicialmente llegan a una dosis de 40 – 45 Gy a toda la pelvis basándose en la idea de conseguir una distribución homogénea de la dosis en toda la zona de riesgo para enfermedad microscópica y además disminuir el volumen tumoral.

Tradicionalmente se utiliza una baja tasa de dosis en braquiterapia (40 – 50 cGy/h) por sus conocidos efectos radiobiológicos que permiten reparar el daño subletal.

En un intento de reducir el número de días de hospitalización necesarios para administrar una dosis apropiada con baja tasa, algunos investigadores intentan explorar una tasa de dosis intermedia (80 – 100 cGy/h); sin embargo, en un estudio randomizado, Haie – Meder y cols (145) publican un incremento de complicaciones cuando la tasa de dosis se duplica lo que puede obligar a reducir la dosis total comprometiendo el resultado del tratamiento.

En el momento actual, muchos grupos están usando braquiterapia de alta tasa de dosis (más de 100 cGy/h) fraccionada en varias sesiones. Los resultados obtenidos parecen ser similares a los de baja tasa en la mayoría de las publicaciones. A pesar de ello la controversia se mantiene debido a que dos intentos de estudios randomizados han sido muy criticados debido a su defectuosa metodología.

La técnica intersticial (fuera de estudios de investigación) se aplica a enfermas en las que no se puede colocar un dispositivo intrauterino y en aquellas que requieren una sobreimpresión por enfermedad vaginal distal.

1.9.4.4. Complicaciones de la irradiación radical.

Las complicaciones agudas del tratamiento radioterápico pélvico suelen presentarse como fatiga leve, diarrea leve o moderada,

síntomas urinarios leves y fracaso ovárico en mujeres premenopáusicas. Cuando el campo de tratamiento se extiende a región paraaórtica pueden añadirse náuseas, irritación gástrica y discretas alteraciones hematológicas. Estos síntomas pueden incrementarse si las pacientes reciben quimioterapia concurrente. Con la terapia endocavitaria pueden aparecer problemas agudos como una perforación uterina, fiebre y las complicaciones propias de la anestesia. El tromboembolismo ocurre en raras ocasiones.

El riesgo global de complicaciones mayores tardías varía entre el 5% y el 15%. Eifel y cols (146) publican un riesgo actuarial global de complicaciones mayores del 7.5% a 5 años, y observan que en las pacientes que sobreviven largo tiempo existe un riesgo continuado de 0.34% por año, resultando así un riesgo actuarial global del 14.4% a los 20 años.

Esta toxicidad mayor suele ser rectal y urinaria, y generalmente comprende sangrado, constricción, ulceración y / o fístula. Las complicaciones rectales ocurren comúnmente en los tres primeros años postirradiación.

Eifel y cols (146) describen un riesgo de alteraciones mayores tardías rectosigmoideas del 2.3% a 5 años y encuentran menos frecuentemente alteraciones urinarias en los 3 primeros años después del tratamiento pero si que observan un riesgo continuado a largo plazo. A la vez observan un riesgo actuarial de desarrollar una fístula de cualquier tipo del 1.7% a 5 años.

La obstrucción de intestino delgado y las enfermedades del tejido conectivo son complicaciones infrecuentes de la irradiación estándar

en pacientes sin factores de riesgo. Sin embargo, el riesgo de obstrucción intestinal puede incrementarse en mujeres con disección ganglionar transperitoneal, enfermedad pélvica inflamatoria, hábito delgado, uso de altas dosis y grandes volúmenes de irradiación externa, particularmente con haces de baja energía y grandes fraccionamientos.

1.9.4.5. Quimioterapia.

El uso de quimioterapia neoadyuvante se suele realizar con intención de disminuir el volumen tumoral antes del tratamiento definitivo. Estudios controlados randomizados (147, 148, 149) comparando quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia frente a irradiación sola describen un elevado porcentaje de respuesta inicial aunque ninguno de ellos ha podido demostrar una mejoría en la supervivencia cuando se utilizan agentes sistémicos.

Por otra parte, el empleo de quimiorradioterapia concurrente parece ofrecer algunas ventajas frente a la irradiación exclusiva o bien frente a la quimioterapia neoadyuvante. Algunas drogas, tales como el cisplatino, pueden actuar sinérgicamente con la radiación potenciando el daño subletal de la misma e inhibiendo la reparación de ese daño subletal, potenciando el daño letal, reduciendo la fracción de células hipóxicas resistentes a la radiación y promoviendo la sincronización de las células del ciclo celular sensible a radioterapia (181).

Varias series randomizadas de quimiorradiación concomitante publicadas en 1999 demuestran una clara ventaja del tratamiento

combinado quimiorradioterápico frente a la irradiación sola en tumores cervicales localmente avanzados (150, 151, 152, 165).

Rose y cols (151) en un estudio con 526 mujeres con estadios IIB, III ó IVA de Ca cervical (sin afectación ganglionar paraaórtica), randomizan a las pacientes a recibir radioterapia combinada con uno de tres regímenes de quimioterapia: cisplatino solo; cisplatino, fluorouracilo e hidroxiurea; e hidroxiurea sola. Ellos obtienen una supervivencia global y una supervivencia libre de progresión significativamente mejor en los dos grupos que reciben cisplatino. Así la supervivencia global a 3 años para los grupos que reciben quimioterapia basada en cisplatino es del 65% y para el grupo que recibe hidroxiurea es del 47%. La supervivencia libre de progresión a 2 años es del 67 – 64% para el brazo de cisplatino y del 47% para el brazo de hidroxiurea. En cuanto a la toxicidad, encuentran una mayor frecuencia de efectos adversos grados 3 y 4 en el grupo que recibe las tres drogas.

Morris y cols (152); en otro estudio randomizado comparando irradiación pélvica y paraaórtica con radioterapia pélvica y quimioterapia concurrente con cisplatino y fluorouracilo en 403 enfermas con Ca cérvix localmente avanzado (estadios IIB – IVA ó IB – IIA con tumores mayores o iguales a 5 cm de diámetro o bien afectación de ganglios pélvicos), encuentran una mejoría significativa tanto en la supervivencia global acumulada (73% vs 58%, $p=0.004$) como en la supervivencia libre de enfermedad (67% vs 40%, $p<0.001$) estimada a 5 años en las pacientes que reciben quimioterapia concurrente. La gravedad de los efectos secundarios es similar en ambos casos, con un mayor porcentaje de trastornos hematológicos reversibles en el grupo de tratamiento combinado.

A su vez, Whitney y cols (165) en un estudio prospectivo con mujeres con Ca de cuello uterino estadio IIB, III, IVA de la FIGO, randomizan a 177 enfermas a recibir radioterapia pélvica más cisplatino y 5 – fluorouracilo y a 191 a recibir irradiación pélvica con hidroxiurea concomitante. Al igual que en el trabajo de Rose (151) y Morris (152) se observa una mejoría significativa tanto en la supervivencia global (67% vs 57%, $p=0.018$) como en la supervivencia libre de progresión ($p=0.033$) a favor de la irradiación combinada con cisplatino. Las complicaciones agudas que aparecen son predominantemente hematológicas y gastrointestinales en ambos regímenes de tratamiento. Sin embargo la leucopenia moderada o severa es más común en el grupo de hidroxiurea (24%) que en el grupo de cisplatino y 5 – Fu (4%).

El NCI apoyándose en los resultados publicados de los últimos estudios randomizados (150, 151, 152, 165, 173) recomiendan el uso concurrente de quimioterapia basada en cisplatino y radioterapia en el tratamiento del Ca cervical localmente avanzado (153).

1.9.5. ESTADIO IVB.

En este estadio el tratamiento consiste en paliar los síntomas derivados de la enfermedad.

Los tumores cervicales diseminados parecen responder a agentes quimioterápicos; sin embargo, la duración de la respuesta es corta. En la literatura se describen múltiples fármacos utilizados como agentes

únicos en el tratamiento del cáncer de cérvix, entre ellos el cisplatino parece ser el más eficaz. También se publican distintas combinaciones de drogas aunque no hay clara evidencia de que dichas combinaciones sean superiores a un agente sistémico único.

La irradiación se usa de forma localizada para intentar solucionar problemas concretos como por ejemplo el dolor o el sangrado.

1.10. PROBLEMAS ESPECIALES.

1.10.1. Tratamiento de la recurrencia local del cáncer de cérvix.

El tratamiento de la recurrencia local en las pacientes que previamente han sufrido una histerectomía radical es la radioterapia agresiva. Generalmente la irradiación consiste en administrar radioterapia externa (55 – 65 Gy) con una sobreimpresión de braquiterapia endocavitaria si la recaída está confinada a vagina. En ocasiones se pueden utilizar implantes intersticiales para sobreimpresionar parametrios, tejidos paracervicales y cúpula vaginal. La supervivencia a 5 años varía del 16% al 47% y el control pélvico del 21% al 61%.

Los factores pronóstico que se implican en una mejor supervivencia después del tratamiento radioterápico de la recurrencia suelen ser un intervalo largo desde la cirugía de inicio hasta la recaída, la ausencia de metástasis ganglionares pélvicas en la presentación inicial, la localización central pélvica y un pequeño o no palpable volumen tumoral en la recidiva (154).

Cuando la recurrencia aparece tras la irradiación definitiva el tratamiento es quirúrgico, generalmente exenteración pélvica total. En pacientes seleccionadas con tumores pequeños confinados al cérvix o con lesiones que no invaden el recto se puede realizar una histerectomía radical o una exenteración pélvica anterior (156, 157).

La exenteración se contraindica cuando el tumor afecta la pared pélvica, aunque en estos casos puede ser difícil la valoración debido a una extensa fibrosis postirradiación. Algunos autores han explorado el papel de la radioterapia intraoperatoria cuando la pared pélvica está afectada (160, 161).

La exenteración pélvica consiste en reseca vejiga, recto, vagina, útero, ovarios, trompas de Falopio y todos los tejidos de soporte de la pelvis verdadera. Previamente a la extirpación se debe hacer una inspección completa del abdomen tomando biopsias de todas las zonas sospechosas; si el resultado es negativo se continúa con la cirugía. A pesar de un adecuado estudio preoperatorio aproximadamente el 30% de estas cirugías son abortadas intraoperatoriamente (158).

La mortalidad quirúrgica suele ser menor al 10% y ésta se relaciona con sepsis, tromboembolismo y complicaciones intestinales.

La supervivencia tras la exenteración total o anterior varía del 20% al 46% y del 33% al 60% respectivamente (159).

Los factores que se relacionan con un mal pronóstico tras la cirugía de rescate parecen ser la enfermedad bulky central, la presencia de ganglios positivos y un intervalo igual o menor a un año entre el tratamiento inicial y la exenteración (162).

1.10.2. Tratamiento después de histerectomía simple con insospechado cáncer invasivo.

La histerectomía simple se considera un método inadecuado para el tratamiento del cáncer de cérvix invasivo. Normalmente ésta se realiza porque preoperatoriamente se diagnostican procesos benignos o premalignos. Una vez hecha la intervención, las pacientes se agrupan en función de la extensión de la enfermedad de la siguiente forma (163):

1. Pacientes con Ca microinvasivo.
2. Pacientes con tumor confinado al cérvix con márgenes quirúrgicos negativos.
3. Pacientes con márgenes quirúrgicos positivos pero sin tumor macroscópico residual.
4. Pacientes con tumor macroscópico residual por examen físico y por biopsia documentada.
5. Pacientes remitidas para tratamiento radioterápico después de 6 meses de histerectomía (frecuentemente por recidiva de la enfermedad).

Roman y cols (164) publican, en un estudio con 123 mujeres, una supervivencia del 79% y 59% para enfermas en los grupos 2 y 3, respectivamente y una supervivencia del 41% para 30 pacientes de los grupos 4 y 5.

Las mujeres con tumores cervicales con infiltración del estroma menor de 3 mm y sin invasión linfovascular no requieren ningún tratamiento después de histerectomía simple. Cuando la afectación es más extensa pero con márgenes negativos se debe administrar irradiación pélvica (45 – 50 Gy) para tratar los ganglios pélvicos y los tejidos paracervicales. La mayoría de los clínicos siguen este tratamiento con braquiterapia intracavitaria vaginal, administrando una dosis añadida de 30 a 50 Gy en la superficie vaginal. Las pacientes con márgenes positivos pueden beneficiarse de dosis algo mayores de radioterapia externa con campos reducidos que incluyen parametrios, pared posterior vejiga, etc.

Roman y cols (164) tratan normalmente a las enfermas de los grupos 3 y 4 con dosis de irradiación externa de 65 Gy con o sin radioterapia endocavitaria posterior.

1.10.3. Carcinoma de muñón cervical.

El cáncer de muñón cervical suele aparecer en mujeres mayores que anteriormente han sufrido una histerectomía supracervical por un proceso benigno uterino.

Estos tumores suelen subdividirse en dos grupos:

- Tumores coincidentes: son aquellos diagnosticados en los 2 primeros años tras la cirugía supracervical. Se dice que son cánceres que probablemente están presentes en el momento de la intervención

supracervical y que su pronóstico es peor aunque el número de casos en las series es relativamente pequeño.

- Tumores verdaderos: son aquellos diagnosticados a partir de los 2 años de la histerectomía subtotal.

Tanto la incidencia como la historia natural, el estadiaje, el pronóstico y el tratamiento son similares al cáncer de útero intacto.

El tratamiento del estadio IA1 puede ser con trachelectomía simple y del estadio IA2 y IB pequeño puede hacerse con trachelectomía radical y disección ganglionar pélvica. Sin embargo, la mayoría de las pacientes suelen ser tratadas con irradiación combinando la técnica externa y la braquiterápica. En ocasiones es difícil realizar el tratamiento endocavitario porque el canal endocervical es muy corto. Si no es posible colocar ninguna fuente dentro del canal la sobreimpresión del tumor puede hacerse con implantes intersticiales, radioterapia transvaginal o bien con campos reducidos de radioterapia externa.

Barillot y cols (166) publican una supervivencia del 81.5% para pacientes tratadas con combinación de braquiterapia y radioterapia externa versus un 38.5% para aquellas tratadas solamente con irradiación externa.

1.10.4. Carcinoma de cérvix durante el embarazo.

Las publicaciones en cuanto a la incidencia del cáncer de cérvix y el embarazo varían entre el 0.02% y el 0.9% (167). La estimación

de la incidencia de embarazos en pacientes con Ca cervical invasivo normalmente oscila entre 0.5% y el 5%.

El diagnóstico es a menudo dilatado en el tiempo debido a que el sangrado es erróneamente atribuido a complicaciones del embarazo.

En la primera visita prenatal se debe realizar una adecuada exploración ginecológica y una citología. Cualquier lesión sospechosa debe ser biopsiada. En ocasiones, cuando la citología es positiva para células malignas y no es posible hacer el diagnóstico con colposcopia y biopsia se requiere la realización de una conización. Ésta se debe practicar en el segundo trimestre del embarazo ya que en el primero conlleva hasta un 33% de abortos (167).

En las mujeres con Ca in situ o estadio IA de Ca de cérvix el tratamiento definitivo puede retrasarse hasta que el feto esté maduro.

Cuando la invasión del tumor en el estroma es menor de 3 mm y no existe afectación del espacio linfovascular las pacientes deben ser vigiladas hasta el parto, y seis semanas después se practica una histerectomía vaginal (167, 168).

Si la invasión en profundidad es de 3 a 5 mm o bien menor de 3 mm pero existe permeación capilar – linfática, las enfermas también pueden ser seguidas hasta el parto. En ese momento el niño puede ser extraído por cesárea e inmediatamente se realiza una histerectomía radical modificada y una linfadenectomía pélvica.

Si la infiltración es mayor a 5 mm, las pacientes deben ser tratadas como aquellas con tumores invasivos francos. Para la mayoría de las mujeres con tumores en estadio IB1 el tratamiento recomendado es cesárea seguido de histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. Cuando la enfermedad es más avanzada, estadios II a IV y algún IB bulky, el tratamiento debe ser la irradiación. Si el feto es viable se saca por cesárea clásica y la radioterapia externa se comienza postoperatoriamente. Si por el contrario la gestación está en el primer trimestre, se inicia la irradiación esperando que el aborto espontáneo ocurra antes de los 40 Gy.

