


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a crown on top, a lion on the right, and a figure on horseback at the bottom. The shield is flanked by two pillars with banners that read 'PLUS' and 'ULTRA'. The outer ring of the seal contains the Latin motto 'LETTERAS ORBS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER'.

**COMPARACIÓN DE ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
MÁS HISTERECTOMÍA RADICAL EN PACIENTES CON CÁNCER
DE CÉRVIX EN ESTADIOS IIB**

JULIA ANASEIDY ALBANEZ NOGUERA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología Oncológica
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología Oncológica**

Marzo de 2017



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.195.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Julia Anaseidy Albanez Noguera

Carné Universitario No.: 200210177


Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Oncológica**, el trabajo de TESIS **COMPARACIÓN DE ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE MÁS HISTERECTOMÍA RADICAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX EN ESTADIOS IIB**

Que fue asesorado: Dr. Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila MSc.


Y revisado por: Dra. Elsa Rubidia Dubón García

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **marzo 2017**

Guatemala, 28 de febrero de 2017


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



LIGA NACIONAL CONTRA EL CANCER
INSTITUTO DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DR. BERNARDO DEL VALLE S.
6a. Avenida 6-58, Zona 11, Guatemala, C. A.
PBX: 2417-2100 DIRECCIÓN MEDICA Telefax: 2471-3136 www.ligacancerguate.com



Ciudad de Guatemala, 25 de Octubre de 2016

Doctor

Luis Alfredo Ruiz Cruz

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología Oncológica

Hospital INCAN

Presente


Respetable Dr. Ruiz:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora Julia Anaseidy Albanez Noguera (Carnet No 200210177) de la carrera de maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología Oncológica, el cual se titula **"COMPARACION DE ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE MÁS HISTERECTOMIA RADICAL EN PACIENTES CON CANCER DE CERVIX EN ESTADIOS IIB.**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Julia Anaseidy Albanez Noguera, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,




Dr. Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila MSc.
Asesor de Tesis

EL CANCER SE PUEDE PREVENIR, NO LE TEMA...¡COMBATALO!



LIGA NACIONAL CONTRA EL CÁNCER
INSTITUTO DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DR. BERNARDO DEL VALLE S.
6a. Avenida 6-58, Zona 11, Guatemala, C. A.

PBX: 2417-2100 DIRECCIÓN MEDICA Telefax: 2471-3136 www.ligacancergruete.com



Ciudad de Guatemala, 25 de Octubre de 2016

Doctor

Luis Alfredo Ruiz Cruz

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología Oncológica

Hospital INCAN

Presente

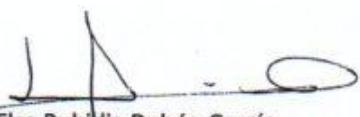
Respetable Dr. Ruiz:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora Julia Anaseidy Albanez Noguera (Carnet No 200210177) de la carrera de maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología Oncológica, el cual se titula "**COMPARACION DE ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE MÁS HISTERECTOMIA RADICAL EN PACIENTES CON CANCER DE CERVIX EN ESTADIOS IIB.**"

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Julia Anaseidy Albanez Noguera, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,




Dra. Elsa Rubidía Dubón García
Revisora de Tesis

EL CÁNCER SE PUEDE PREVENIR, NO LE TEMA... ¡COMBATALO!

INDICE

RESUMEN

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
2.1 Cáncer de cérvix	4
2.2 Incidencia y mortalidad	4
2.3 Factores de riesgo	4
2.3.1 Infección con virus papiloma humano.....	4
2.3.2 Tabaquismo.....	5
2.3.3 Comportamiento reproductivo.....	5
2.3.4 Actividad sexual.....	5
2.3.5 Otros factores.....	5
2.4 Patogenia	6
2.5 Clasificación celular	7
2.6 Diagnóstico	7
2.6.1 Síntomas.....	7
2.6.2 Citología	8
2.6.3 Exploración Física	8
2.6.4 Biopsia.....	8
2.6.5 Colposcopia.....	8
2.7 Estatificación	9
2.7.1 Definiciones TNM y FIGO.....	9
2.8 Patrones de propagación	12
2.8.1 Infiltración directa	12
2.8.2 Propagación linfática	12
2.8.3 Diseminación hematológica	12
2.9 Tratamiento.....	12
2.9.1 Estadio 0.....	13
2.9.2 Estadio IA.....	13
2.9.3 Estadio IB.....	14
2.9.4 Estadio IIA	15
2.9.5 Estadio IIB	15
2.9.6 Estadio III	15

2.9.7 Estadio IVA.....	16
2.9.8 Estadio IVB	16
2.9.9 Cáncer de cérvix recidivante	16
2.10 Factores pronóstico	17
2.11 Quimioterapia Neoadyuvante más Histerectomía Radical	17

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General.....	21
3.2 Objetivos Específicos.....	21

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio	21
4.2 Población	21
4.3 Selección y análisis de la muestra	21
4.4 Criterios de inclusión y de exclusión.....	21
4.4.1 criterios de inclusión	21
4.4.2 criterios de exclusión	22
4.5 variables	22
4.5.1 variables dependientes	22
4.5.2 variables independientes.....	22
4.6 Operacionalización de las variables	22
4.7 Instrumento de recolección de datos	23
4.8 procedimiento para recolección de información	23
4.9 aspectos éticos	24
4.10 Procedimiento de análisis de la información.....	24
4.11 Recursos.....	24
4.11.1 Talento humano	24
4.11.2 Insumos	25
4.11.3 Mobiliario	25
4.11.4 Equipo	25

V. RESULTADOS	26
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	
6.1 Discusión y Análisis de Resultados	33
6.2 Conclusiones	37
6.3 Recomendaciones	39
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
VIII. ANEXOS	
8.1 Boleta recolectora de datos	44
8.2 Boleta de autorización quirúrgica.....	45
PERMISO DEL AUTOR PARA COPIA DEL TRABAJO	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1	Esquema de Quimioterapia y Toxicidad
Tabla No. 2	Factores Estudiados y Esquemas de Tratamiento
Tabla No. 3	Factores Asociados a Respuesta de Tratamiento Neoadyuvante
Tabla No. 4	Esquema y Respuesta a Tratamiento Neoadyuvante
Tabla No. 5	Histología vs Esquema de Tratamiento
Tabla No. 6	Edad vs Esquema de Tratamiento
Tabla No. 7	Tamaño Tumoral vs Esquema de Tratamiento
Tabla No. 8	Factores Estudiados según Respuesta Patológica
Tabla No. 9	Características Histopatológicas en pacientes Histerectomizada post Quimioterapia Neoadyuvante
Tabla No. 10	Complicaciones en Pacientes Histerectomizadas