En todos los casos se debe tener en cuenta el estado de la gestación y los deseos de las enfermas. Los modernos cuidados neonatales proporcionan una supervivencia del 75% para los niños extraídos antes de la 28 semana de gestación y del 90% para aquellos sacados en la 32 semana. La madurez fetal debe conseguirse lo antes posible. Aunque existen controversias, es probablemente imprudente retrasar el tratamiento más allá de 4 semanas (168, 169).

La supervivencia global parece ser débilmente mejor para las pacientes con Ca cervical y embarazo debido a que aumenta la proporción de estadios I. Las mujeres diagnosticadas en el postparto suelen tener enfermedad avanzada lo que conlleva una disminución en la supervivencia.

Se han descrito recurrencias a nivel de la episiotomía en enfermas diagnosticadas precozmente después del parto vaginal (170).

2. OBJETIVOS

La finalidad de este trabajo es caracterizar los factores de riesgo patológico para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia causa específica en un grupo de pacientes con cáncer de cérvix tratadas con cirugía e irradiación adyuvante.

Para conseguir este objetivo se plantea analizar los siguientes aspectos anatomopatológicos:

- localización endo o exocervical del tumor
- histología y grado de diferenciación de la lesión
- tamaño tumoral
- estado de los bordes quirúrgicos
- estado de los ganglios linfáticos pélvicos
- infiltración del estroma cervical
- permeación linfovascular
- afectación de los parametrios
- extensión del tumor al cuerpo uterino

A la vez se pretende valorar la morbilidad que se deriva de la conjunción de dos técnicas, quirúrgica y radioterápica, en el tratamiento de los tumores cervicales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio analiza retrospectivamente 114 enfermas con cáncer de cérvix tratadas con cirugía y radioterapia postoperatoria en el Hospital Universitario “12 de Octubre” entre enero de 1987 y diciembre de 1997.

Todas las pacientes incluídas en este trabajo reúnen las siguientes condiciones:

- Tener un tumor primario infiltrante en el cuello uterino.
- Tener el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de cérvix con subtipo histológico de Ca de células escamosas, adenocarcinoma o Ca adenoescamoso.
- No presentar enfermedad diseminada a distancia en el momento de indicar cualquier terapia, considerándose metástasis a distancia toda extensión tumoral que va más allá de la cavidad pélvica.
- Recibir tratamiento quirúrgico por dicha lesión cervical.
- Recibir irradiación adyuvante a esa intervención quirúrgica.

3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

Las enfermas incluídas en este análisis tienen una edad media al diagnóstico de 49.4 años, con un rango entre 23 y 75 años y una mediana de 47 años.

De las 114 mujeres estudiadas, en 18 (15.8%) se realiza screening y en 96 (84.2%) no se hace ningún tipo de despistaje. Estas últimas consultan con el ginecólogo debido a la sintomatología producida por su cáncer de cérvix.

Todas las pacientes valoradas presentan cánceres primarios de cuello uterino. De ellas 110 (96.5%) son diagnosticadas por primera vez de un tumor, 2 (1.8%) tienen el antecedente de otra lesión maligna fuera del cérvix y las 2 restantes (1.8%) además del tumor cervical tienen a la vez otro proceso neoplásico.

El estado general de las enfermas se valora con escala ECOG (194) en el momento de indicar la irradiación adyuvante. Esta escala, descrita a continuación, permite agrupar a las pacientes en 5 grados (de 0 a 5) en función de la actividad que pueden desarrollar:

Grados	Actividad
0	actividad normal, asintomático
1	actividad normal pero sintomático
2	encamado menos del 50% del tiempo
3	encamado más del 50% del tiempo
4	encamado el 100% del tiempo
5	fallecimiento

Todas las pacientes de este estudio pueden realizar una actividad normal, la mayoría están asintomáticas; así, 116 (93%) tienen un ECOG 0 y 8 (7%) tienen un ECOG 1.

3.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

Todas las enfermas son intervenidas quirúrgicamente una vez establecido el diagnóstico de cáncer de cérvix.

De las 114 pacientes, en 92 (80.7%) se realiza una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y en 22 (19.3%) se practica una histerectomía total sin linfadenectomía.

3.3. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS.

Una vez practicada la cirugía, las piezas extirpadas se examinan en el Servicio de Anatomía Patológica. De esta forma se pueden describir los siguientes parámetros.

3.3.1. Localización tumoral.

El tumor cervical se localiza en 78 pacientes (68.4%) a nivel exocervical y en 36 (31.6%) a nivel endocervical.

3.3.2. Histología.

El diagnóstico histológico que ocurre con mayor frecuencia es el carcinoma de células escamosas. Éste se encuentra en 93 enfermas (81.6%). El adenocarcinoma se observa en 16 enfermas (14%) y el Ca adenoescamoso se demuestra en 5 pacientes (4.4%).

3.3.3. Grado de diferenciación tumoral.

El grado histológico se puede determinar en 104 pacientes, de tal forma que se encuentran 18 pacientes (15.8%) con un grado bien

diferenciado (G1), 39 (34.2%) con un grado moderadamente diferenciado (G2) y 47 (41.2%) con un grado pobremente diferenciado o indiferenciado (G3).

En 10 pacientes (8.8%) no puede hallarse el grado de diferenciación celular por lo que se clasifican como grado X (GX).

3.3.4. Estado de los márgenes quirúrgicos.

El estado de los márgenes quirúrgicos se valora agrupando a las enfermas en función de la distancia del tumor al borde de resección propiamente dicho. Para ello se considera:

- Borde libre, cuando el borde de quirúrgico está a más de 5 mm de la lesión (tanto macroscópica como microscópica).
- Borde microscópicamente infiltrado, cuando el tumor afecta de forma microscópica el borde de resección o bien la distancia al margen quirúrgico más cercano es menor o igual a 5 mm.
- Borde macroscópicamente afecto, cuando la neoplasia como tal llega al mismo borde quirúrgico o bien la escisión se hace a través del tumor (resección parcial).
- Borde indeterminado, cuando no hay ningún dato del estado del borde.

A partir de estas premisas se realiza la valoración. De esta forma; de las 114 enfermas 74 (64.9%) tienen el margen libre, 22 (19.3%) tienen el margen microscópicamente infiltrado (7 con borde próximo y 15 con el borde infiltrado propiamente), 14 (12.3%) tienen el margen macroscópicamente afecto y 4 (3.5%) lo tienen indeterminado.

3.3.5. Infiltración en el estroma cervical.

La infiltración en profundidad del estroma se valora en términos absolutos. Basándose en esto se establecen dos apartados:

- Infiltración en el estroma menor o igual a 10 mm.
- Infiltración en profundidad mayor de 10 mm.

De todo el grupo, en 31 pacientes (27.2%) la afectación del estroma es menor o igual a 10 mm y en 83 (65.6%) la invasión es mayor de 10 mm.

3.3.6. Infiltración parametrial.

La afectación de los parametrios es negativa en 88 enfermas (77.2%) y positiva en 26 (22.8%).

3.3.7. Extensión al cuerpo uterino.

La extensión al cuerpo uterino se observa en 36 enfermas (29.5%) y no se encuentra en 86 (70.5%).

3.3.8. Permeación vascular y/o linfática.

La permeación linfovascular se define como la existencia de émbolos tumorales en el interior del endotelio. Dicha invasión se objetiva en 28 pacientes (24.6%) y no se detecta en 86 (75.4%).

3.3.9. Tamaño tumoral.

Para estudiar el tamaño tumoral se hace una división en dos grandes grupos. Por una parte las pacientes que tienen un tumor menor o igual a 4 cm y por otra las enfermas que tienen un tumor mayor de 4 cm.

En el primer grupo (tumor menor o igual a 4 cm) se encuentran 74 pacientes (64.9%) y en el segundo (tumor mayor de 4 cm) se detectan 37 pacientes (32.5%). Además hay 4 enfermas en las que no se puede determinar el tamaño de la neoplasia.

3.3.10. Estado de los ganglios linfáticos pélvicos.

Para analizar el estado ganglionar pélvico se valora la existencia o no de metástasis a dicho nivel, el número de ganglios afectados y el número total de ganglios extraídos.

De las 114 mujeres estudiadas sólo se practica linfadenectomía en 92 (80.7%); por este motivo el estado de los ganglios linfáticos pélvicos solo se analiza en estas pacientes.

De las 92 pacientes con ganglios resecaados, en 86 (93.7%) puede hallarse el número total de ganglios extraídos, en las 6 restantes no es posible conocer dicho dato.

La media de ganglios extirpados es de 10 (rango 1 – 40) y la mediana es de 8.5 ganglios.

La presencia de metástasis ganglionares es detectada en 30 pacientes (32.6%), en el resto (n = 62) no se encuentra diseminación tumoral.

El número de ganglios pélvicos positivos varía entre 1 y 9. En 11 pacientes se observa 1 ganglio positivo, en 12 se objetivan 2 ó 3 ganglios afectados y en 7 hay más de 3 ganglios tumorales.

3.4. ESTADIAJE.

Para estadiar a las enfermas se toma como referencia la clasificación TNM de 1997 (53). En esta revisión la categoría T y M coinciden exactamente con el estadiaje de la FIGO.

En este trabajo se valoran los hallazgos quirúrgicos, por tanto las categorías que se describen son pT y pN.

Categoría pT.

pT1b1: 51 pacientes

pT1b2: 22 “

pT2a : 21 “

pT2b : 20 “

Categoría pN.

pN0 : 62 pacientes

pN1 : 30 “

pNx : 22 “

Agrupación por estadios.

Estadio IB1:	40	pacientes
“ IB2:	13	“
“ IIA:	19	“
“ IIB:	12	“
“ IIIB:	30	“

3.5. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.

Todas las enfermas estudiadas han recibido radioterapia adyuvante a la cirugía, 7 reciben braquiterapia endocavitaria exclusiva y 107 reciben radioterapia externa.

La irradiación externa postoperatoria se indica ante la existencia de:

- Cirugía incorrecta (linfadenectomía incompleta o no realizada, o bien resección no radical del tumor).
- Metástasis en ganglios linfáticos pélvicos.
- Bordes quirúrgicos macroscópica o microscópicamente infiltrados por tumor.
- Infiltración en el estroma cervical mayor de dos tercios.
- Afectación parametrial.
- Permeación linfovascular.
- Tamaño tumoral bulky.
- Grado 3 histológico.

La indicación de braquiterapia exclusiva se hace ante la presencia de:

- Borde de resección vaginal afectado por tumor macroscópico o microscópico.
- Tumor bulky.
- Invasión tumoral del estroma cervical mayor de dos tercios.

La planificación del tratamiento con radioterapia externa se realiza mediante un aparato de rayos X (simulador). Éste permite visualizar los distintos volúmenes de irradiación y establecer los límites de los campos de tratamiento.

Los volúmenes de irradiación que se consideran son dos; un volumen pélvico y otro de sobreimpresión.

El volumen pélvico comprende el lecho quirúrgico tumoral con sus áreas de diseminación ganglionar pélvica. Para tratar este volumen se consideran los siguientes campos:

1. Campo anteroposterior (A-P) y posteroanterior (P-A).

Estos se describen conjuntamente ya que sus límites son los mismos.

- Límite superior. Se sitúa a nivel de la interlínea articular vertebral L4 – L5. Este margen se amplía en dos pacientes hasta D12 – L1 para tratar la cadena ganglionar paraaórtica debido a la afectación de ganglios iliacos comunes.

- Límite inferior. Se coloca tangente a los agujeros obturadores excepto cuando hay extensión tumoral a vagina, en esos casos el límite se sitúa por debajo de ramas isquiopúbicas.
- Límites laterales. Se localizan generalmente 1.5 cm por fuera del estrecho pélvico.

2. Campos laterales (izquierdo y derecho).

Los límites superior e inferior son los mismos de los campos A-P y P-A.

- Límite anterior. Se coloca tangente a la parte anterior de la sínfisis del pubis.
- Límite posterior. Se establece a nivel de la interlínea S2 – S3.

De las 107 enfermas en las que se trata el volumen pélvico en 32 (29.9%) se emplean sólo dos campos (A-P y P-A) y en 75 (70.1%) se emplean cuatro campos (A-P, P-A, lateral derecho y lateral izquierdo).

La dosis media administrada a este volumen es de 49.4 Gy (rango 44 – 52 Gy) y la mediana es de 50Gy.

La energía con la cual se realiza dicho tratamiento es de 1,25 Mv de Cobalto – 60 en 8 pacientes (7.5%) y de 25Mv de acelerador lineal en 99 pacientes (92.5%).

El tratamiento del segundo volumen se inicia una vez finalizada la irradiación pélvica. Este volumen de sobreimpresión se

plantea en enfermas que requieren una sobredosificación en alguna región debido a las características propias del tumor como afectación masiva ganglionar, gran tamaño macroscópico de las adenopatías, extensión a parametrios, extensión a órganos vecinos, bordes de resección afectados o tumor bulky.

En este estudio la sobreimpresión se realiza en 66 pacientes (61.7%). De estas, en 46 (69.7%) se hace sobreimpresión exclusivamente con braquiterapia endocavitaria, en 15 (22.7%) se administra solo radioterapia externa y en 5 (7.6%) se combina el tratamiento endocavitario con el externo.

De las 20 enfermas que reciben sobreimpresión con radioterapia externa (exclusiva o combinada), 1 lo hace con energía de Cobalto – 60 y 19 con energía de acelerador lineal (25 Mv).

La dosis total media administrada es de 63.8 Gy (rango 60 – 70 Gy) y la mediana es de 66 Gy.

El fraccionamiento empleado es de 1.8 – 2 Gy por día durante 5 días a la semana.

La planificación del tratamiento braquiterápico se realiza en 58 pacientes (50.9%) de las 114 analizadas. De ellas sólo 7 reciben tratamiento endocavitario exclusivo y las 51 pacientes restantes reciben braquiterapia como una de las formas de sobreimpresión. De estas 51, en 46 sólo se hace sobreimpresión con radioterapia endocavitaria y en 5 se combina externa y endocavitaria.

El tratamiento endocavitario supone la colocación de fuentes radiactivas en el interior de la vagina mediante un soporte técnico adecuado. Dichas fuentes precisan de un sistema de estabilización que en este trabajo es el colpostato de Delouche y el molde de Chassagne. Ambos modelos portan sondas vaginales donde inicialmente se introducen fuentes de simulación que ayudan, junto con las radiografías ortogonales realizadas a nivel pélvico, a la obtención del cálculo dosimétrico por el Sistema de Paris. Posteriormente, una vez revisado todo el proceso, en las sondas vaginales se colocan las fuentes radiactivas por medio de un sistema de carga diferida.

El isótopo utilizado es el Cesio – 137 que libera energía de baja tasa de dosis. El número de tubos de Cesio empleados es de 2 en 31 mujeres y de 3 en 27 . Este material radiactivo se mantiene colocado en la vagina de forma continua hasta administrar la dosis requerida en cada caso.

Cuando la irradiación se hace con braquiterapia exclusiva (n=7) la dosis administrada es de 60 Gy repartida en dos tandas. Sin embargo cuando la braquiterapia se utiliza como sobreimpresión la dosis que reciben las enfermas es de 10 – 15 Gy llegando así a una dosis total (radioterapia externa + endocavitaria) de 60 – 65 Gy. En ambos casos el punto tomado como referencia para aplicar la dosis es a 0.5 cm de mucosa vaginal y siempre se tiene en cuenta no sobrepasar la dosis limitante de los órganos críticos vejiga y /o recto.

En las 5 pacientes que reciben sobreimpresión con técnica endocavitaria y externa se inicia la sobredosificación con la primera y posteriormente se aplica la irradiación externa. En estas enfermas el área

tratada con braquiterapia se protege para evitar efectos indeseables a largo plazo.

La toxicidad derivada del tratamiento, tanto la aguda como la crónica, se valora según la escala de la RTOG (174). Esta escala agrupa dichos efectos en 5 grados.

- Grado 0. No existe sintomatología.
- Grado 1. Síntomas menores que no precisan tratamiento.
- Grado 2. Síntomas que responden al simple manejo médico. No se altera la calidad de vida.
- Grado 3. Síntomas que alteran la calidad de vida del paciente. Precisa hospitalización para el diagnóstico o intervenciones quirúrgicas menores.
- Grado 4. Intervención quirúrgica mayor (tales como: laparotomía, colostomía, cistectomía) u hospitalización prolongada.
- Grado 5. Complicación fatal: muerte.

3.6. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.

El tratamiento quimioterápico se hace con intención radiosensibilizante o con intención neoadyuvante.

En algunas enfermas (4 / 114), a partir del año 1995, se les administra tratamiento sistémico radiosensibilizante con Tegafur oral a una dosis de 800 mg/día cuando presentan bordes infiltrados macroscópicamente, invasión parametrial o afectación masiva ganglionar.

En 1 paciente de las 114 estudiadas se instauro tratamiento neoadyuvante con cisplatino, ciclofosfamida y adriamicina.

3.7. SEGUIMIENTO .

El seguimiento de las pacientes se realiza con un intervalo de 3 meses durante los dos primeros años. Posteriormente este intervalo se prolonga a seis meses hasta el quinto año y a partir de esa fecha las revisiones se hacen anualmente.

En cada consulta se practica una exploración ginecológica acompañada de vaginoscopia y citología. Además se realiza una analítica completa (sistemático de sangre y bioquímica).

Durante los 5 primeros años se solicitan pruebas de imagen cada seis meses y a partir de esa fecha se hacen una vez al año. Dichas exploraciones radiológicas consisten en ecografía o CT abdominopélvico (alternándose semestralmente) y en radiografía de tórax.

La duración media del seguimiento de las enfermas en este trabajo es de 65.7 meses (rango 5 – 154.3) y la mediana es de 60.9 meses.

3.8. MÉTODO ESTADÍSTICO.

Para estudiar los datos de este trabajo se realiza un análisis univariante de la supervivencia causa específica y la supervivencia libre de

enfermedad. Posteriormente se realiza un análisis multivariante para identificar los factores pronóstico asociados de forma independiente con el tipo de supervivencia.

3.8.1. Supervivencia causa específica y supervivencia libre de enfermedad. Análisis univariante.

La supervivencia causa específica se considera como la probabilidad de sobrevida en el tiempo que transcurre desde la fecha de la primera valoración en el Servicio de Oncología Radioterápica hasta el momento de la muerte producida por el tumor o bien hasta la fecha de la última visita.

La supervivencia libre de enfermedad se define como la probabilidad de sobrevida en el intervalo temporal entre la fecha de la primera valoración en el Servicio de Oncología Radioterápica y el momento de aparición de recurrencia (determinada por exploración física o radiológica) o bien la fecha de la última consulta.

Las probabilidades de supervivencia se estiman por el método Actuarial. Inicialmente se presentan las probabilidades de supervivencia globales a 2 y 5 años, y seguidamente se presentan dichas probabilidades a 5 años estratificadas por las variables patológicas.

Las curvas de supervivencia se comparan con la prueba de Log – Rank. Se establece el nivel de significación estadística en 0.05. Cuando el valor de p es menor a 0.05 en esta prueba se presentan las curvas de supervivencia.

3.8.2. Análisis multivariante.

Para estimar los factores pronóstico que están asociados de manera independiente con la probabilidad de supervivencia se realiza el análisis de Regresión de Cox (modelo de riesgos proporcionales).

En el proceso de selección de variables se consideran las combinaciones de mayor valor pronóstico .

Para cada factor introducido en el modelo se presenta el riesgo relativo (Hazard Ratio) con su intervalo de confianza al 95 % y el nivel de significación de la asociación.

4. RESULTADOS

4.1. ESTADO ACTUAL DE LAS PACIENTES. SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA.

La situación de las enfermas se valora en el momento de realizar este análisis obteniéndose los siguientes datos:

- De las 114 pacientes, 83 (72.8%) están vivas y sin evidencia de enfermedad.
- 2 pacientes (1.8%) están vivas con recurrencia tumoral.
- 3 pacientes (2.6%) se pierden en el seguimiento libres de enfermedad.
- 3 pacientes (2.6%) fallecen por patología distinta a la neoplasia.
- 23 pacientes (20.2%) fallecen debido al carcinoma de cérvix.

Con los hallazgos anteriores se estima la supervivencia causa específica. Así se puede observar una probabilidad de supervivencia a 2 años del 88.3% con un intervalo de confianza (IC) comprendido entre el 82.3% y el 94.3% y una supervivencia a 5 años del 79.6% (IC: 71.8 – 87.5). Figura 1.

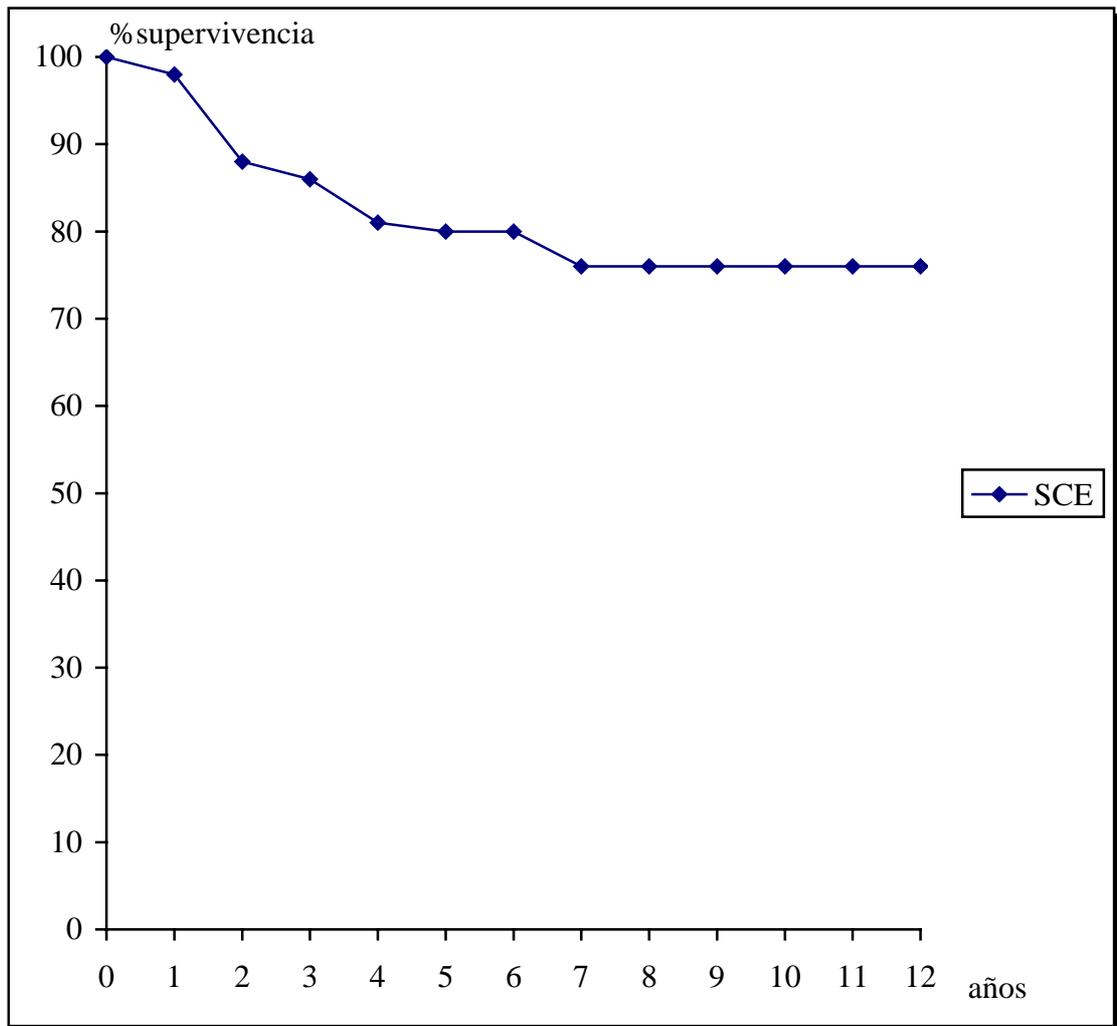


Figura 1. Supervivencia causa específica.

4.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

De las 114 enfermas incluídas en este estudio se observa que:

- 88 enfermas (77.2%) no presentan ningún tipo de fracaso.
- 14 enfermas (12.3%) tienen recurrencia locorregional.
- 12 enfermas (10.5%) presentan diseminación metastásica exclusivamente.

Con estos datos se estima el intervalo libre de enfermedad. Así se aprecia una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad del 84.8% (IC: 78.2 – 91.5) y a 5 años 77.4% (IC: 69.3 – 85.4). Figura 2.

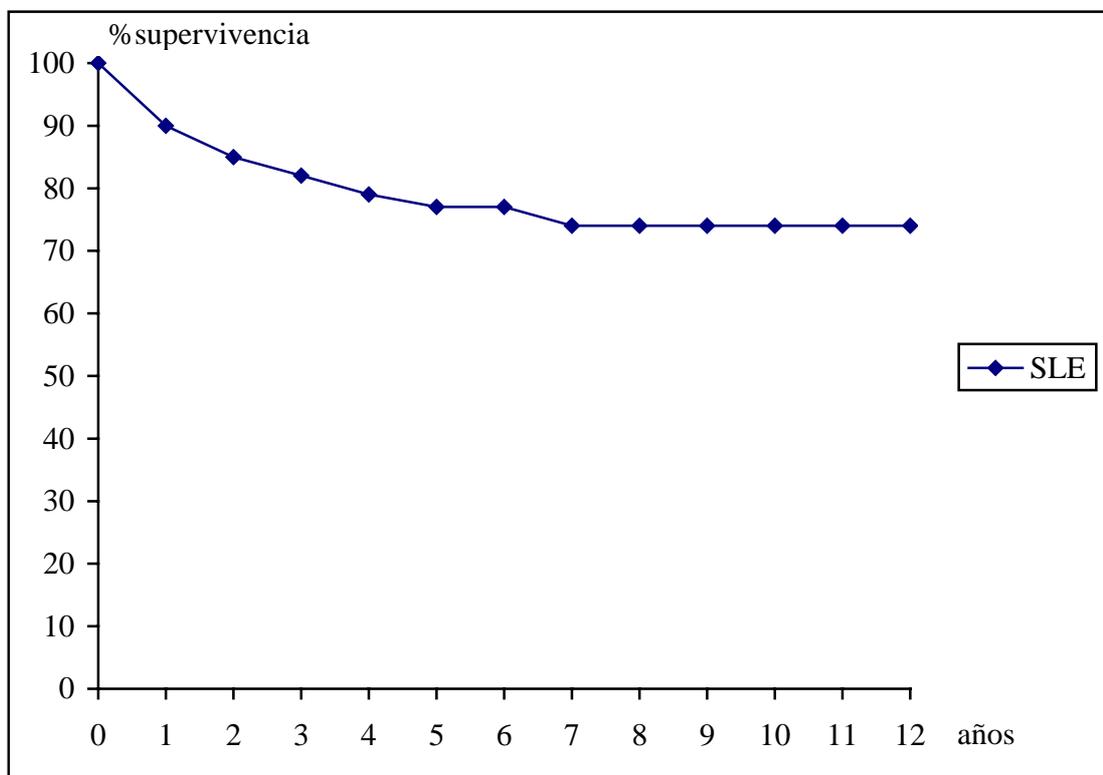


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad.

4.3. FACTORES DE RIESGO.

Para poder establecer los factores de riesgo independiente con repercusión en la supervivencia causa específica y en la libre de enfermedad se analizan inicialmente todas las variables de forma individual y posteriormente de forma conjunta.

En cada caso por separado se proporciona el dato de la supervivencia a 5 años; sin embargo, cuando se menciona la significación estadística se valora todo el seguimiento.

4.3.1. FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA.

4.3.1.1. Tratamiento quirúrgico.

En este trabajo se compara la histerectomía radical y linfadenectomía (n=92) con la histerectomía total sin linfadenectomía (n=22). En el primer grupo fracasan 20 pacientes y en el segundo 3 pacientes.

Cuando se valora la supervivencia causa específica no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0.4), obteniéndose una supervivencia a 5 años del 77.3% (IC: 68.2 – 86.4) para el tratamiento radical y del 89.4% (IC: 75.3 – 100) para la cirugía sin linfadenectomía.

4.3.1.2. Localización tumoral.

Al analizar la localización tumoral se encuentra que 14 pacientes (14 / 78) con neoplasias exocervicales y 9 (9 / 36) con endocervicales fallecen.

La supervivencia a 5 años es del 81.7% (IC: 72.6 – 90.8) y del 75.3% (IC: 60.3 – 90.3) para los cánceres localizados en exocérvix y en endocérvix, respectivamente. La diferencia existente no es estadísticamente significativa ($p=0.4$).

4.3.1.3. Histología.

Para estudiar la repercusión de la histología de la lesión en la supervivencia se agrupan los tumores adenoescamosos y adenocarcinomas. De esta forma se observa que 5 enfermas (5 / 21) en este grupo y 18 (18 / 93) en el grupo de Ca epidermoides mueren .

La supervivencia a 5 años es del 72.2% (IC: 51.2 – 93.2) para histologías de adenocarcinoma o adenoescamoso y del 81.1% (IC: 72.7 – 89.6) para epidermoides. La diferencia obtenida no es estadísticamente significativa ($p=0.5$).

4.3.1.4. Grado histológico.

Al valorar esta variable no se incluyen los tumores cuyo grado es desconocido.

En relación a la diferenciación de la neoplasia se ve que 3 mujeres (3 / 18) con grado 1, 8 (8 / 39) con grado 2 y 12 (12 / 47) con grado 3 fallecen.

La supervivencia es del 81.1% (IC: 61.8 – 100), 78.8% (IC: 64.6 – 93) y 74.6% (IC: 61.4 – 87.8) para los bien, moderada y pobremente diferenciados, respectivamente. No se observan diferencias significativas ($p=0.3$).

4.3.1.5. Permeación linfovascular.

Al comparar la presencia o no de permeación linfovascular se observa que 17 mujeres (17 / 86) fallecen cuando ésta es negativa y 6 (6 / 28) cuando es positiva.

La supervivencia es del 78.3% (IC: 69.1 – 87.5) para el primer grupo y del 84.1% (IC: 69.7 – 98.6) para el segundo. No existe significación estadística ($p=0.8$).

4.3.1.6. Tamaño tumoral.

El tamaño tumoral se analiza enfrentando las neoplasias menores o iguales a 4 cm a las mayores de 4 cm. Los casos cuyo tamaño no está determinado no son incluidos en este análisis.

Del primer grupo mueren 10 pacientes (10 / 74) y del segundo mueren 12 (12 / 37) .

La supervivencia a 5 años es del 86.4% (IC: 78.1 – 94.8) para los tumores menores o iguales a 4 cm frente al 68.4% (IC: 52.8 – 84) para los tumores mayores de 4 cm. La diferencia obtenida es estadísticamente significativa ($p=0.02$). Figura 3.

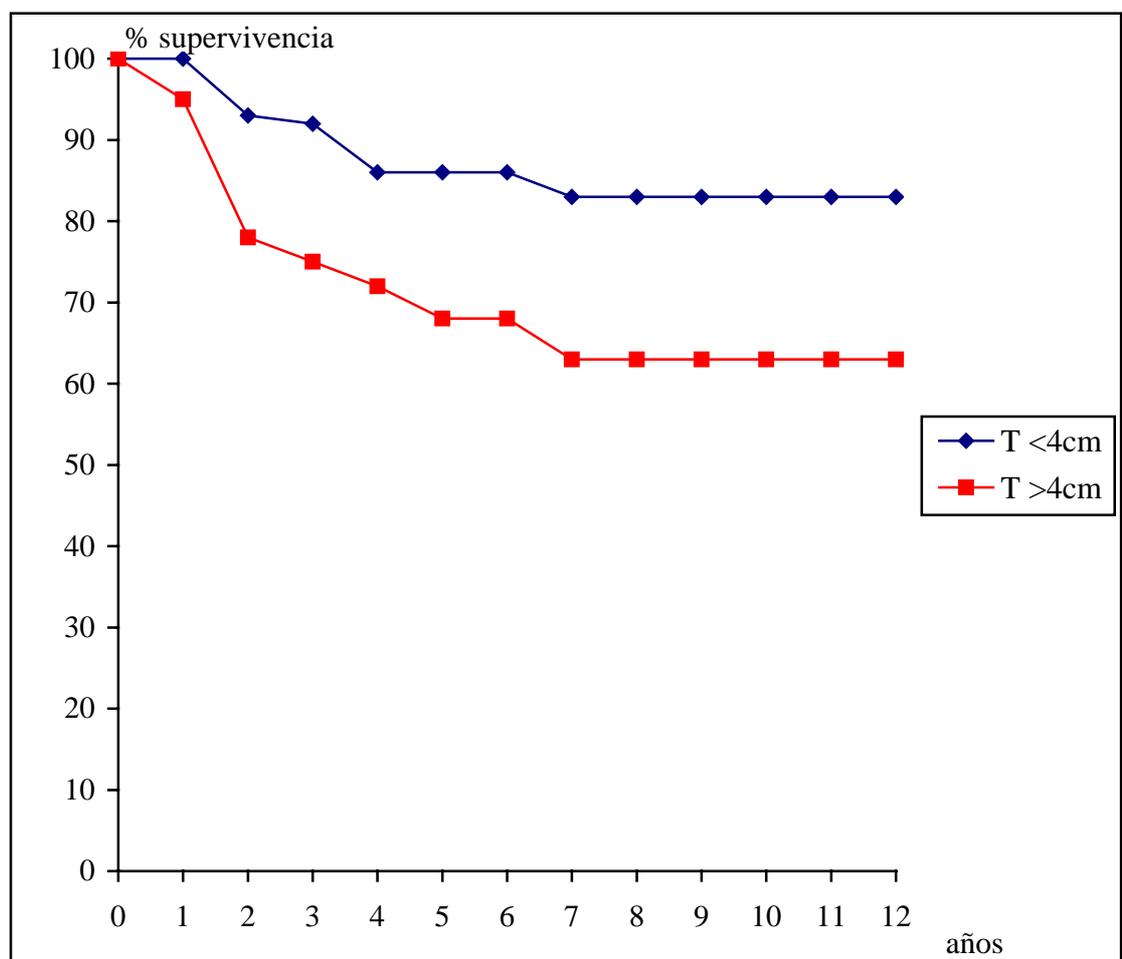


Figura 3. Tamaño tumoral.