RESUMEN

Antecedentes: Mundialmente, el cáncer de cérvix (CaCu) es el segundo cáncer más frecuente en mujeres. Sin embargo, el 83% de los CaCu ocurren en países en vías de desarrollo. En Guatemala, ocupa el primer lugar en incidencia, 80% presentándose en etapas localmente avanzadas (IIB-IIIB), siendo su tratamiento a base de radioterapia. Debido a sobrepoblación de pacientes, en el INCAN, la lista de espera para iniciar Radioterapia es de casi 1,200 pacientes y 6-8 meses de espera. La literatura describe a la quimioterapia (QT) neoadyuvante seguida de cirugía radical como una opción terapéutica aceptable como tratamiento para pacientes con esta patología. Por esto que surge la necesidad de brindar otras opciones terapéuticas libres de radioterapia, que ofrezcan iguales o mejores resultados.

Metodología: Estudio comparativo descriptivo experimental en el que se incluyeron 70 pacientes con CaCu en estadios IIB entre 18 a 70 años, desde marzo de 2011 a octubre de 2015. Las pacientes recibieron 3 ciclos de QT neoadyuvante, luego de los cuales fueron evaluadas clínicamente para determinar la respuesta al tratamiento. Aquellas pacientes consideradas con respuesta mayor del 50%, fueron programadas para Histerectomía Radical. Las que respondieron menos del 50% o progresaron fueron enviadas a tratamiento con radioterapia. Los tratamientos recibidos se dividieron en 3 grupos: 1) cisplatino y 5 fluoracilo (5-FU) (75 mg/m² y 750 mg/m² por 3 días), 2) cisplatino y gemcitabina (75mg/m² y 1 gr/m²), y 3) otros esquemas. No hubo aleatorización. Se compararon los pacientes según los esquemas recibidos, y se identificaron factores asociados a mayores repuestas terapéuticas. **Resultados:** De un total de 70 pacientes, 3 abandonaron el estudio por toxicidad secundaria a QT. Veinticuatro pacientes (34.3%) presentaron respuesta favorable a tratamiento (> 50%) y 18 pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico. Los factores asociados a mejores respuestas fueron esquema con Cisplatino y 5FU (48.1 vs 25.9%), p 0.079; Edad \geq 50 años (47.6 vs 30.3%); p 0.337 y tamaño \leq 4 cm (68 vs 10.3%); p 0.001. El subtipo histológico es indiferente (35 vs 42.9%); p=0.183. A un promedio de seguimiento de 33.7 meses, solamente se documentó una recurrencia. **Conclusión:** La QT neoadyuvante es una alternativa aceptable de tratamiento para pacientes con (CaCu) Etapas IIB. El esquema que demostró mejores resultados fue Cisplatino y 5FU (48.1% vs 25.9%), sobre todo en mayores de 50 años y tumores pequeños (< 4cm), independientemente del tipo histológico.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres después del cáncer de mama a nivel mundial. La edad promedio de diagnóstico es de 48 años, aunque aproximadamente el 47% de las mujeres con carcinoma invasivo de cérvix se diagnostica antes de los 35 años. Solo el 10% de los diagnósticos se hacen en mujeres mayores de 65 años. El tipo histológico más común es el carcinoma de células escamosas, que representa el 80% de todos los carcinomas invasivos y es causado principalmente por el virus del papiloma humano.¹

El 83% de los cánceres de cérvix diagnosticados cada año ocurren en los países en vías de desarrollo, siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en estos países, y teniendo una supervivencia media tras el diagnóstico de 5 años, mientras que en los países desarrollados es de 10 años.^{1,2}

En Guatemala el cáncer de cérvix ocupa el primer lugar en incidencia en el Instituto de Cancerología, presentándose a edades de 41 a 60 años. Principalmente se detectan en etapa localmente avanzada (IIB-III B), siendo necesario para esto brindar tratamiento a base de radioterapia.³

En el Instituto de Cancerología de Guatemala actualmente se cuenta con una gran cantidad de pacientes en espera de iniciar tratamiento a base de Radioterapia (aproximadamente 1,200), y una espera de 6 a 8 meses para iniciar tratamiento. La literatura describe a la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical como una opción terapéutica aceptable como tratamiento para pacientes con esta patología. Es por esto que surge la necesidad de brindar otras opciones terapéuticas libres de radioterapia a las pacientes, que ofrezcan iguales o mejores resultados que la radioterapia.³

II. ANTECEDENTES

El cáncer de cérvix (CaCu), es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres y la segunda neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial. Es la primera causa de morbilidad oncológica en Guatemala según reporta el Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. (INCAN), para el año 2013.³

La mayoría de pacientes que asisten al INCAN acuden en etapas clínicas localmente avanzadas, siendo el tratamiento de elección para estos estadios la Teleterapia (con o sin quimioterapia) y la Braquiterapia en algunos casos.³

En el año 2011, en el INCAN, existía un retraso importante en el inicio de tratamiento con radioterapia, por la gran carga de pacientes y porque se contaba con equipo escaso y anticuado (Cobalto) para brindar radiación. Esto ocasionó que muchas de estas pacientes no recibieran su tratamiento oportunamente, llevándoles a una progresión de la enfermedad e inclusive a la muerte sin haber recibido ningún tratamiento. Por este motivo, surgió la necesidad de buscar alternativas de tratamiento libres de radioterapia para estas pacientes.