4.3.1.7. Estado de los bordes quirúrgicos.

Para estudiar los márgenes de resección se decide agrupar los bordes no determinados con los afectados macroscópicamente ya que se asume que la indeterminación se debe a la imposibilidad de establecer si existe algún margen entre el tejido sano y el tumoral.

Teniendo en cuenta esta aclaración se observa que cuando el margen está libre 10 mujeres fallecen (10 / 74), cuando está próximo o microscópicamente infiltrado fallecen 4 (4 / 22) y cuando está afectado macroscópicamente fallecen 9 (9 / 18).

La supervivencia a 5 años es del 86.3% (IC: 78 – 94.7), 84.2% (IC: 67.3 – 100) y 47.1% (IC: 22.9 – 71.3) si los bordes son negativos, positivos microscópicos o positivos macroscópicos, respectivamente. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p=0.0009$). Figura 4.

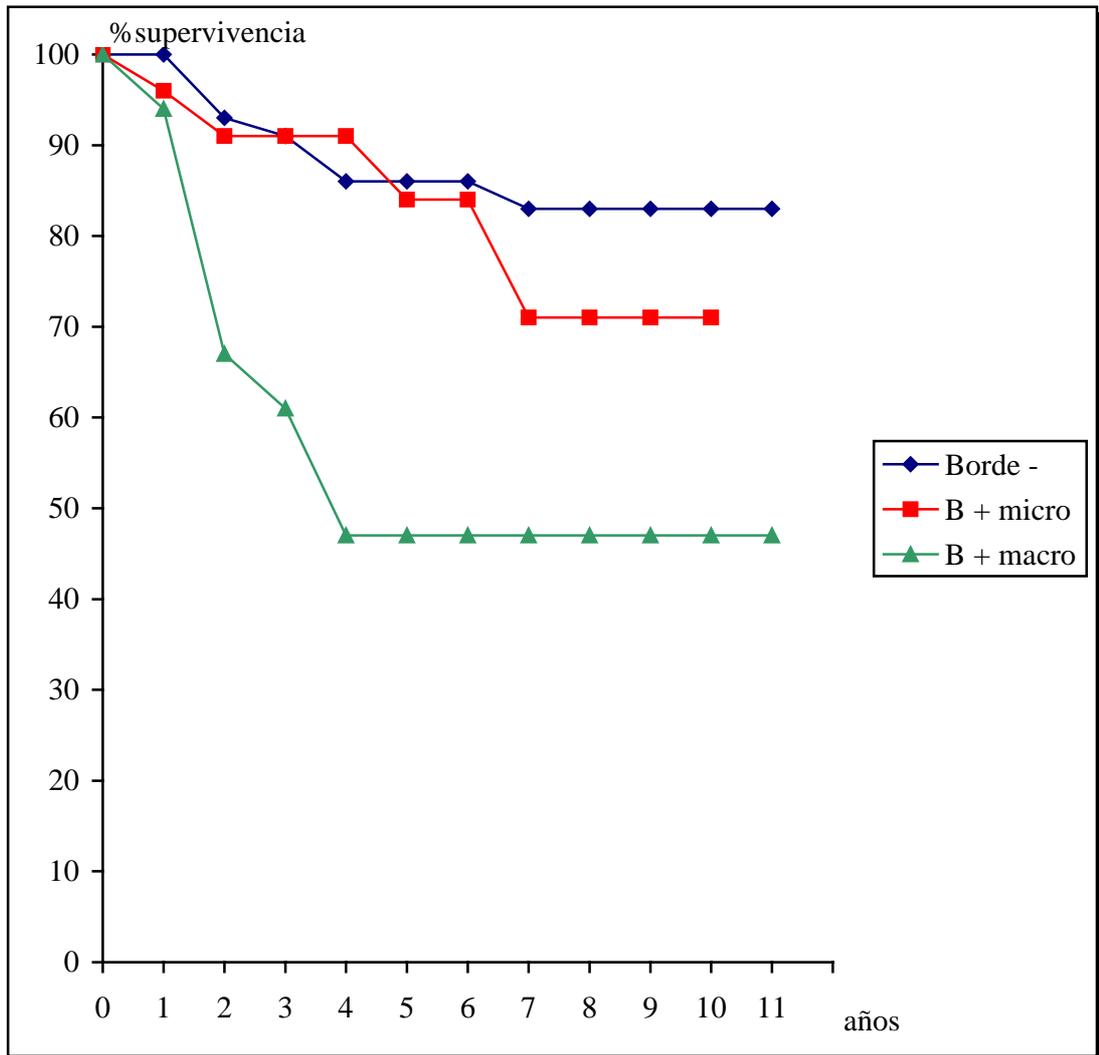


Figura 4. Estado de los bordes de resección.

4.3.1.8. Infiltración del estroma cervical.

Cuando se evalúa la infiltración en profundidad de la pared del cérvix aparece 1 muerte (1 / 31) si la afectación es menor o igual a 10 mm y 22 muertes (22 / 83) si ésta es mayor de 10 mm.

La supervivencia a 5 años es del 96.1% (IC: 88.6 – 100) si la invasión es menor o igual a 10 mm y del 73.5% (IC: 63.4 – 83.6) si dicha infiltración es mayor de 10 mm. La diferencia obtenida es estadísticamente significativa ($p=0.008$). Figura 5.

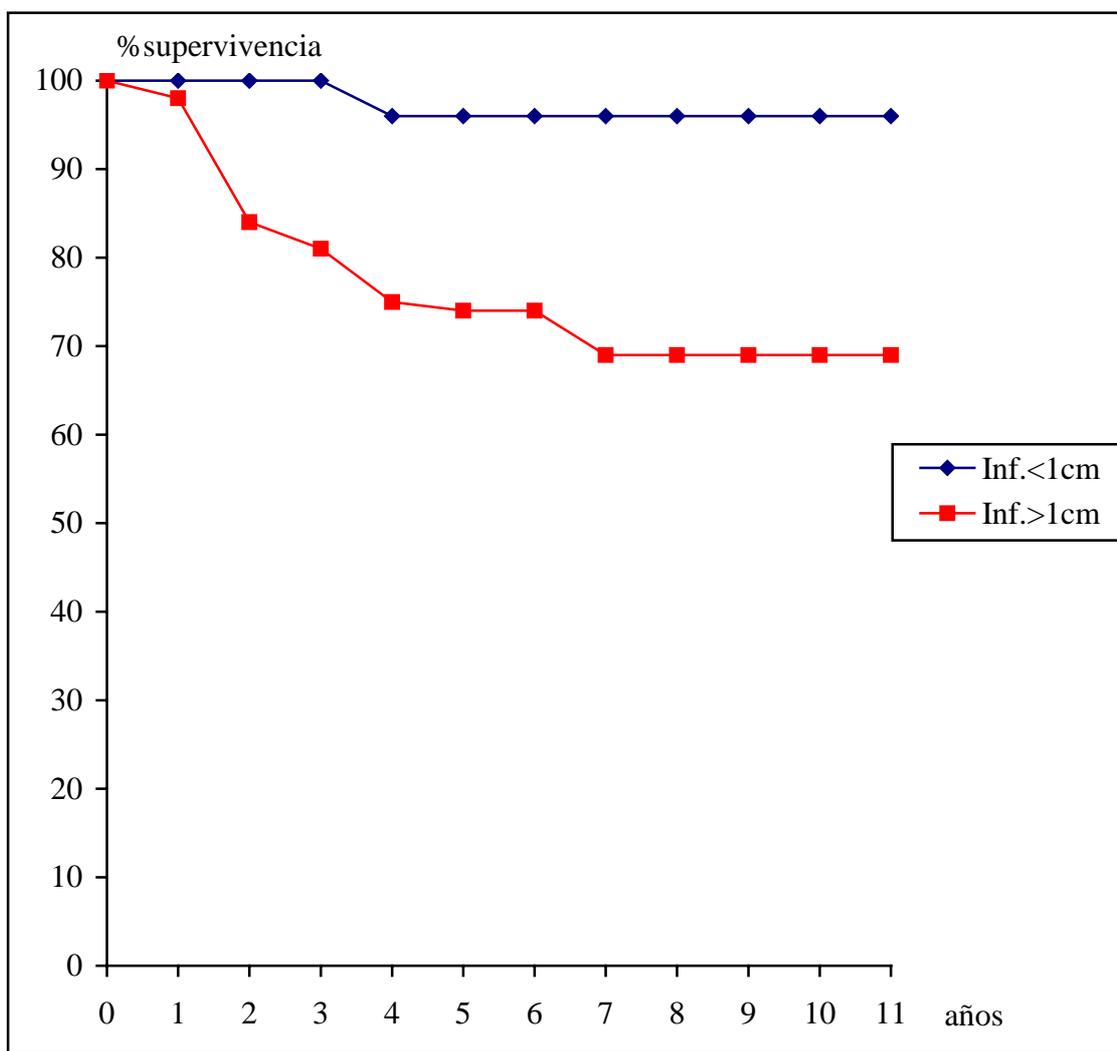


Figura 5. Infiltración en profundidad del estroma cervical.

4.3.1.9. Infiltración parametrial.

Si se analiza la infiltración parametrial se puede ver que 15 enfermas (15 / 88) fallecen cuando esta invasión es negativa y 8 (8 / 26) cuando es positiva.

La supervivencia es del 82.2% (IC: 73.6 – 90.7) cuando no existe afectación de los parametrios y del 71.7% (IC: 53.8 – 89.6) cuando existe dicha invasión. La diferencia no es estadísticamente significativa (p=0.2).

4.3.1.10. Extensión tumoral al cuerpo uterino.

Cuando no existe extensión tumoral al cuerpo uterino mueren 14 pacientes (14 / 81) y cuando ésta existe mueren 9 (9 / 33).

La supervivencia en el primer grupo es del 82% (IC: 73.1 – 91) y en el segundo es del 73.7% (IC: 57.9 – 89.5). En este caso tampoco hay significación estadística (p=0.2).

4.3.1.11. Estado ganglionar pélvico.

En este apartado se valora la presencia o ausencia de metástasis ganglionares pélvicas. Para ello se estudian sólo los 92 casos en los que se practica linfadenectomía ya que en el resto de las pacientes no disponemos de datos.

Cuando los ganglios pélvicos son negativos fallecen 9 mujeres (9 / 62) y cuando son positivos fallecen 11 (11 / 30).

La supervivencia causa específica a 5 años es del 83.9% (IC: 74.2 – 93.6) si no hay diseminación ganglionar y es del 63.7% (IC: 45.5 – 81.9) si ésta es positiva. La diferencia encontrada es estadísticamente significativa ($p=0.009$). Figura 6.

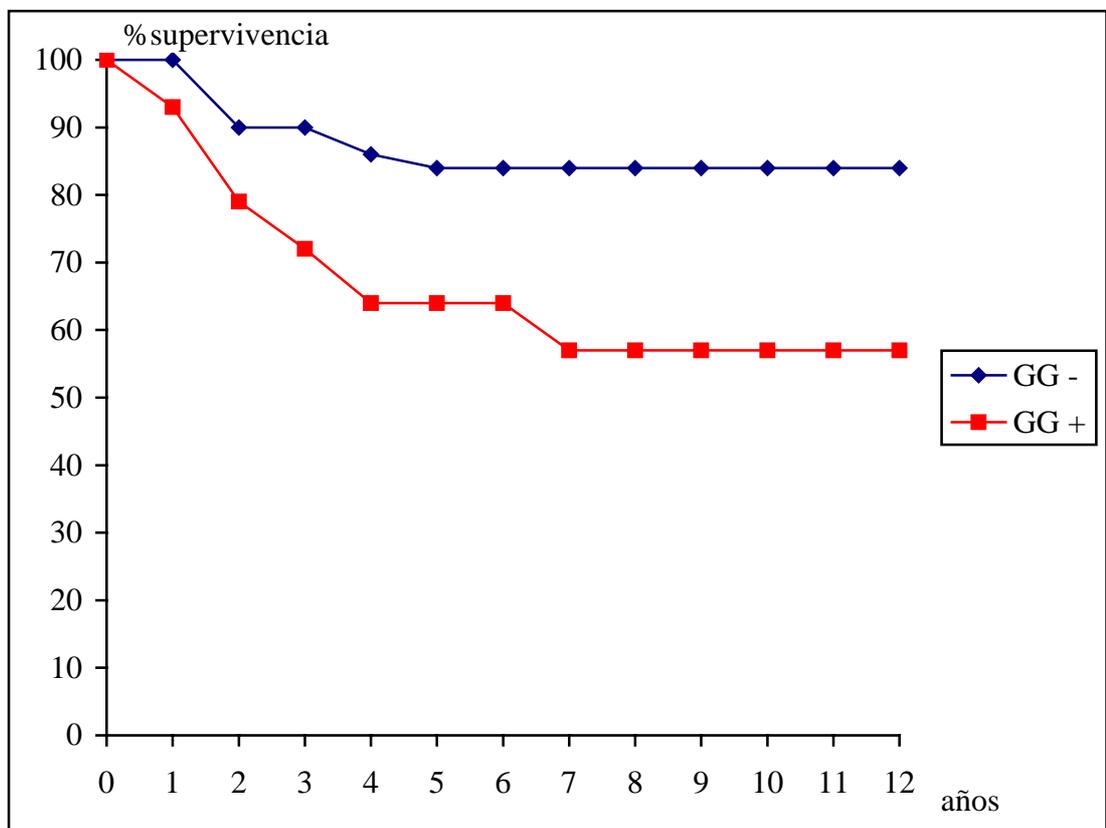


Figura 6. Estado ganglionar pélvico.

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos en el análisis univariante para cada factor de riesgo. Tabla 2.

Tabla 2.

Variable	N° casos	N° exitus	SCE	IC 95%	p
Localización					
Exocérvix	78	14	81.7%	72.6-90.8	0.4
Endocérvix	36	9	75.3%	60.3-90.3	
Histología					
Epidermoide	93	18	81.1%	72.7-89.6	0.5
Adenoca	21	5	72.2%	51.2-93.2	
Grado histg					
Grado 1	18	3	81.1%	61.8-100	0.3
Grado 2	39	8	78.8%	64.6-93	
Grado 3	47	12	74.6%	61.4-87.8	
Tamaño					
< 4cm	74	10	86.4%	78.1-94.8	0.02
> 4cm	37	12	68.4%	52.8-84	
Bordes Qx					
Libres	74	10	86.3%	78- 94.7	0.0009
Micro	22	4	84.2%	67.3-100	
Macro	18	9	47.1%	22.9-71.3	
Inf estroma					
<10mm	31	1	96.1%	88.6-100	0.008
>10mm	83	22	73.5%	63.4-83.6	
Inf parametrio					
+	26	8	71.7%	53.8-89.6	0.2
-	88	15	82.2%	73.6-90.7	
P.linfovasc					
+	28	6	84.1%	69.6-98.6	0.8
-	86	17	78.3%	69.1-87.5	
Inf cuerpo					
+	33	9	73.7%	73.1-91	0.2
-	81	14	82 %	57.9-89.5	
Ganglios					
+	30	11	63.7%	45.5-81.9	0.009
-	62	9	83.9%	74.2-93.6	

Una vez estudiadas todas las variables de forma individual se realiza un análisis conjunto de todas ellas para seleccionar cuales tienen repercusión independiente en la supervivencia cáncer específica.