Entre las alternativas de tratamiento que existen en la literatura, se incluye la utilización de quimioterapia (QT) neoadyuvante en CaCu tempranos y en algunos localmente avanzados, ya que se ha descrito que este tipo de tumores son sensibles a la QT, presentando respuestas clínicas favorables (y hasta completas), lo cual permite posteriormente brindar tratamiento quirúrgico a este tipo de pacientes para consolidar el tratamiento local.⁴

Los principales fundamentos para la sensibilidad del CaCu a la QT neoadyuvante, que se encuentran descritos en la literatura son: 1) la quimioterapia es más efectiva teniendo irrigación vascular intacta y así provocar disminución del tamaño del tumor; 2) mayor tolerancia a la QT; 3) erradicación de metástasis subclínicas y 4) mejor control con el tratamiento local.^{2,5}

Varios estudios retrospectivos han evidenciado que pacientes con CaCu en estadios IB2 y IIA, tratadas con radioterapia, recaen en hasta un 58%. De éstas, el 42% tienen recurrencia pélvica solamente y el 28% sistémica como único sitio.^{4,6} Desde hace más de una década, estos resultados han despertado el interés por investigar el papel de la QT en un intento de

mejorar la supervivencia. En base a los resultados prometedores de estudios fase II de QT neoadyuvante seguido de cirugía, en 1998 se inició un estudio aleatorizado en el Instituto Nacional de Cancerología, México DF para comparar la modalidad de QT seguida de cirugía versus radioterapia como tratamiento estándar. Se reclutaron un total de 20 pacientes en Etapas IB2-IIA, distribuidas en 2 brazos: 10 pacientes fueron tratadas con QT Neoadyuvante y cirugía (brazo 1) y 10 pacientes se trataron con Radioterapia (brazo 2). El 90% de las pacientes del brazo 1 tuvieron respuestas globales parciales, y el 10% presentó progresión de la enfermedad. Nueve de las 10 enfermas fueron sometidas a histerectomía radical tipo III con linfadenectomía pélvica. En todas las pacientes se obtuvieron bordes quirúrgicos libres y no se observaron complicaciones quirúrgicas. Los resultados del análisis de las piezas quirúrgicas reportaron tumor residual microscópico en 3 pacientes (33%) y sólo una paciente (11%) tuvo ganglios pélvicos con metástasis. Tres pacientes se reportaron con permeación vascular y linfática, y tres mostraron una profundidad de invasión al estroma cervical mayor de dos tercios. Las pacientes con ganglios positivos o invasión estromal recibieron radioterapia postoperatoria.⁶

Del grupo de enfermas asignadas al brazo de radioterapia, todas, excepto una, completaron el tratamiento. Esta paciente no pudo recibir braquiterapia por lo que se llevó a histerectomía extrafascial. Sólo una paciente recurrió sistémicamente (hueso y pulmones) a los 12 meses. Así mismo, sólo una de las mujeres en el brazo de QT neoadyuvante recurrió sistémicamente a los seis meses (enfermedad paraaórtica y supraclavicular). Ambas pacientes recibieron QT paliativa. En lo referente a la toxicidad a QT y radioterapia, ambos grupos toleraron muy bien los tratamientos, presentando Toxicidad gastrointestinal y hematológica grado 1, para ambos grupos. Los resultados del estudio mostraron que la QT neoadyuvante es una modalidad terapéutica factible, poco tóxica y que induce respuestas en la mayoría de las pacientes.⁶

En los estudios se ha descrito que una de las ventajas potenciales de la QT neoadyuvante es la capacidad de la misma para reducir los factores pronósticos de recaída, principalmente la presencia de ganglios pélvicos infiltrados por tumor, así como márgenes de resección libres, permeación vascular y linfática, enfermedad parametrial microscópica, y la profundidad de invasión al estroma.^{5,6}

Por todo lo que se describe en la literatura y como una forma de ofrecer otras opciones terapéuticas con fines curativos, a las pacientes que acuden al INCAN, surge la necesidad de efectuar este estudio de investigación de QT neoadyuvante en pacientes con CaCu, brindando 3 ciclos a cada paciente y evaluando la respuesta clínica para determinar la factibilidad de ofrecer tratamiento quirúrgico. Esto ofrece a las pacientes opciones terapéuticas que no incluyen radioterapia, pues de lo contrario la enfermedad progresaría por encontrarse en espera para recibir el tratamiento convencional que es la radioterapia.

2.1 CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer cervicouterino (CaCu) es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente en Guatemala. Se desarrolla en población de mujeres relativamente jóvenes y aún productivas socialmente. Su detección inicia con pruebas de Papanicolaou. Al inicio, es asintomático. En estadios avanzados pueden presentar hemorragia, secreción acuosa y signos de compresión venosa, linfática, neural o ureteral.^{1,2}

En etapas tempranas puede tratarse con conización o histerectomía radical. Sin embargo, en la enfermedad avanzada, la opción primaria es radioterapia con o sin quimioterapia concomitante.^{1,2}

2.2 INCIDENCIA Y MORTALIDAD

A nivel mundial, ocupa el segundo lugar entre todos los tumores malignos en las mujeres. Las incidencias más altas se encuentran en países en vías de desarrollo, contribuyendo con 83% de casos reportados.^{1,6}

En Guatemala, según el Registro Hospitalario del INCAN, para el 2013, el total de casos atendidos fue de 1019 hombres (29%) y de 2492 mujeres (71%); siendo el principal diagnóstico del sexo femenino el CaCu, con un total de 757 pacientes, lo que equivale al 30.4% de patología del sexo femenino. Las pacientes cuentan con edades comprendidas entre los 45 a 64 años, con una media de 55.1 años. El 18.25% de las pacientes se detectaron en estadio II y el 23.39% en estadio III.³

2.3 FACTORES DE RIESGO

2.3.1 Infección con virus del papiloma humano (VPH): El VPH es el principal agente causal infeccioso. Aunque otras infecciones de transmisión sexual como el virus herpes simple 2, tienen una función causal concurrente, 99.3% de los CaCu se relacionan con un subtipo oncogénico de VPH. Es por eso, que se considera que la vacunación contra VPH-16 y 18 reduce las infecciones incidentes y persistentes con una eficacia de 92 y 100%, respectivamente. Sin embargo, aún no se conoce la duración efectiva de estas vacunas.^{2,5,7}

2.3.2 Tabaquismo: El tabaquismo incrementa el riesgo de CaCu. Entre las mujeres infectadas con VPH, las fumadoras activas y previas tienen una incidencia dos a tres veces mayor de Lesión intraepitelial de alto grado o cáncer invasor. El tabaquismo activo se relaciona con un índice mucho más alto de cáncer epidermoide, pero no con adenocarcinoma. No está claro el mecanismo subyacente, pero el tabaquismo podría influir en la infección por VPH.⁷ El tabaquismo pasivo también se relaciona con un mayor riesgo, pero en menor medida.