La combinación de los parámetros patológicos más representativa de este estudio multivariante se señala en la siguiente tabla:

Variable	p	Riesgo	Límite confianza	
		Relativo (RR)	del 95% del RR inferior	superior
Borde macro +	0.0001	22.4	5.5	91.1
Inf. Estromal >1cm	0.1	2.2	0.8	6.1
Tamaño T > 4cm	0.002	8.9	2.2	36.6
Ganglios +	0.04	2.8	1.1	7.6
Inf. Parametrio	0.4	0.6	0.2	1.8

De todo esto se deduce que los factores independientes que conllevan un peor pronóstico en la supervivencia causa específica son:

- El borde de resección macroscópicamente infiltrado.
- El tamaño tumoral mayor de 4 cm.
- La presencia de ganglios pélvicos positivos.

4.3.2. FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

4.3.2.1. Tratamiento quirúrgico.

Al igual que en la supervivencia causa específica, inicialmente se comparan los dos tratamientos. Cuando se realiza histerectomía radical con linfadenectomía se encuentran 23 fracasos (23 / 92) y cuando se hace histerectomía total sin disección ganglionar fracasan 3 (3 / 22).

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años es del 74.3% (IC: 65 – 83.7) en el primer caso y del 90.4% (IC: 77.8 – 100) en el segundo. En el análisis estadístico no se observan diferencias significativas ($p=0.3$).

4.3.2.2. Localización tumoral.

Al analizar la localización del tumor se identifican 10 fracasos (10 / 36) si está situado en el endocérvix y 16 (16 / 78) si lo está en el exocérvix.

El intervalo libre de enfermedad es del 73.2% (IC: 58.1 – 88.4) para las neoplasias endocervicales y del 79.3% (IC: 79.9 - 88.7) para las exocervicales. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.4$).

4.3.2.3. Histología.

Al comparar las distintas histologías se encuentran 21 recurrencias (21 / 93) en los Ca epidermoides y 5 (5 / 21) en los adenocarcinomas y adenoescamosos.

La supervivencia libre de enfermedad es del 78.2% (IC: 69.5 – 87) en el primer grupo y del 73.3% (IC: 52.8 – 93.7) en el segundo. Tampoco se obtienen diferencias significativas ($p=0.8$).

4.3.2.4. Grado histológico.

Al valorar el grado histológico se excluyen los grados X. De esta manera se observan 3 fracasos (3 / 18) cuando el grado es bien diferenciado, 9 (9 / 39) cuando la diferenciación es moderada y 14 (14 / 47) cuando el tumor es indiferenciado.

La supervivencia es 88.1% (IC: 63.5 – 100), 77.1% (IC: 63 – 91.2) y 70.6% (IC: 57 – 84.2) para grado 1, grado 2 y grado 3, respectivamente. La diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.6$).

4.3.2.5. Tamaño tumoral.

Al igual que en el análisis de la supervivencia causa específica no se consideran los 3 casos cuyo tamaño es desconocido. Si el tamaño es menor o igual a 4 cm se identifican 12 recurrencias (12 / 74) y si es mayor de 4 cm se encuentran 13 (13 / 37).

El intervalo libre de enfermedad es del 84.2% (IC: 75.6 – 92.8) para los cánceres menores o iguales a 4 cm y del 65.8% (IC: 50 –

81.7) para los mayores. La diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.03$). Figura 7.

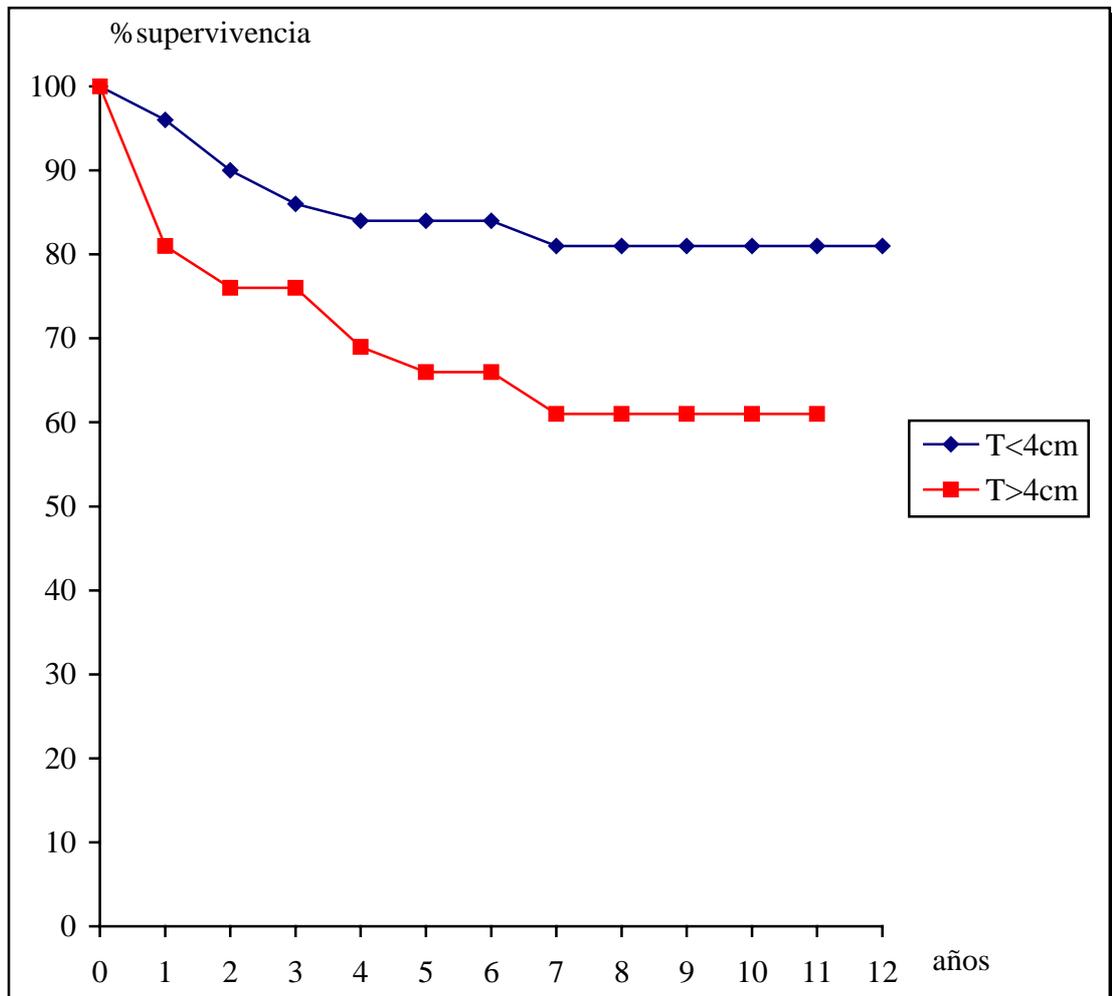


Figura 7. Tamaño tumoral.

4.3.2.6. Bordes quirúrgicos.

Los bordes quirúrgicos se agrupan como se describe en el apartado 4.3.1.6.

Cuando el borde de resección está libre fracasan 13 pacientes (13 /74), cuando está infiltrado microscópicamente fracasan 4 (4 / 22) y cuando la afectación es macroscópica fracasan 9 (9 / 18).

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad es del 82.3% (IC: 73.1 – 91.5) para los bordes libres, del 84.2% (IC: 67.3 – 100) para los positivos microscópicos y del 48.9% (IC: 25.3 – 72.4) para los positivos macroscópicos. La diferencia existente es estadísticamente significativa ($p=0.005$). Figura 8.

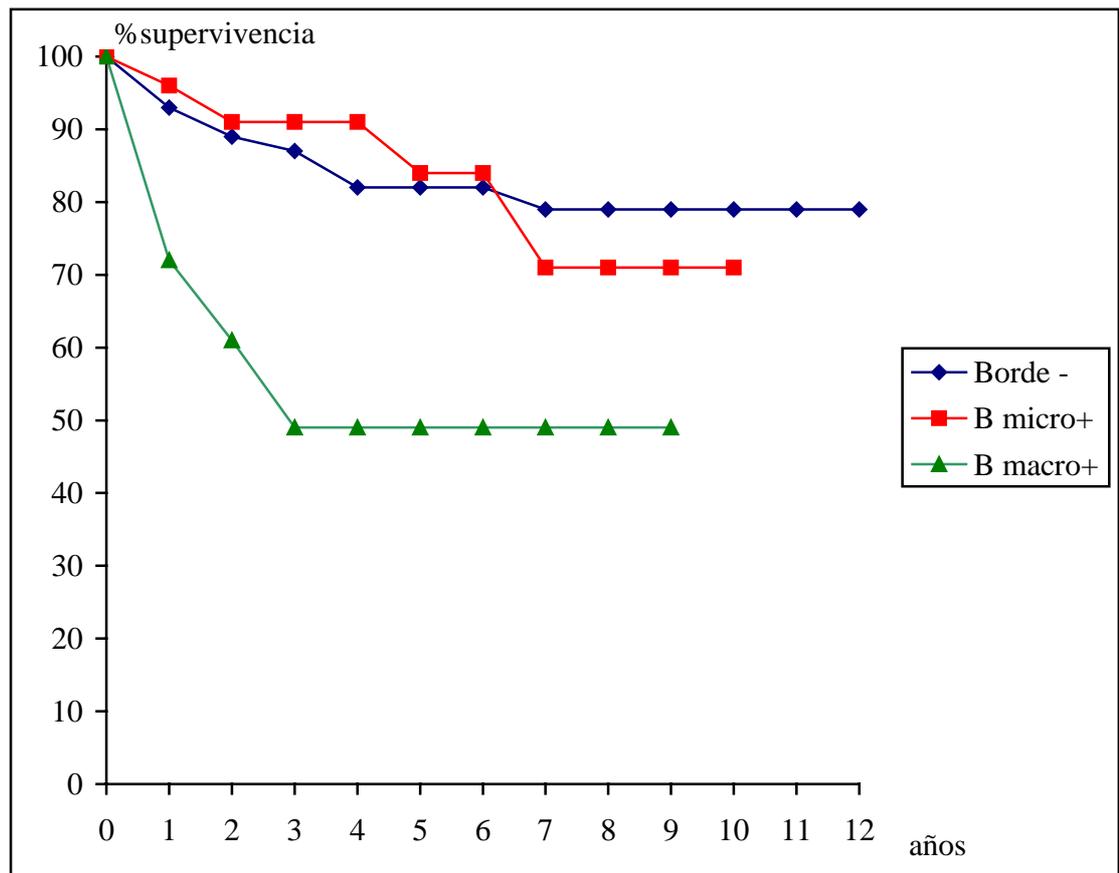


Figura 8. Bordes de resección.

4.3.2.7. Infiltración del estroma cervical.

Al estudiar la penetración del tumor en el estroma cervical se observa que si ésta es menor o igual a 10 mm recaen 3 pacientes (3 / 31) y si es mayor recaen 23 (23 / 83).

El intervalo libre de enfermedad es del 89.3% (IC: 77.8 – 100) para las pacientes con infiltración estromal menor o igual a 10 mm y del 72.9% (IC: 62.8 – 82.9) para las pacientes con afectación en profundidad mayor de 10 mm. La diferencia resultante es estadísticamente significativa ($p=0.05$). Figura 9.

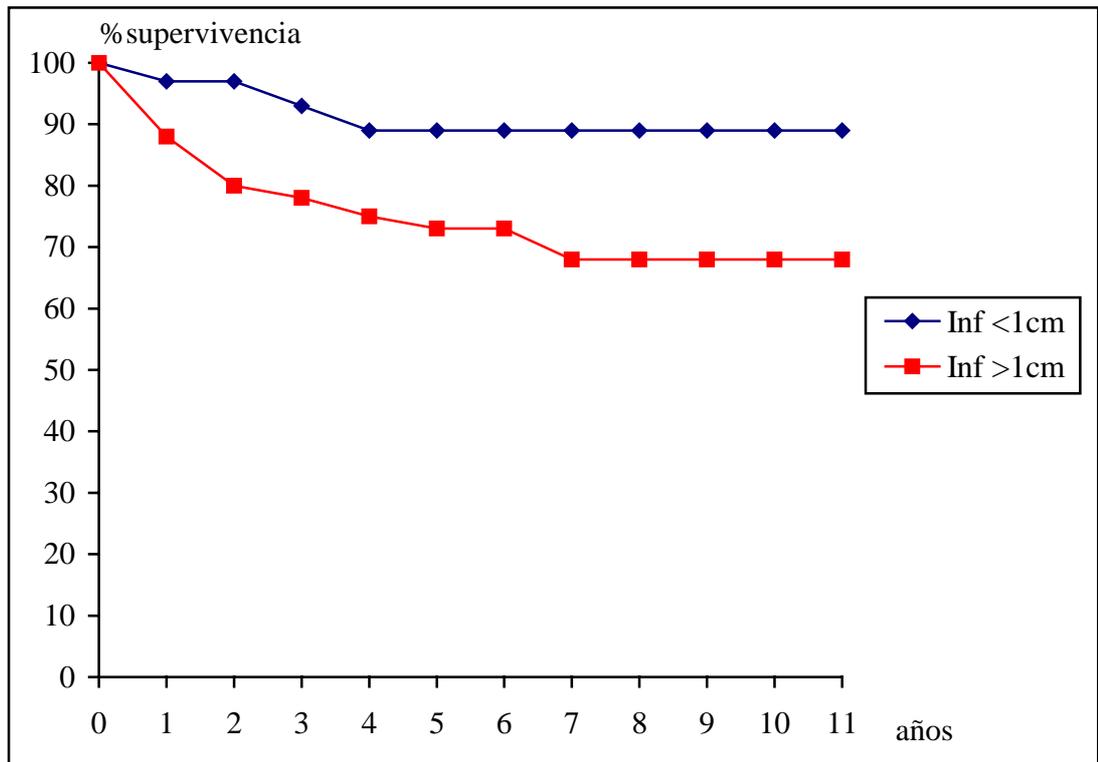


Figura 9. Infiltración en profundidad del estroma cervical.

4.3.2.8. Permeación linfovascular.

Al examinar la permeación linfovascular se encuentra que 19 enfermas (19 / 86) fracasan cuando dicha afectación está ausente y que 7 (7 / 28) fracasan cuando está presente.

En el primer caso la supervivencia libre de enfermedad es del 76.1% (IC: 67 – 85.6) y en el segundo es del 82% (IC: 67.7 – 96.3). No hay diferencias significativas ($p=0.7$).

4.3.2.9. Infiltración parametrial.

Cuando existe infiltración parametrial, en 8 mujeres (8 / 26) reaparece la enfermedad; cuando no existe tal afectación la enfermedad reaparece en 18 (18 / 88).

La supervivencia a 5 años es del 72.9% (IC: 55.7 – 90.1) para las mujeres con parametrios afectados y del 78.8% (IC: 69.7 – 87.9) para las mujeres sin dicha infiltración. En este apartado tampoco se observa significación estadística ($p=0.3$).

4.3.2.10. Extensión tumoral al cuerpo uterino.

Al valorar la extensión del tumor al cuerpo uterino se aprecia que 17 pacientes (17 / 81) fracasan cuando no existe tal infiltración y que 9 (9 / 33) fracasan cuando el carcinoma tiene extensión uterina.

El intervalo libre de enfermedad en el primer grupo es del 78.5% (IC: 69 – 88) y en el segundo del 74.9% (IC: 59.7 – 90). No se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.3$).

4.3.2.11. Estado ganglionar pélvico.

Como en el caso de la supervivencia causa específica aquí sólo se valoran las enfermas sometidas a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. Así se encuentra que de las 62 enfermas con ganglios negativos 10 recurren y de las 30 con ganglios positivos 13 recurren.