2.3.3 Comportamiento reproductivo: Las mujeres con antecedentes de siete embarazos de término tienen un riesgo casi cuatro veces más alto y aquellas con uno o dos, tienen un riesgo de dos veces mayor que las nulíparas.^{2,7}

Se considera que las hormonas anticonceptivas podrían tener un efecto permisivo en el crecimiento del CaCu al fomentar la proliferación celular y así permitir que las células sean vulnerables a las mutaciones. Además, el estrógeno actúa como fármaco anti-apoptótico, y permite la proliferación de células infectadas con tipos oncogénicos del VPH. En las mujeres con DNA de VPH detectado y que usan ACOS, los riesgos de CaCu aumentan hasta cuatro veces en comparación con aquellas con VPH que nunca los usaron.^{2,5,7}

2.3.4 Actividad sexual: La existencia de más seis parejas sexuales en toda la vida incrementa el riesgo relativo de CaCu. De igual manera, el primer coito antes de los 17 años de edad confiere un riesgo adicional. Además está demostrado que la abstinencia de actividad sexual y la protección con métodos de barrera durante el coito disminuye la incidencia de dicha neoplasia.⁵

2.3.5 Otros Factores: El menor nivel educativo, edad avanzada, obesidad, y residencia en un vecindario pobre tienen una relación independiente con mayores índices de CaCu.^{2,7}

2.4 PATOGENIA

El CaCu epidermoide casi siempre se origina en la unión escamo-columnar a partir de una lesión displásica previa, que en la mayor parte de los casos sigue a la infección con HPV. En general, la progresión de la displasia a cáncer invasor requiere varios años. Las alteraciones moleculares implicadas en la carcinogénesis cervicouterina son complejas y no se comprenden por completo.^{1,2,7}

Se sospecha que la oncogénesis se debe a efectos interactivos entre agresiones ambientales, inmunidad del hospedador y variaciones genómicas en las células somáticas. Las oncoproteínas de HPV pueden ser un componente crucial de la proliferación cancerosa continua. Los serotipos oncogénicos de HPV pueden integrarse en el genoma humano. Con la infección, las proteínas de replicación temprana del HPV oncogénico, E1 y E2, permiten al virus replicarse dentro de las células del cuello uterino. Esto puede inducir cambios citológicos que se detectan como lesiones intraepiteliales escamosas de baja malignidad en las pruebas de Papanicolaou.^{1,2,7}

Después puede haber amplificación de la replicación vírica y transformación subsiguiente de las células normales a células tumorales. En particular, las oncoproteínas E6 y E7 están implicados en esta transformación. Después de la oncogénesis, el patrón de crecimiento local puede ser exofítico si el cáncer nace del ectocérvix, o endofítico si se origina en el conducto endocervical. Luego surge el crecimiento infiltrativo y posteriormente surge la diseminación linfática que sigue el drenaje linfático pélvico y para-aórtico.^{2,7}

Por tanto, a menudo hay compromisos de los linfáticos vinculados con los ligamentos cardinales y las estructuras parametriales anteriores y posteriores. Conforme el tumor invade planos más profundos del estroma, entra a los capilares sanguíneos y vasos linfáticos (permeación linfovascular). Su presencia se considera de mal pronóstico.^{2,7}

A menudo se produce obstrucción ureteral por la extensión de los parametrios hasta la pared lateral de la pelvis. Además puede haber invasión vesical y rectal, aunque esta última menos frecuente. La diseminación a distancia se da especialmente a pulmones, hígado y hueso.^{2,7}

2.5 CLASIFICACIÓN CELULAR

El carcinoma escamoso (epidermoide) comprende aproximadamente el 85-90% de los cánceres del cuello uterino, mientras que el adenocarcinoma, más agresivo, comprende el 10-15% restante. Los carcinomas adenoescamosos y carcinomas de células pequeñas (neuroendócrinos) son relativamente poco frecuentes. Se han descrito ocasionalmente sarcomas primarios del cuello uterino y también se ha informado sobre la existencia de linfomas malignos del cuello uterino primario y secundario.^{2,7}

2.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz del CaCu puede ser muy complicado debido a tres factores:

- a. Ausencia de sintomatología en la enfermedad en estadio temprano.
- b. Origen de algunos tumores en el interior del canal endocervical o bajo el epitelio del ectocérvix.
- c. Importante tasa de falsos positivos de las citologías.⁷

2.6.1 Síntomas: La mayoría de mujeres se encuentra asintomática. En etapa temprana puede haber secreción vaginal acuosa teñida con sangre. También puede haber hemorragia vaginal intermitente después del coito o duchas.

El síntoma más frecuente del CaCu invasivo es un sangrado vaginal anormal. Cualquier sangrado postmenopáusico es anormal. En mujeres sexualmente activas, suele incluir un sangrado poscoital, pero puede producirse un sangrado intermenstrual o posmenopáusico.^{7,8}

Conforme crece el tumor maligno, la hemorragia casi siempre se intensifica y en ocasiones la paciente se presenta con hemorragia incontrolable en el lecho tumoral. Con la invasión parametrial y la extensión a la pared lateral de la pelvis, el tumor comprime órganos adyacentes y causa síntomas, como el edema en las extremidades inferiores y dolor lumbar, que a menudo se irradia a la cara posterior de la pierna. Cuando hay obstrucción ureteral, puede haber hidronefrosis y uremia. En caso de invasión de la vejiga o el recto puede observarse hematuria o síntomas de una fístula vesicovaginal o rectovaginal.^{7,9}

En una revisión de 81 pacientes con diagnóstico de CaCu en el sur de California, Pretorius et al. Informaron de que el 56% presentaba un sangrado vaginal anormal, 28% con citología anormal, 9% con dolor, 4% con flujo vaginal y 4% con otros síntomas.¹⁰

2.6.2 Citología: Las pacientes con una citología anormal tienen tumores más pequeños y una enfermedad en estadio más temprano. La presencia de células malignas sobre un fondo de residuos necróticos, sangre y células inflamatorias es típica del carcinoma invasivo. La tasa de falsos negativos citológicos en presencia del cáncer invasivo alcanza el 50%, por lo que nunca puede confiarse en una citología negativa de una paciente sintomática.^{1,12}

2.6.3 Exploración Física: En etapa temprana, la mayoría tiene resultados normales en su exploración. Sin embargo, en enfermedad avanzada, el crecimiento de ganglios supraclaviculares o inguinales, edema de extremidades inferiores, ascitis o disminución de ruidos respiratorios indican metástasis. En la especuloscopia, es probable que el cérvix parezca normal a simple vista, si el cáncer es microinvasor. La enfermedad visible tiene apariencia variable: puede ser exofítico o endofítico, polipoide, o que el cuello uterino tenga forma de barril. Puede haber ulceración, una masa glandular o tejido necrótico.¹¹ Puede acompañarse de secreción acuosa, purulenta o sanguinolenta.

A la exploración bimanual el útero puede palparse aumentado de tamaño. La palpación del tabique rectovaginal revela un tabique grueso, duro o irregular. Al examen recto-vaginal se puede evaluar si hay compromiso parametrial, uterosacro y parietal lateral de la pelvis. Una masa fija indica la probabilidad de que el tumor se haya extendido a las paredes laterales de la pelvis. El diagnóstico se confirma mediante la valoración histológica de la biopsia cervicouterina.¹¹

2.6.4 Biopsia: Todo crecimiento tumoral o ulceración obvios han de someterse a biopsia para la confirmación histológica. En caso de que la paciente tenga un cuello uterino de aspecto normal pero esté sintomática o tenga una citología anómala, habrá que realizarse una colposcopia. Si no es posible establecer un diagnóstico definitivo de cáncer invasivo a partir de la biopsia, podría ser necesaria una conización diagnóstica.¹²

2.6.5 Colposcopia: La detección colposcópica de un carcinoma microinvasivo depende de su tamaño y localización. Lesiones muy pequeñas podrían pasarse por alto. Si la lesión se localiza en el interior del canal endocervical, el ectocérvix puede ser colposcópicamente

normal. Una superficie queratósica podría enmascarar las características colposcópicas de una lesión endofítica, por lo que es obligatoria la biopsia de las áreas queratósicas.¹²

2.7 ESTADIOS DEL CÁNCER CERVICAL

La estadificación clínica antes del tratamiento es el método más preciso para determinar la extensión de la enfermedad.^{10,12}

2.7.1 Definiciones TNM Y FIGO

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) designaron la estadificación para definir el CaCu. Las definiciones para las categorías T, N y M del AJCC corresponden a los estadios aceptados por la FIGO. Se incluyen ambos sistemas para comparación.^{10,11}

Tumor primario (T)^a

Categorías TNM	Estadios FIGO	
TX		El tumor primario no se puede evaluar.
T0		No hay prueba de tumor primario.
Tis ^b		Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pre-invasor).
T1	I	El carcinoma del cuello uterino está estrictamente limitado al útero (no se deberán tener en cuenta la extensión al cuerpo).
T1a ^c	IA	Carcinoma invasor diagnosticado solo mediante microscopía. Invasión estromal con profundidad máxima de 5,0 mm medida desde la base del epitelio y diseminación horizontal $\leq 7,0$ mm. Una invasión del espacio vascular, ya sea venosa o linfática, no afecta la clasificación.
T1a1	IA1	Invasión estromal de $\leq 3,0$ mm de profundidad y $\leq 7,0$ mm de diseminación horizontal.
T1a2	IA2	Invasión estromal de $>3,0$ mm y $\leq 5,0$ mm con diseminación

		horizontal de $\leq 7,0$ mm.
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica $>T1a/IA2$.
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible $\leq 4,0$ cm en su mayor dimensión.
T1b2	IB2	Lesión clínicamente visible $>4,0$ cm en su mayor dimensión.
T2	II	El carcinoma del cuello uterino se diseminó más allá del útero pero no hasta la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina.
T2a	IIA	Tumor sin invasión paramétrica.
T2a1	IIA1	Lesión clínicamente visible $\leq 4,0$ cm en su mayor dimensión.
T2a2	IIA2	Lesión clínicamente visible $>4,0$ cm en su mayor dimensión.
T2b	IIB	Tumor con invasión paramétrica.
T3	III	Extensión del tumor hasta la pared pélvica o se extiende hasta el tercio inferior de la vagina o causa hidronefrosis o disfunción renal.
T3a	IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, pero no se extiende hasta la pared pélvica.
T3b	IIIB	El tumor se extiende hasta la pared pélvica o causa hidronefrosis o disfunción renal.
T4	IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga o el recto, o se extiende más allá de la pelvis misma (un edema de Bullar no es suficiente para clasificar un tumor como T4).

Ganglios linfáticos regionales (N)

<i>Categorías TNM</i>	<i>Estadios FIGO</i>	
NX		No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0		No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	IIIB	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

Categorías TNM	Estadio FIGO	
M0		No hay metástasis a distancia.
M1	IVB	Metástasis a distancia (incluso diseminación peritoneal, compromiso de ganglios linfáticos supraclaviculares, mediastínicos o paraaórticos, pulmón, hígado o hueso).

Estadio anatómico/grupos pronósticos (FIGO 2008)^a

Estadio	T	N	M
0 ^p	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	Cualquier N	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T4	Cualquier N	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.8 PATRONES DE PROPAGACION

El CaCu se propaga por los medios siguientes:

- 1) Infiltración directa del estroma cervical, el cuerpo uterino, la vagina y el parametrio.
- 2) Penetración linfática y metástasis.
- 3) Diseminación hematológica.^{1,2,7,12}

2.8.1 Infiltración directa: En el cáncer invasivo, las células malignas penetran la membrana basal, y a continuación se infiltran progresivamente en el estroma subyacente. A partir de aquí, pueden infiltrarse de forma progresiva, lateralmente, afectando a los ligamentos cardinales y uterosacro, superiormente, afectando al cuerpo uterino, inferiormente, afectando a la vagina, anteriormente afectando a la vejiga urinaria, posteriormente afectando al peritoneo del saco de Douglas y al recto.^{1,2,7,12}