El intervalo libre de enfermedad cuando no hay diseminación ganglionar pélvica es del 82.2% (IC: 72.1 – 92.3) y cuando si existe es del 57.9% (IC: 39.6 – 73.3). Las diferencias descritas son estadísticamente significativas ($p=0.003$). Figura 10.

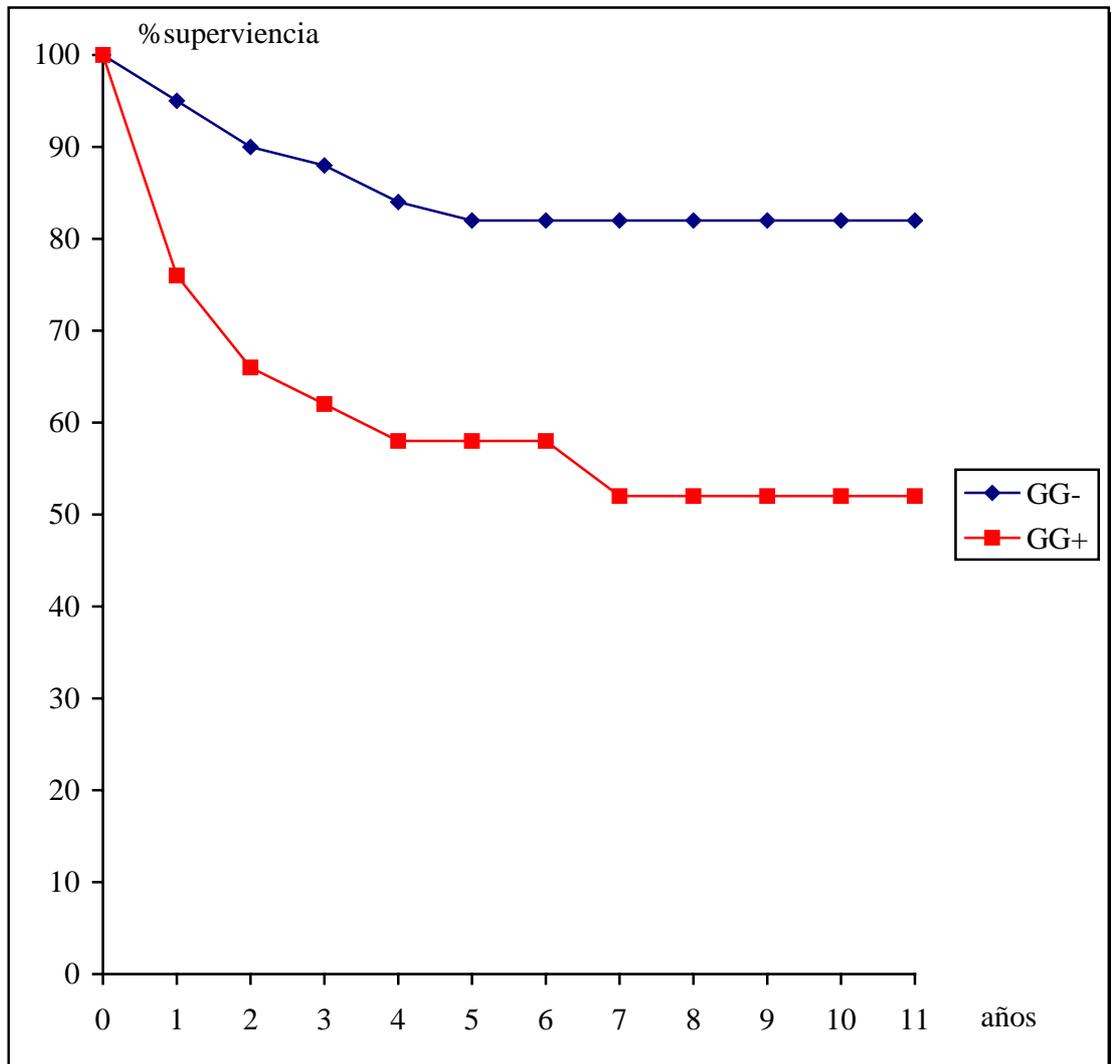


Figura 10. Estado ganglionar pélvico.

En la siguiente tabla se resumen los factores de riesgo estudiados en el análisis unifactorial en relación con la supervivencia libre de enfermedad. Tabla 3.

Tabla 3

Variable	Nº casos	Nº fracasos	SLE	IC 95%	p
Localización					
Exocérvix	78	16	79.3%	79.9-88.7	0.4
Endocérvix	36	10	73.2%	58.1-88.4	
Histología					
Epidermoide	93	21	78.2%	69.5-87	0.8
Adenoca	21	5	73.3%	52.8-93.7	
Grado histg					
Grado 1	18	3	81.1%	63.5-100	0.6
Grado 2	39	9	77.1%	63-91.2	
Grado 3	47	14	70.6%	57-84.2	
Tamaño					
< 4cm	74	12	84.2%	75.6-92.8	0.03
> 4cm	37	13	65.8%	50-81.7	
Bordes Qx					
Libres	74	13	82.3%	73.1- 91.5	0.005
Micro	22	4	84.2%	67.3-100	
Macro	18	9	48.9%	23.5-72.4	
Inf estroma					
<10mm	31	3	89.3%	77.8-100	0.05
>10mm	83	23	72.9%	62.8-82.9	
Inf parametrio					
+	26	8	72.9%	55.7-90.1	0.3
-	88	18	78.8%	69.7-87.9	
P.linfovasc					
+	28	7	82 %	67.7-96.3	0.7
-	86	19	76.1%	67-85.6	
Inf cuerpo					
+	33	9	74.9%	59.7-90	0.3
-	81	17	78.5%	69-88	
Ganglios					
+	30	13	57.9%	39.6-73.3	0.003
-	62	10	82.2%	72.1-92.3	

Una vez realizado el análisis univariante; se obtiene el análisis multivariante, cuya combinación de parámetros patológicos más representativa es la siguiente:

Variable	p	Riesgo Relativo	IC 95 %	
			Inferior	Superior
Borde macro +	0.0001	13.1	4.1	42.1
Tamaño >4cm	0.003	5.8	1.8	18.1
Ganglios +	0.007	3.6	1.4	8.9
Inf estromal	0.4	1.3	0.7	2.5
Inf parametrio	0.2	0.5	0.2	1.3

De todo esto se deduce que son factores patológicos de riesgo, independientes para la supervivencia libre de enfermedad:

- Los bordes quirúrgicos macroscópicamente infiltrados.
- El tamaño patológico mayor de 4 cm.
- Las metástasis ganglionares pélvicas.

4.4. MORBILIDAD.

Las complicaciones se analizan según la escala de la RTOG (174). Así se puede observar la siguiente toxicidad aguda:

1. No existe ningún efecto secundario al tratamiento en 21 pacientes, grado 0.
2. Aparece sintomatología intestinal en 68 pacientes, de las cuales 36 tienen grado 1, 16 grado 2 y 16 grado 3.
3. Se objetivan alteraciones urinarias en 28 enfermas, de ellas 18 presentan grado 1, 8 grado 2 y 2 grado 3.
4. Se encuentran problemas a nivel de la mucosa vaginal en 15 pacientes, de las cuales 7 tienen grado 1, 7 grado 2 y 1 grado 3.
5. Se observan complicaciones cutáneas en 16 pacientes, de ellas 4 presentan grado 1, 5 grado 2 y 7 grado 3.

La toxicidad crónica se analiza de la misma manera, objetivándose así:

1. 69 enfermas sin problemas crónicos, grado 0.
2. 20 enfermas presentan secuelas intestinales, 8 son grado 1, 2 grado 2, 5 grado 3, 4 grado 4 y 1 grado 5.
3. 30 pacientes tienen toxicidad en mucosa vaginal, 23 tienen grado 1, 5 grado 2, 1 grado 3 y 1 grado 4.
4. 3 enfermas presentan alteraciones urológicas, 2 grado 1 y 1 grado 4.
5. 1 paciente tiene secuelas cutáneas grado 1.

5. DISCUSIÓN

Al iniciar la discusión de este análisis retrospectivo con 114 enfermas con carcinoma de cérvix tratadas con cirugía y radioterapia complementaria se plantean los siguientes problemas:

- En la literatura existen multitud de trabajos sobre tumores de cuello uterino; sin embargo, cuando se evalúa el Ca cervical en estadios precoces de la enfermedad tratado con cirugía e irradiación postoperatoria el número se reduce de forma importante, y si a la vez se intenta comparar con estudios randomizados entonces el descenso es mucho más considerable.
- En algunas publicaciones los resultados parecen venir dados sólo para el tratamiento quirúrgico a pesar de haber un subgrupo de pacientes de alto riesgo que reciben radioterapia adyuvante (72, 117, 118, 176).
- En otras ocasiones los artículos refieren una supervivencia global o libre de enfermedad más elevada cuando se emplea cirugía como única terapia que cuando se combina con irradiación complementaria. En estos casos se debe diferenciar a las mujeres que reciben ambos tratamientos ya que suelen tener factores de mayor riesgo para la recurrencia (119, 128, 175, 177, 178).
- En este trabajo se describen dos tipos de cirugía, una la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica (n=92) y otro la histerectomía total sin disección ganglionar (n=22). Cuando se realiza el análisis uni y multivariante no se observan diferencias significativas entre los dos

tratamientos (ni en la supervivencia causa específica ni en el intervalo libre de enfermedad).

Atkovar y cols (186) en su estudio con 126 enfermas tampoco observan diferencias estadísticamente significativas entre ambas terapias.

En otras publicaciones (179, 180, 181) se refleja un pronóstico similar entre las pacientes sometidas a cirugía inadecuada con posterior radioterapia y aquellas a las que se les realiza de inicio una cirugía radical.

Por lo tanto, y en base a lo anteriormente expuesto los resultados de este análisis se valoran conjuntamente.

A continuación se van a examinar y comparar los distintos apartados de este trabajo con los de otros autores intentando salvar las dificultades planteadas.

5.1. SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA.

La probabilidad de supervivencia a 5 años en este estudio es 79.6%. Ésta es semejante a la reflejada en otras series de cirugía y radioterapia postoperatoria con pequeñas variaciones si se considera la supervivencia causa específica como tal o bien la actuarial, o si se considera la supervivencia global o la actuarial (175, 178, 184, 185, 186, 187).

Monk y cols (188) publican una supervivencia estimada a 5 años del 67%. Esto puede deberse al elevado número de pacientes con ganglios positivos que existe en su trabajo (56 / 95 ptes).

5.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 5 años en este análisis retrospectivo es 77.4%. Este dato es similar al de otros autores (178, 184, 186, 187, 188, 189).

5.3. FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA.

5.3.1. Localización tumoral.

La localización tumoral (endo o exocervical) no parece tener impacto en la supervivencia en este estudio ($p=0.4$).

5.3.2. Histología.

En este trabajo el diferente tipo histológico (Ca de células escamosas y / o adenocarcinoma – adenoescamoso) no parece tener repercusión en la supervivencia.

Cuando se examina la literatura se encuentran resultados variables. Algunos autores obtienen datos equiparables al de este estudio (178, 179, 181, 186). Otros aprecian un peor pronóstico para el adenocarcinoma y adenoescamoso en el análisis univariante; sin embargo, este hallazgo no se mantiene en el análisis multivariable (185, 187).

Monk y cols (188) analizan 95 enfermas tratadas con cirugía radical y radioterapia complementaria por carcinoma de cérvix estadio IB – IIA-B y observan que el tipo histológico del tumor es un factor pronóstico independiente para la supervivencia ($p=0.01$). Hay que señalar que en su trabajo incluyen 5 enfermas con Ca de célula pequeña cuya historia natural es muy diferente al comportamiento del Ca de células escamosas (34, 35, 36).

González y cols (190) analizan 132 pacientes (43 con ganglios negativos y 89 con ganglios positivos) con cáncer de cérvix estadio IB – IIA-B tratadas igualmente con cirugía radical e irradiación postoperatoria y encuentra que el adenocarcinoma es un indicador pronóstico independiente ($p=0.000$). Sin embargo este resultado cambia cuando estudian esta variable separando, en dos grupos, a las pacientes con ganglios positivos de las pacientes con ganglios negativos. Así cuando realizan el análisis unifactorial detectan diferencias significativas en el grupo de enfermas con metástasis ganglionares y no observan dichas diferencias en el grupo sin afectación ganglionar.

El hecho anterior podría explicar en parte que en este trabajo la histología no sea factor pronóstico ya que aquí el número de pacientes con ganglios negativos es más elevado (62 pacientes frente a 30).

Samlal y cols (191) con una serie de 68 pacientes estadio IIA-B y ganglios positivos publican una peor supervivencia (análisis multivariante) para los adenocarcinomas.

5.3.3. Grado de diferenciación histológico.

Al igual que ocurre en el apartado anterior, en este punto tampoco se observan diferencias significativas entre los distintos grados de diferenciación celular.

Este dato no contradice a las publicaciones existentes ya que en ellas se pueden observar resultados diversos (187, 188, 190).

5.3.4. Tamaño tumoral.

Con respecto a esta variable, se observa que las pacientes con tumores mayores de 4 cm tienen una supervivencia a 5 años menor que aquellas con neoplasias de un tamaño inferior; 86.4% versus 68.4%, respectivamente ($p=0.02$).

Esta diferencia se mantiene también en el análisis multivariante encontrándose así un riesgo relativo para la sobrevida de 8.9 en los tumores mayores de 4 cm.

Se debe señalar que el tamaño valorado aquí es el tamaño patológico, dato que conlleva una diferencia con la mayoría de las publicaciones en las que generalmente se analiza el tamaño clínico. Esta

matización no parece establecer variaciones importantes en el pronóstico de las enfermas.

Tsai y cols (185) en su trabajo con 222 pacientes con cáncer de cérvix en estadio IB – IIA-B tratadas con cirugía radical e irradiación postoperatoria obtienen resultados similares al de este análisis (supervivencia a 5 años del 67% para las enfermas con tumores mayores de 4 cm y del 88% para las enfermas con tumores menores o iguales a 4 cm). Ellos describen un peor pronóstico (estadísticamente significativo, $p=0.0003$) para las mujeres con neoplasias mayores de 4 cm, tanto en el análisis uni como multifactorial.

Samlal y cols (191) revisan 68 enfermas con carcinoma de cuello uterino estadio IB – IIA-B con ganglios positivos y no hallan ninguna diferencia entre los tumores mayores de 4 cm y los menores de ese tamaño. Ellos no hacen ninguna alusión al porqué de ese resultado.

Monk y cols (188) analizan 95 enfermas con tumores cervicales estadio IB – IIA-B de las cuales 56 tienen ganglios positivos. Ellos no observan diferencias significativas en la supervivencia global entre las pacientes con cánceres mayores de 3 cm o menores de dicho tamaño.

5.3.5. Estado de los bordes quirúrgicos.

El estado de los márgenes de resección parece tener una importante influencia en la supervivencia cáncer específica. Cuando los bordes están libres de tumor o están afectados microscópicamente la supervivencia es similar; 86.3% y 84.2%, respectivamente. Sin embargo

cuando la afectación es macroscópica la supervivencia disminuye de forma significativa ($p=0.0009$), siendo ésta 47.1%. Este resultado se mantiene al realizar el análisis multivariable lo que se traduce en que la afectación macroscópica del borde quirúrgico es un factor pronóstico negativo para la supervivencia con un riesgo relativo de 22.4.

Estos hallazgos son compatibles con los publicados por algunos autores (175, 181). Por otra parte, Tsai y cols (185) no observan diferencias significativas en la supervivencia cuando analizan esta variable. Aunque con respecto a este hecho se debe señalar que ellos sólo separan los bordes libres de los afectos, sin especificar si dicha infiltración es macro o microscópica.

5.3.6. Infiltración del estroma cervical.

La infiltración en el estroma cervical mayor de 10 mm parece influir negativamente en la supervivencia cuando se analiza esta variable por separado ($p=0.008$). Sin embargo, cuando se valora de forma conjunta con el resto de los parámetros patológicos pierde esa significación estadística.

En la literatura hay pocas series que evalúen la repercusión de la infiltración de la pared del cérvix en la supervivencia global – causa específica en enfermas tratadas con cirugía e irradiación postoperatoria.

Snijders – Keilholz y cols (175) en su trabajo con 233 mujeres con Ca cervical estadio I – IIA, tratadas con cirugía radical y posterior radioterapia en 77 de ellas, describen como factor pronóstico

independiente para la supervivencia global la penetración en el estroma mayor de 15 mm.