2.8.2 Propagación linfática: El CaCu puede propagarse a todos los grupos de ganglios pélvicos ordenadamente, aunque los que se ven afectados con mayor frecuencia son los ganglios obturadores. También puede afectar los ganglios parametriales, los ilíacos comunes, los para-aórticos. A partir de estos últimos, el cáncer puede propagarse ocasionalmente a través del conducto torácico a los ganglios linfáticos escalenos del lado izquierdo.^{1,2,7,12}

2.8.3 Diseminación Hematológica: Los órganos más sensibles a la propagación hematológica son los pulmones, el hígado y los huesos.^{1,2,7,12}

2.9 TRATAMIENTO

Los tratamientos estándares para los pacientes con CaCu incluyen:

- a) Cirugía.
- b) Radioterapia.
- c) Quimioterapia.¹¹

La cirugía y la radioterapia son igualmente eficaces en la enfermedad de bajo volumen en estadio inicial. Las pacientes más jóvenes pueden verse beneficiadas con la cirugía que preserva los ovarios y evita la atrofia y estenosis vaginal.¹¹

2.9.1 Estadio 0: El control tumoral de CaCu in situ está cerca del 100%. Se requiere una biopsia dirigida con colposcopía o una biopsia en cono realizada por expertos para excluir la enfermedad invasora antes de iniciar tratamiento.^{10,11}

La selección de tratamiento también dependerá de varios factores de la paciente, incluyendo su edad, su deseo de preservar la fertilidad y su condición médica. Pero lo más importante es que se debe conocer la extensión de la enfermedad.^{10,11}

Opciones de tratamiento:

Los métodos para tratar lesiones ectocervicales incluyen los siguientes:

- 1) LEEP
- 2) Terapia con rayo láser
- 3) Conización.
- 4) Crioterapia
- 5) Histerectomía abdominal o vaginal total para pacientes en edad post-reproductiva.
- 6) Radioterapia interna para pacientes que no son médicamente operables.¹¹

Cuando el canal endocervical está afectado, se puede utilizar el tratamiento con láser o la conización en frío en pacientes selectas para preservar su útero y evitar la radioterapia o cirugía más extensa.

La histerectomía vaginal o abdominal total es una terapia aceptada para el grupo en edad posreproductiva y se recomienda particularmente cuando el proceso neoplásico se extiende al margen interno del cono. Para pacientes médicamente inoperables, se puede usar una sola inserción intracavitaria con tándem y ovoides (80 Gy dosis).¹¹

2.9.2 Estadio IA

Tratamiento Estándar:

- a. **Histerectomía total:** Si la profundidad de invasión es de menos de 3 mm probada por biopsia en cono con márgenes claros y no se observa invasión del canal vascular ni del linfático, la frecuencia de complicación de ganglios linfáticos es lo

suficientemente baja para que no sea necesaria la disección de ganglios linfáticos. La ooforectomía es opcional y debe posponerse para mujeres jóvenes.

- b. **Conización:** Si la profundidad de invasión es menos de 3 mm, no se observa invasión del canal vascular ni del linfático y los márgenes del cono son negativos, puede ser apropiada en pacientes que desean preservar su fertilidad.
- c. **Histerectomía radical modificada:** Para pacientes con invasión tumoral entre 3 mm y 5 mm se recomienda la histerectomía radical con disección de ganglios linfáticos pélvicos debido al riesgo conocido de hasta un 10% de metástasis de los ganglios linfáticos.
- d. **Radioterapia intracavitaria sola:** Si la profundidad de invasión es menos de 3 mm y no se observa invasión del espacio capilar linfático, se recomienda a una dosis de 75 a 80 Gy. Deberá reservarse para mujeres que no son candidatas para cirugía.¹¹

2.9.3 Estadio IB: Tanto la radioterapia como la histerectomía radical y la disección bilateral de ganglios linfáticos pélvicos, resultan en un porcentaje de curación de 85 al 90% en mujeres en estadios IA2 y IB1 de acuerdo con la FIGO, con enfermedad de poco volumen.^{10,11}

El tamaño del tumor primario es un factor importante de pronóstico y debe ser evaluado cuidadosamente para escoger la terapia óptima. Para adenocarcinomas que expanden el cérvix en más de 4 cm, el tratamiento primario deberá ser quimioterapia concomitante y radioterapia.^{10,11}

Tratamiento Estándar:

- a. Histerectomía radical y linfadenectomía bilateral pélvica, con o sin toma de muestra de ganglios para-aórticos.
- b. Radioterapia pélvica + braquiterapia (Dosis 80 a 85 Gy).
- c. Radioterapia pélvica total más quimioterapia después de una histerectomía radical y una linfadenectomía bilateral pélvica. Radiación en el rango de 50 Gy administrada por 5 semanas más quimioterapia con cisplatino con o sin fluorouracilo (5-FU), en aquellos pacientes con riesgo alto de recidiva que incluye a aquellos con ganglios pélvicos positivos, márgenes quirúrgicos positivos y enfermedad del parametrio residual.

- d. Radioterapia más quimioterapia con cisplatino o cisplatino/5-FU para pacientes con tumores masivos.^{10,11,12}

2.9.4 Estadio IIA: Tanto la radioterapia como la histerectomía radical dan lugar a una tasa de curación de 75 a 80%. Para las pacientes con carcinomas voluminosos endocervical de célula escamosa (>6 cm) o adenocarcinomas, el tratamiento con radioterapia de alta dosis logrará un control local y tasas de supervivencia comparables al tratamiento con radioterapia más histerectomía. La cirugía después de la radioterapia puede estar indicada para algunas pacientes con tumores limitados al cuello uterino que responden de manera incompleta a la radioterapia o en quienes la anatomía vaginal les imposibilita una braquiterapia óptima.^{10,11}

Tratamiento Estándar:

- a. Radioterapia pélvica más quimioterapia con cisplatino o cisplatino/5-FU, mas braquiterapia (< 85 Gy), para pacientes con tumores macrocíticos. La radioterapia a los ganglios para-aórticos puede indicarse en tumores primarios de 4 cm o más.
- b. Radioterapia pélvica total postoperatoria más quimioterapia después de una histerectomía radical y una linfadenectomía bilateral pélvica: radioterapia en el rango de 50 Gy administrada por 5 semanas más quimioterapia con cisplatino con o sin fluorouracilo (FU-5), en ganglios pélvicos positivos, márgenes quirúrgicos positivos y enfermedad parametrial residual.^{10,11,12}