Por otra parte, Samlal y cols (191) analizan 68 casos de cáncer de cérvix estadio IB – IIA-B de la FIGO con ganglios positivos tratados también con cirugía radical y radioterapia adyuvante. Ellos describen una disminución de la supervivencia causa específica en el análisis univariante cuando la invasión del tumor en profundidad es igual o mayor a dos tercios del espesor de la pared cervical. Sin embargo esta asociación no se confirma en el análisis multifactorial. Ellos además de estudiar la infiltración como fracciones de penetración estudian la invasión en mm desde la membrana basal, y en este supuesto no observan diferencias significativas entre la invasión menor o mayor a 10 mm. El porqué de esta diferencia no es explicado en el trabajo.

5.3.7. Permeación linfovascular.

La permeación linfovascular no es un factor pronóstico significativo en este estudio.

Este hallazgo es comparable a algunas series publicadas (185, 188). Por el contrario, González y cols (190) en el análisis multivariable si que observan un pronóstico significativamente peor para aquellas mujeres con tumores con permeación vascular. Por otra parte también señalan que en el análisis univariante la permeación linfovascular no tiene repercusión en la supervivencia en pacientes con ganglios negativos y si aparece con significado pronóstico en aquellas enfermas con ganglios positivos.

5.3.8. Infiltración parametrial.

La infiltración de los parametrios no condiciona una peor supervivencia en esta serie. Sin embargo al revisar la literatura se encuentra la afectación tumoral del parametrio como factor de mal pronóstico independiente (185,188, 190).

González y cols (190) también observan que cuando dicha infiltración ocurre en pacientes diagnosticadas de Ca cervical con ganglios negativos no tiene repercusión significativa en la supervivencia. Por el contrario, cuando esta variable se analiza en mujeres con diseminación ganglionar si que representa un factor de mal pronóstico con significación estadística.

Samlal y cols (191) en su estudio con 68 mujeres con cáncer de cérvix estadio IB – IIA-B y ganglios positivos tratadas con histerectomía radical, linfadenectomía pélvica y radioterapia postoperatoria describen como factor de riesgo independiente la infiltración del parametrio.

Quizás el hecho anterior pueda ser la explicación al resultado obtenido en este trabajo ya que un gran número de pacientes tienen ganglios negativos (62 / 92 pacientes).

5.3.9. Extensión tumoral al cuerpo uterino.

Cuando se analiza la extensión tumoral al cuerpo uterino se aprecia que no hay diferencias entre la presencia o ausencia de dicha extensión.

Yeh y cols (187) observan en el análisis univariable una peor supervivencia cuando existe propagación de la neoplasia al cuerpo uterino; sin embargo, pierde la significación al realizar el análisis multivariante.

González y cols (190) tampoco encuentran un peor pronóstico para la extensión del tumor al cuerpo uterino aunque se debe señalar que cuando valoran esta variable de forma separada en el grupo de pacientes con metástasis ganglionares si que hallan significación estadística en el análisis unifactorial.

5.3.10. Estado ganglionar.

La presencia de diseminación ganglionar ensombrece el pronóstico de forma significativa ($p=0.009$) permaneciendo como variable independiente en el análisis multivariante con un riesgo relativo de 2.8.

Este hallazgo es comparable con la mayoría de los estudios que aparecen en la literatura (175, 185, 187, 190)

Monk y cols (188) no encuentran significación estadística entre la presencia o ausencia de metástasis ganglionares al realizar el estudio multifactorial (no explican este resultado).

5.4. FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

5.4.1. Localización tumoral.

La localización tumoral endo o exocervical de la neoplasia no parece influenciar la supervivencia libre de enfermedad.

5.4.2. Histología.

En este trabajo el diferente tipo histológico no parece conllevar diferencias significativas en el intervalo libre de enfermedad.

Este resultado es similar al obtenido por otros autores (74, 128, 175, 176, 177, 186, 187).

Por otra parte; Lin y cols (189), en el análisis univariante observan una supervivencia libre de enfermedad significativamente peor para las pacientes con adenocarcinoma de cérvix. Sin embargo este resultado no es reproducido en el análisis multivariante.

5.4.3. Grado de diferenciación celular.

Al igual que ocurre con la histología, el diferente grado histológico no parece repercutir en el intervalo libre de enfermedad.

Las publicaciones existentes son discrepantes en este punto. Así se pueden encontrar estudios en los que no se aprecian diferencias

significativas entre los tres grados de diferenciación celular (176, 189) y estudios en los que se observa una mayor recurrencia para las enfermas con grado 3 histológico (186, 187).

5.4.4. Tamaño tumoral.

En este estudio el tumor bulky es un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad y lleva asociado un riesgo relativo de 5.8.

Lin y cols (189) analizan 187 mujeres con Ca cervical estadios IB – IIB tratadas con histerectomía radical, disección ganglionar pélvica e irradiación pélvica postoperatoria. Ellos describen también que el tamaño tumoral mayor o igual a 4 cm es un factor de riesgo independiente para la recurrencia.

Por otra parte hay autores que sólo obtienen significación estadística en el análisis univariante (128, 175, 176).

5.4.5. Estado de los bordes quirúrgicos.

En este análisis los bordes de resección macroscópicamente afectados tienen una repercusión negativa en el intervalo libre de enfermedad resultando como variable independiente pronóstica. Los bordes quirúrgicos microscópicamente infiltrados tienen una supervivencia libre de enfermedad semejante a la de los bordes libres; probablemente esto se debe a que dichos márgenes microscópicamente positivos son fácilmente esterilizables con radioterapia adyuvante.

Atkovar y cols (186) también describen la positividad de los bordes de resección como variable independiente. En su publicación no se diferencia entre los bordes microscópica o macroscópicamente afectos. Por otra parte Sevin y cols (176) observan un resultado similar.

Soisson y cols (128) no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia de tumor en el margen quirúrgico. En su trabajo no se especifica si los bordes positivos están macro o microscópicamente infiltrados.

Schorge y cols (177) tampoco observa diferencias entre bordes libres o infiltrados. En su estudio hay que señalar que de las 171 pacientes con cáncer de cérvix sólo en 8 mujeres los márgenes son positivos.

5.4.6. Infiltración de la pared cervical.

Al analizar la infiltración en el estroma cervical de forma univariable se aprecian diferencias significativas ($p=0.05$) entre la penetración mayor de 10 mm y la penetración menor o igual a 10 mm. Sin embargo, en el análisis multivariante dicha infiltración mayor de 10 mm no se mantiene como factor pronóstico independiente.

En la literatura se pueden encontrar resultados variables. Algunas publicaciones describen resultados similares a los obtenidos en este trabajo (186, 189), en otras la penetración en profundidad en el estroma si que persiste como factor de riesgo independiente (72, 175, 176) y

también hay alguna que no encuentra diferencias estadísticamente significativas (177).

5.4.7. Permeación linfovascular.

Al examinar la influencia de la permeación linfovascular en la supervivencia libre de enfermedad no se observan diferencias significativas.

La invasión linfovascular es una variable no descrita en la mayoría de los trabajos publicados. Quizás este hecho se deba a que gran parte de los estudios de cirugía radical y radioterapia adyuvante son retrospectivos y no hay posibilidad de contar con ese dato.

Los autores que analizan este parámetro lo muestran como factor pronóstico independiente (189).

La diferencia aparente que existe entre el trabajo anterior y éste que se está analizando; es que, en éste último, sólo un pequeño número de pacientes presentan invasión linfovascular (28 / 114).

5.4.8. Infiltración parametrial.

La presencia de tumor en el parametrio no parece tener repercusión sobre la recurrencia.

Este resultado se asemeja al de otros autores (188).

Snijders – Keilholz y cols (175) describen diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante entre la presencia o ausencia de infiltración tumoral del parametrio. Sin embargo, este hallazgo no se mantiene en el análisis multifactorial.

5.4.9. Extensión tumoral al cuerpo uterino.

La extensión de la neoplasia al cuerpo uterino no parece influir en la supervivencia libre de enfermedad en este trabajo.

Este resultado es comparable al de otros estudios (187).

5.4.10. Estado ganglionar.

La presencia de diseminación ganglionar pélvica conlleva una disminución en la supervivencia libre de enfermedad. Esta disminución es estadísticamente significativa siendo la existencia de ganglios positivos un factor pronóstico independiente con un riesgo relativo asociado de 3.6.

En la literatura la mayoría de los estudios coinciden con el resultado anterior (175, 176, 187, 189).

Atkovar y cols (186) en su serie describen una supervivencia libre de enfermedad del 82.5 % y del 36.5 % a 5 años para ganglios negativos y ganglios positivos respectivamente. Esta diferencia tiene significación estadística en el análisis univariable; sin embargo, no la tiene en el

multivariable ($p=0.07$). Ellos explican este resultado como probablemente debido al pequeño número de pacientes.

5.5 MORBILIDAD.

En esta serie de pacientes el 60.5% no presentan toxicidad a largo plazo. Del 39.5% de las enfermas en las que se observan efectos secundarios sólo el 11.4% presentan toxicidad mayor (grados 3, 4, 5).

Este resultado es comparable con el trabajo de Yeh y cols (187) en el que se describe un 10% de complicaciones grado 3 ó mayores.

Bloss y cols (119) encuentran un 14.2% de complicaciones mayores cuando se practica tratamiento combinado con cirugía radical e irradiación adyuvante y sin embargo encuentran un 2.4% de complicaciones mayores cuando se realiza solamente el tratamiento quirúrgico.

Soisson y cols (128) observan un 5.5% de toxicidad mayor cuando se administra tratamiento combinado de cirugía y radioterapia postoperatoria.

Sedlis y cols (124) en su estudio randomizado de radioterapia pélvica frente a no tratamiento en pacientes seleccionadas con estadio IB de Ca de cérvix después de histerectomía radical y linfadenectomía pélvica, describen un 6 % de efectos adversos grado 3 y 4 para el grupo

de irradiación complementaria frente a un 2.1% para el grupo de cirugía exclusiva.

Cuando se evalúa la morbilidad por localizaciones se observa que la toxicidad mayor intestinal representa un 8%, los problemas urológicos suponen un 0.9% y las complicaciones genitales aportan un 1.8% de efectos adversos.

Fiorica y cols (192) describen un 10% de complicaciones mayores gastrointestinales. En su trabajo no se describe toxicidad mayor genitourinaria.

6.CONCLUSIONES

1. Las variables anatomopatológicas identificadas como factores de riesgo independientes para la supervivencia causa específica, en pacientes con estadios precoces de cáncer de cérvix tratadas con cirugía e irradiación postoperatoria, son:

- el borde quirúrgico de resección infiltrado macroscópicamente (RR 22.4)
- el tamaño tumoral mayor de 4 cm (RR 8.9)
- la diseminación del tumor a ganglios linfáticos pélvicos (RR 2.8)

2. Las características anatomopatológicas identificadas como factores con pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad, en el mismo grupo de pacientes, son:

- el borde quirúrgico de resección infiltrado macroscópicamente (RR 13.1)
- el tamaño tumoral mayor de 4 cm (RR 5.8)
- la diseminación tumoral a ganglios pélvicos (RR 3.6)

3. La morbilidad mayor (grados 3, 4 y 5 de la RTOG) derivada del tratamiento combinado de cirugía e irradiación se estima en el 11.4% de las enfermas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society, 1997. In: Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology, 3th ed. Philadelphia. Lippincott – Raven, 1997.
2. Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E. Patterns of cancer in five continents. Lyons: International agency for research on cancer, 1990.
3. Skegg DCG, Corwin PA, Paul C. Importance of the male factor in cancer of the cervix. Lancet 1982; II: 585.
4. Joneja MG, Coulson DB. Histopathology and cytogenetics of tumors induced by application of 7 – 12 – dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) in mouse cervix. Eur J Cancer 1973; 9: 367.
5. Parazzini F, La Vecchia C. Epidemiology of adenocarcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1990; 39: 40.
6. Dallenbach – Hellweg G. On the origin and histological structure of adenocarcinoma of the endocervix in women under 50 years of age. Pathol Res Pract 1984; 179: 38.
7. Matsukura T, Sugase M. Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus types in specific clinicopathologic lesions. Int J Cancer 1995; 61: 13.
8. Bosch Fx, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence pf papillomavirus in cervical cancer: wordwide perspective. International biological

study on cervical cancer (IBSCC) study group. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 796.

9. Lorincz AL, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 328.
10. Barnes W, Delgado G, Kurman RJ, et al. Possible prognostic significance of human papillomavirus type in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 267.
11. Walker J, Bloss JD, Liao SV, et al. Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 781.
12. Maiman M, Fruchter RG, Guy L, et al. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 402.
13. Castello G, Esposito E, Stellato G, et al. Immunological abnormalities in patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 61.
14. Schäfer A, Fiedmann W, Mielke M, et al. The increased frequency of cervical dysplasia – neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 593.

15. Reagan JW, Wentz WB. Genesis of carcinoma the uterine cervix. Clin Obstet Gynecol 1967; 10: 883.
16. Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994.
17. Hoskins WJ, Hacker NF. Principles and practice of gynecologic oncology. Philadelphia : JB Lippincott; 1992.
18. Miller AB. Control of carcinoma of the cervix by exfoliative cytology screening. In : Coppleson M, ed. Gynecologic Oncology: fundamental principles and clinical practice. Edinburgh. Churchill Livingstone 1981; 381.
19. Syrjanen KV, Kataja V, Vyliskoski M, et al. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. Obstet Gynecol 1992; 79: 675.
20. Richart RM, Barron BA. A follow – up study of patients with cervical dysplasia. Am J Obstet Gynecol 1969; 105: 386.
21. Christopherson WM, Parker JE. Microinvasive carcinoma of the cervix uterine: A clinical – pathological study. Cancer 1964; 17: 1123.

22. Bohm JW, Krupp PJ, Lee F, et al. Lymph node metastases in microinvasive epidermoid cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 65.
23. Creasman WT. New gynecologic cancer staging (editorial). *Gynecol Oncol* 1995; 58: 319.
24. Ruch RM, Pitcock JA, Ruch WAJ. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 87.
25. Mitani Y, Yukinari S, Jimi S, et al. Carcinomatous infiltration into the uterine body in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89: 984.
26. Perez CA, Camel HM, Askin F, et al. Endometrial extension of carcinoma the uterine cervix: A prognostic factor that may modify staging. *Cancer* 1981; 48: 170.
27. Landoni F, Boccidone L, Perego P, et al. Cancer of the cervix, FIGO stages IB and IIA: Patterns of local growth and paracervical extension. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 329.
28. Plentl AA, Friedman EA. Lymphatics of the cervix uterine. *Lymphatic system of female genitalia*. Philadelphia: WB Saunders 1971: 75.

29. Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, et al. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 206.
30. Carlson V, Delclos L, Fletcher GH. Distant metastases in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiology* 1967; 88: 961.
31. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/ vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer - Verlag, 1994.
32. Jaworski RD, Pacey NF, Greemberg ML, et al. The histologic diagnosis of adenocarcinoma in situ and related lesions of the cervix uteri: adeno-carcinoma in situ . *Cancer* 1988; 61: 1171.
33. Wentz WB, Reagan JW. Survival in cervical cancer with respect to cell type. *Cancer* 1959; 52: 384
34. Miller B, Dockter M, El Torkey M, et al. Small cell carcinoma of the cervix: a clinical and flow – cytometric study. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 27.
35. Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, et al. Surgically treated early – stage neuroendocrine small cell carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 10.

36. Morris M, Gershenson DM, Eifel PJ, et al. Treatment of small carcinoma of the cervix with cisplatin, doxorubicin and etoposide. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 62.
37. Kraus FT and Perez – Mesa C. Verrucous carcinoma. Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx, and genitalia. *Cancer* 1966; 19: 26.
38. Young RM and Scully RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinico – pathologic analysis of 13 cases. *Cancer* 1989; 63: 1773.
39. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer principles and practice of oncology*. 5th Ed. Lippincott – Raven 1997; 1: 1433.
40. Perez CA, Brady LW. *Principles and practice of radiation oncology*. 3rd Ed. Lippincott – Raven. 1998; pp: 1733.
41. Koss LG. Cervical (Pap) smear: new directions. *Cancer* 1993; 71: 406.
42. National Institutes of Health Consensus. Conference on cervical cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1996; 21: ix.
43. Dolan TE, Boyce J, Rosen Y, et al. Cytology, colposcopy and directed biopsy: what are the limitations? *Gynecol Oncol* 1975; 3: 314.