2.9.5 Estadio IIB: El tamaño del tumor primario es un importante factor de pronóstico y debe ser evaluado cuidadosamente al escoger la terapia óptima. La supervivencia y el control local son mejores con compromiso unilateral del parametrio.^{10,11}

Tratamiento Estándar:

- a. Radioterapia más quimioterapia. Radioterapia intracavitaria y EBRT a la pelvis combinada con cisplatino o cisplatino/fluoracilo.^{10,11,12}

2.9.6 Estadio III: La supervivencia depende del grado de la enfermedad, así el compromiso unilateral de la pared pélvica predice un mejor resultado que la bilateral, la cual, a su vez, predice un mejor resultado que la complicación de un tercio inferior de la pared vaginal.^{10,12}

Tratamiento Estándar:

- a. Radioterapia más quimioterapia: radioterapia intracavitaria y EBRT a la pelvis combinada con cisplatino o cisplatino/5 fluoracilo.^{10,11}

2.9.7 Estadio IVA: Las pacientes que se encuentra que tienen enfermedad ganglionar paraaórtica con volumen tumoral pequeño y enfermedad pélvica controlable, pueden ser curadas por medio de radioterapia pélvica y paraaórtica.^{10,11}

Tratamiento estándar:

- a. Radioterapia más quimioterapia. Radioterapia intracavitaria y radioterapia pélvica de haz externo combinada con cisplatino o cisplatino/fluorouracilo.^{10,11}

2.9.8 Estadio IVB: No hay un tratamiento quimioterapéutico estándar que proporcione paliación substancial. Todas estas pacientes son idóneas para protocolos clínicos que prueban fármacos únicos o quimioterapia combinada o pruebas clínicas de tratamientos anticancerosos nuevos en fase I y II.^{10,11}

Tratamiento estándar:

- a. Radioterapia puede emplearse para paliar la enfermedad central o metástasis distantes.
- b. Quimioterapia. Los fármacos probados incluyen los siguientes: Cisplatino, Ifosfamida, Paclitaxel, Ifosfamida-cisplatino, Irinotecán, Paclitaxel/cisplatino, Cisplatino/gemcitabina y Cisplatino/topotecán.^{10,11,13,14}

2.9.9 CaCu Recidivante: No hay tratamiento estándar. En el caso de enfermedad localmente recidivante, la exenteración pélvica puede conducir a una tasa de supervivencia de 5 años de un 32 a 62% en pacientes selectas. Estas pacientes son idóneas para pruebas clínicas que evalúan combinaciones de fármacos o nuevos fármacos anticancerosos.^{10,11, 14}

Tratamiento estándar:

- a. En caso de recidiva pélvica, después de cirugía radical, radioterapia combinada con quimioterapia (fluorouracilo con o sin mitomicina) puede curar 40 a 50% de las pacientes.
- b. La quimioterapia puede ser empleada para paliación y se utilizan los mismos que en estadios IVB.^{10,11}

2.10 FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico depende en gran medida de lo avanzada que se encuentre la enfermedad en el momento del diagnóstico. Sin embargo, el estadio clínico como factor pronóstico, debe ser complementado mediante varios hallazgos macroscópicos y microscópicos en las pacientes que han sido sometidos a cirugía. Estos incluyen: volumen y grado tumoral, tipo histológico, diseminación linfática e invasión vascular.^{15, 11}

2.11 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE MÁS HISTERECTOMIA RADICAL

El tratamiento tradicional del CaCu es loco-regional; sin embargo, la quimioterapia (QT) sistémica es una modalidad de uso creciente cuyo fundamento se origina en el conocimiento de que la mayoría de las neoplasias, aún en estadios clínicos tempranos o localizados ya han dado origen a micrometástasis. En el CaCu, a pesar de que muestra un patrón de diseminación loco-regional, las fallas sistémicas aisladas o junto con recurrencias loco-regionales constituyen un problema hasta en dos terceras partes de los pacientes que fallecen de esta enfermedad. Hasta hace pocos años, el uso de QT en esta neoplasia se había limitado al tratamiento de las recurrencias o en casos de enfermedad diseminada a órganos distantes. Con el advenimiento de la QT neoadyuvante en varios tumores, el CaCu no ha sido la excepción. El fundamento para dicha modalidad ha sido que: 1) la QT sería más efectiva teniendo irrigación vascular intacta; 2) mayor tolerancia a la QT; 3) erradicación de metástasis subclínicas y 4) mejor control con el tratamiento local. La mayoría de los estudios de QT neoadyuvante incluyen radiación como tratamiento loco-regional definitivo; sin embargo, seis estudios aleatorizados que compararon QT neoadyuvante seguida de radiación versus radiación no mostraron mejoría en la supervivencia.^{15,16,17}

Las posibles explicaciones a estos resultados son la resistencia cruzada entre la quimioterapia y radioterapia, una repoblación acelerada de la población tumoral resistente a la QT e interferencia para completar el tratamiento definitivo con radioterapia. Los resultados adversos obtenidos en los estudios en los que se administró radioterapia como consolidación local, posterior a la QT, llevaron a concluir que la QT seguida de radiación no parecía ser la combinación terapéutica óptima, por lo tanto se iniciaron los ensayos de QT neoadyuvante seguida de cirugía con el objetivo de mejorar el control local al evitar la resistencia cruzada entre la radiación y la QT. Concluyeron que las pacientes con estadios clínicos tempranos IB2 y IIA pueden ser tratadas con radioterapia o cirugía como tratamiento definitivo con resultados equivalentes.^{15,16,17,18,19}

Cuatro estudios no aleatorizados muestran un alto índice de respuesta a la QT administrada de manera neoadyuvante. Chang y colaboradores trataron 33 pacientes con el esquema de vincristina, cisplatino y bleomicina, obteniendo respuestas globales de 84.8% y completas de 24%.¹⁶ Serur y asociados reportaron discreta elevación de la supervivencia en enfermas IB2 tratadas con QT neoadyuvante comparadas con un grupo control de pacientes tratadas sólo con cirugía (80% versus 68.7%).¹⁸ Namkoong y su grupo compararon 77 mujeres con estadios clínicos IB y IIA tratadas con QT contra un grupo control de 134 pacientes tratadas sólo con cirugía en la misma institución y en el mismo periodo de tiempo. Ese estudio también muestra mejoría en la supervivencia, probablemente como consecuencia de la capacidad de la QT para aumentar la reseccabilidad y disminuir la presencia de factores pronósticos de alto riesgo para recurrencia.²⁰ Finalmente, otro estudio en pacientes con tumores IB grandes tratadas con vincristina y cisplatino muestra respuestas globales del 82% y supervivencia del 74% a dos años.¹⁴