44. Nelson JH, Averette HE, Richart RM. Detection, diagnostic, evaluation and treatment of dysplasia and early carcinoma of cervix. *Cancer J Clin* 1975; 25: 134.
45. Benedet JL, Anderson GH, Boys DA. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 557.
46. De Muylder X, Belanger R, Vanclair R, et al. Value of lymphography in stage IB cancer of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1984; 148: 610.
47. Camilien L, Gordon D, Fruchter RG, et al. Predictive value of computerized tomography in the presurgical evaluation of primary carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 209.
48. Heller PB, Malfetano JH, Bundy BN, et al. Clinical – pathologic study of stage IIB, III and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 425.
49. Hawnaur JM, Johnson RJ, Buckley CH, et al. Staging volume estimation and assessment of nodal status in carcinoma of the cervix: comparasion of magnetic resonance imaging with surgical findings. *Clin Radiol* 1994; 49: 443.

50. Sironi S, De Cobelli F, Scarfone G, et al. Carcinoma of the cervix: value of plain and gadolinium – enhanced MR imaging in assessing degree of invasiveness. *Radiology* 1993; 188: 797.
51. Ebner F, Kressel HY, Mintz MC, et al. Tumor recurrence versus fibrosis in the female pelvis: differentiation with MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1980; 166: 333.
52. Lien HH, Blomlie V, Iversen T, et al. Clinical stage I carcinoma of the cervix: value of MR imaging in determining invasion into the parametrium. *Acta Radiol* 1993; 34: 130.
53. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, et al. Atlas TNM, 4ª edición, 1997.
54. Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 250.
55. Potish RA, Downey GO, Adcock LL, et al. The role of surgical debulking in cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 979.
56. Manetta A, Podczaski ES, Larson JE, et al. Scalene lymph node biopsy in the preoperative evaluation of patients with recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 332.

57. Vasilev SA, Schlaerth JB. Scalene lymph node sampling in cervical carcinoma: a reappraisal. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 120.
58. Berkowitz RS, Ehrmann RL, Lavizzo – Mourey R, et al. Invasive cervical carcinoma in young women. *Gynecol Oncol* 1979; 8: 311.
59. Prempre T, Patanaphan V, Sewchand W, et al. The influence of patients' age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1983; 51: 1764.
60. Dattoli MJ, Gretz III HF, Beller U, et al. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 41.
61. Zanino RJ, Ward S, Delgado G, et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1992; 69: 1750.
62. Terada KY, Morley GW, Roberts JA. Stage I carcinoma of the cervix with lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 389.
63. Werner – Wasik M, Schmid CH, Bornstein, et al. Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 34.

64. Fuller AF, Elliot N, Kosloff C, et al. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 34.
65. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69: 2796.
66. Delgado G, Bundy BN, Zanino R, et al. 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.
67. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 9.
68. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 314.
69. McLellan R, Dillon MB, Woodruff JD, et al. Long – term follow – up of stage I cervical adenocarcinoma treated by radical surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 253.

70. Finan MA, De Cesare S, Fiorica JV, et al. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix. Does new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol* 1996; 62: 139.
71. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph – vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 220.
72. Samlal RA, Van Der Velden J, Ten kate FJ, et al. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer* 1997; 80: 1234.
73. Miller BE, Flax SD, Arheart K, Photopulos G. The presentation of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1993; 72: 1281.
74. Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, et al. Adenocarcinoma the uterine cervix: lack of evidence for a poor prognosis. *Radiother Oncol* 1988; 12: 289.
75. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as a independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 38.
76. Bethwaite P, Yeong ML, Holloway L, et al. The prognosis of adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 745.

77. Ferry JA, Scully RE. "Adenoid cystic" carcinoma and adenoid basal cell carcinoma of the uterine cervix: a study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 134.
78. Benda JA. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Semin Oncol* 1994; 21: 3.
79. Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, et al. Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors < 4 cm in diameter. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 199.
80. Matthews CM, Burke TW, Tornos C, et al. Stage I cervical adenocarcinoma prognostic evaluation of surgically treated patients. *Gynecol Oncol* 1993, 49: 19.
81. Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer: a 25 year prospective experience with the Miami technique. *Cancer* 1993; 71: 1422.
82. Alvarez RD, Pother ME, Soong SJ, et al. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 108.
83. Inoue T and Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB. *Cancer* 1990; 65: 1923.

84. Girardi F, Haas J. the importance of the histologic processing of pelvic lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 12.
85. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69: 181.
86. Berman ML, Keys H, Creasman W, et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1984; 19: 8.
87. Ballon SC, Berman ML, Lagasse LD, et al. Survival after extraperitoneal pelvic and paraaortic lymphadenectomy and radiation therapy in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 90.
88. Podczaski E, Stryker JA, Kaminski P, et al. Extended – field radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1990; 66: 251.
89. Cunningham MJ, Dunton CJ, Corn B, et al. Extended – field radiation therapy in early stage cervical carcinoma: survival and complications. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 51.
90. Noguchi H, Shiozawa I, Kitahara T, et al. Uterine body invasion of carcinoma of the uterine cervix as seen from surgical specimens. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 173.

91. Toita T, Nakano M, Higashi M, et al. Prognostic value of cervical size and pelvic lymph node status assessed by computed tomography for patients with uterine cervical cancer treated by radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 843.
92. Busch R. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2047.
93. Girinski T, Pejovic – Lenfant MH, Bourhis J, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 37.
94. Stehman FB, Bundy BN, Disaia PJ, et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy I. A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67: 2776.
95. Bolli JN, Doering DL, Bosscher JR, et al. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 169.
96. Ngan HYS, Cheng GTS, Cheng D, et al. Post – treatment serial serum squamous cell carcinoma antigen (SCC) in the monitoring of squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 115.

97. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HWA, et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early – stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 111.
98. Kihana T, Tsuda H, Teshima S, et al. Prognostic significance of the overexpression of c – erb B – 2 protein in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1994; 73: 148.
99. Oka K, Nakano T, Arai. C-erb B-2 oncoprotein expression is associated with poor prognosis in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1994; 73: 664.
100. Wiggins DL, Granai CO, Steinhoff MM and Calabresi P. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 353.
101. Konski A, Domenico D, Irving D, et al. Flow cytometric DNA content analysis of paraffin – embedded tissue derived from cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 839.
102. Kristensen GB, Kaern J, Abeler VM, et al. No prognostic impact of flow – cytometric measured DNA ploidy and S – phase fraction in cancer of the uterine cervix: a prospective study of 465 patients. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 79.

103. Ikenberg H, Sauerbrei W, Schottmüller U, et al. Human papillomavirus DNA in cervical carcinoma: correlation with clinical data and influence on prognosis. *Int J Cancer* 1994; 59: 322.
104. Creasman WT, Rutledge FN. Carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1972; 3: 373.
105. Kolstad P, Klem V. Long – term follow – up of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1976; 48,125.
106. Boyce J, Fructer R, Nicastrì A, et al. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1981; 12: 154.
107. Kolstad P. Follow up study of 232 patients with stage IA1 and 411 patients IA2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol* 1989; 33: 265.
108. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix uterine (International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IA). *Cancer* 1991; 67: 1037.
109. Morris M, Mitchell MF, Silva EG, et al. Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 193.
110. Luesley DM, McCrum A, Terry PB, et al. Complications of cone biopsy related to dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 158.

111. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 70: 2121.
112. Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DM, et al. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 307.
113. Grygsby PW and Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 375.
114. Hopkins MP, Morley GW. Squamous cell cancer of the cervix: prognostic factors related to survival. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1: 173.
115. Morley GW, Sesky JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 785.
116. Hopkins MP, Morley GW. Radical hysterectomy versus radiation therapy for stage IB squamous cell cancer of the cervix. *Cancer* 1991; 68: 272.
117. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB – IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535.

118. Alvarez RD, Gelder MS, Gore H, et al. Radical hysterectomy in the treatment of patients with bulky early stage carcinoma of the cervix uteri. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 539.
119. Bloss JD, Berman ML, Mukherjee J, et al. Bulky stage IB cervical carcinoma managed by primary radical hysterectomy followed by tailored radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 21.
120. Orr JW, Shingleton HM, Hatch KD, et al. Correlation of perioperative morbidity and conization to radical hysterectomy interval. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 726.
121. Hatch KD, Parham G, Shingleton HM, et al. Ureteral stricture and fistulae following radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1984; 19:17.
122. Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB o IIA – B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 205.
123. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, et al. Value of adjuvant whole – pelvis irradiation after Wertheim – hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched – control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 258.
124. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. 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.

125. Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al. Analysis of factors contributing to treatment failures in stages IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 550.
126. Stock RG, Chen ASJ, Flickinger JC, et al. Node – positive cervical cancer: impact of pelvic irradiation and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 31.
127. Larson DM, Stringer CA, Copeland LJ, et al. Stage IB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Role of adjuvant radiotherapy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 378.
128. Soisson AP, Soper JT, Clarke – Pearson DL, et al. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 390.
129. Morrow CP. Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage IB squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? *Gynecol Oncol* 1980; 10: 105.
130. Russell AH. Ed. Adjuvant postoperative radiation: what size target? *Gynecol Oncol* 1995; 58: 1.

131. Inoue T and Morita K. Long – term observation of patients treated by postoperative extended – field irradiation for nodal metastases from cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 4.
132. Montz FJ, Holschneider CH, Solh, et al. Small bowel obstruction following radical hysterectomy: risk factors, incidence and operative findings. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 114.
133. Bandy LC, Clarke – Pearson DL, Soper JT, et al. Long – term effects on bladder function following radical hysterectomy with and without postoperative radiation. *Gynecol Oncol* 1987; 26: 160.
134. Durrance FY, Fletcher GH, Rutledge FN. Analysis of central recurrent disease in stages I and II squamous cell carcinomas of the cervix on intact uterus. *Am J Roentgenol* 1969; 106: 831.
135. Thoms WW, Eifel PJ, Smith TL, et al. Bulky endocervical carcinoma: A 23 – year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 491.
136. Eifel PJ, Morris M. Irradiation alone or combined with surgery in carcinoma of the cervix: when will we Know the answer? (Editorial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1007.
137. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, et al. 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* 1997; 67: 61.

138. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G.H. Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 605.
139. Eifel PJ, Thames HD. Has the influence of treatment duration on local control of carcinoma of the cervix been defined? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1527.
140. Fyles A, Keane TJ, Barton M, et al. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992; 25: 273.
141. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1301.
142. Perez CA, Grigsby PW, Castro – Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. 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.
143. Rotman M, Choi K, Guze C, et al. Prophylactic irradiation of the paraaortic lymph node chain in stage IIB and bulky stage IB carcinoma of the cervix, initial treatment results of RTOG 7920. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 513.

144. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, et al. Is prophylactic paraaortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol* 1988; 11: 101.
145. Haie – Meder C, Kramar A, Lambin P, et al. Analysis of complications in a prospective randomized trial comparing two brachytherapy low doses rates in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 953.
146. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswald MJ. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1289.
147. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 307.
148. Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9: 970.
149. Tattersal MHN, Lorvidhaya V, Vootiprux V, et al. Randomized trial of epirubicin an cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 444.

150. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154.
151. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin – based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144.
152. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para – aortic radiation for high – risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137.
153. Thomas GM. Editorial. Improved treatment for cervical cancer. Concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1198.
154. Lanciano R. Radiotherapy for treatment of locally recurrent cervical cancer. *Natl Cancer Inst* 1996; 21: 113.
155. Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, et al. Long – term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 193.
156. Rutledge S, Carey MS, Prichard H, et al. Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? *Gynecol Oncol* 1994; 52: 353.

157. Coleman RL, Keeney ED, Freedman RS, et al. Radical hysterectomy after radiotherapy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after raditherapy. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 29.
158. Miller B, Morris M, Rutledge F, et al. Aborted exenterative procedures in recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 94.
159. Stanhope CR, Webb MJ, Podratz KC. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 897.
160. Höckel M, Baubmann E, Mitze M, Knapstein PG. Are pelvic side – wall recurrences of cervical cancer biologically different from central relapses? *Cancer* 1994; 74: 648.
161. Mahé MA, Gérard JP, Dubois JB, et al. Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French Intraoperative Group on 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 21.
162. Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS, et al. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 1027.
163. Andras EJ, Fletcher G, Rutledge F. Radiotherapy of carcinoma of the cervix following hysterectomy simple. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 647.

164. Roman LD, Morris M, Mitchell MF, et al. Prognostic factors for patients undergoing simple hysterectomy in the presence of invasive cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 179.
165. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxiurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB – IVA carcinoma of the cervix with negative para – aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339.
166. Barillot I, Horiot JC, Cuisenier J, et al. Carcinoma of cervical stump: a review of 213 cases. *Eur J Cancer* 1993; 29: 1231.
167. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 735.
168. Lee RB, Neglia W, Park RC. Cervical carcinoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 584.
169. Duggan B, Muderspach LI, Roman L, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 598.
170. Cliby WA, Dedson MK, Podratz KC. Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 179.

171. Morris M. Early cervical carcinoma: Are two treatments better than one? *Gynecol Oncol* 1994; 54:1.
172. Salmeán JM. Monografías en cirugía ginecológica. Histerectomía abdominal. Histerectomía radical. Barcelona 1994.
173. Peters III WA, Liu PY, Barrett R, et al. Cisplatin, 5 – Fluorouracil, plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high – risk, early – stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Report of a phase III intergroup study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 443.
174. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341.
175. Snijders – Keilholz A, Hellebrekers BWJ, Zwinderman AH, et al. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with early – stage cervical carcinoma (1984 – 1996). *Radiother Oncol* 1999; 51: 161.
176. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, et al. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996; 78: 1438.
177. Schorge JO, Molpus KL, Koelliker D, et al. Stage IB and IIA cervical cancer with negative lymph nodes: the role of adjuvant

- radiotherapy after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 31.
178. Okada M, Kigawa J, Minagawa Y, et al. Indication and efficacy of radiation therapy following radical surgery in patients with stage IB to IIB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 61.
179. Choi DH, Huh SJ, Nam KH. Radiation therapy results for patients undergoing inappropriate surgery in the presence of invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 506.
180. Hopkins MP, Peters III WA, Andersen W, Morley GW. Invasive cervical cancer treated initially by standard hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 7.
181. Cardenes H. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: a new standard of care. IV Congreso Nacional de la FESEO, A Coruña 2000, pp: 53 – 58.
182. Peters III WA, Liu PY, Barrett II RJ, et al. 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.
183. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA and IIB carcinoma of the uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 703.

184. Lai CH, Hong JH, Hsueh S, et al. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of stage IB o II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases. An analysis of 891 cases. *Cancer* 1999; 85: 1537.
185. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 328.
186. Atkovar G, Uzel O, Özsahin M, et al. Postoperative radiotherapy in carcinoma of the cervix: treatment results and prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995; 35: 198.
187. Yeh SA, Leung SW, Wang CJ, Chen HC. Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix: treatment results and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 10.
188. Monk BJ, Cha DS, Walker JL, et al. Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in the treatment of stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 4.
189. Lin HH, Cheng WF, Chan KWA, et al. Risk factors for recurrence in patients with stage IB, IIA and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 274.

190. González González D, Ketting BW, Van Bunningen B and Van Dijk JDP. 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 Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 389.
191. Samlal RAK, Van Der Velden J, Schilthuis MS, et al. Identification of high – risk groups among node – positive patients with stage IB nad IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 463.
192. Fiorica JV, Roberts WS, Greenberg H, et al. Morbidity and survival patterns in patients after radical hysterectomy and postoperative adjuvant pelvic radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 343.
193. Lai CH, Chang HC, Chang TC, et al. Prognostic factors and impacts of adjuvant therapy in early – stage cervical carcinoma with pelvic node metastases. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 390.
194. Modified from Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al. The use nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma particular reference to bronchogenic carcinoma. In : Perez CA, Wradly LW. *Principles and practice of radiation oncology*, 3th ed. Philadelphia. Lippincott – Raven, 1997.
195. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K and Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine

cervix treated with radiation: a patterns – of – care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 391.

196. Mendenhall WM, Mc Carty PJ, Morgan LS, et al. Stage IB – IIA – B carcinoma of the intact uterine cervix greater than or equal 6cm diameter: is adjuvant extrafascial hysterectomy beneficial? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:899.