Con estos antecedentes, en el Instituto Nacional de Cancerología de México, se inició un estudio aleatorizado en el que se comparó QT neoadyuvante seguido de cirugía frente a radioterapia pélvica estándar. Durante el desarrollo de este estudio se publicaron cinco estudios aleatorizados en los que se comparó radioterapia sola versus radioterapia concomitante con QT en estadios clínicos IA2 a IVA. Estos estudios demostraron consistentemente la superioridad del tratamiento combinado, por lo que se decidió suspender este estudio sobre la base de que la radioterapia sola no sería el tratamiento estándar ideal.^{14,16,17,18,19,20,21}

En un meta-análisis realizado por Cochrane en el 2000, se realizaron comparaciones de 18 ensayos y 2074 pacientes. Esta revisión sistemática y el meta-análisis de los datos de las pacientes individuales tuvieron como objetivo evaluar el efecto de la QT neoadyuvante en dos comparaciones: (1) QT neoadyuvante seguida de radioterapia radical comparada con la misma radioterapia sola; y (2) QT neoadyuvante seguida de cirugía comparada con radioterapia radical sola. Cuando todos los ensayos se consideraron en forma conjunta, un alto nivel de heterogeneidad estadística indicó que no era posible combinar los resultados de forma indiscriminada. Los análisis separados de grupos de ensayos explicaron la considerable heterogeneidad.

Los ensayos que utilizaron duraciones del ciclo de QT neoadyuvante menores de 14 días (PR 0,83; IC del 95%: 0,69 a 1,00; $p = 0,046$) o intensidades de dosis de cisplatino mayores de 25 mg/m² por semana (PR 0,91; IC del 95%: 0,78 a 1,05; $p = 0,20$) tuvieron la tendencia a presentar ventajas para la QT neoadyuvante con respecto a la supervivencia. En cambio, los ensayos que utilizaron duraciones del ciclo mayores de 14 días (PR 1,25; IC del 95%: 1,07 a 1,46; $p = 0,005$) o intensidades de dosis de cisplatino menores de 25 mg/m² por semana (PR 1,35; IC del 95%: 1,11 a 1,14; $p = 0,002$) tuvieron la tendencia a presentar un efecto negativo de la QT neoadyuvante con respecto a la supervivencia.

En la segunda comparación, se obtuvieron datos de cinco ensayos y 872 pacientes. Los resultados combinados de todos los ensayos (PR 0,65; IC del 95%: 0,53 a 0,80; $p = 0,0004$) indicaron una reducción sumamente significativa del riesgo de muerte con la QT neoadyuvante. El meta-análisis concluye que, a pesar de alguna heterogeneidad sin explicación, la duración y la intensidad de la dosis de QT neoadyuvante basada en cisplatino parece tener un impacto importante acerca de si beneficia o no a las mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado y merece investigaciones adicionales.^{23,24, 27,28}

Otro estudio realizado en el Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Universidad de Buenos Aires, publicado en el año 2003, en el que se reclutaron 692 pacientes con CaCu estadios IB2 a IIIB de la FIGO, a quienes se les administro QT neoadyuvante seguido de cirugía y/o radioterapia, con dosis de Cisplatino de 100 mg/m², reportaron tasas de respuesta global de 58%, con tasas de resecabilidad quirúrgica de 88.5%. Demostraron que la respuesta clínica a la QT neoadyuvante es un factor pronóstico de importancia ya que las pacientes no respondedoras tuvieron una Sobrevida global significativamente menor (28%) que las respondedoras (62%). Concluyeron que globalmente la QT neoadyuvante seguida de Cirugía

y/o Radioterapia, no mejora los resultados de la RT convencional, excepto por el grupo de pacientes respondedoras que son tratadas con Cirugía más Radioterapia. Según este estudio, la QT neoadyuvante solo se justifica en aquellos estadios en los que es previsible una elevada tasa de respuesta (E Ib2 y II) permitiendo así que la mayor parte de estas pacientes puedan ser operadas y con ello mejorar la sobrevida.²⁹

En el 2007, Valdivia y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Perú, en el que se incluyeron 50 pacientes con CaCu estadio IB2 a IIA, a quienes se dio QT neoadyuvante y cirugía comparado con radioterapia sola. En este estudio el esquema de QT más usado fue Cisplatino a la dosis de 100 mg/m² y Paclitaxel 75 mg/m², en 2 ó 3 cursos. El estudio concluyó que la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad del grupo de QT neoadyuvante fueron de 76.39% y de 77.78% a 5 años respectivamente; mientras en el grupo de radioterapia fueron de 75.97 y 76.01% respectivamente. El tratamiento con QT neoadyuvante para pacientes con estadios IB2 y IIA mayores de 4 cm, es una estrategia terapéutica aceptable, con una sobrevida comparada con la lograda con el tratamiento con radioterapia sola, que se puede aplicar sin riesgos de toxicidad, no es muy costosa y asegura a la paciente un tratamiento quirúrgico complementario que le permita disfrutar de las ventajas de la cirugía.³⁰

En una tesis de la Universidad Complutense de Madrid, en el año 2004, se reporta que los factores pronósticos más importantes en los CaCu localmente avanzados se refieren a criterios morfométricos y de extensión tumoral, es decir, el tamaño tumoral, el status ganglionar y la afectación parametrial. En los casos en que se emplea QT neoadyuvante el tratamiento de elección a seguir, es el tratamiento quirúrgico. La supervivencia global y el período libre de enfermedad tras el uso de QT (p 0.05), muestra mejores resultados si el tamaño tumoral es mayor a los 4 cm y menor a 6 cm (1B2). La utilidad de la QT en los adenocarcinomas cervicales es más limitada que para los tumores de origen escamoso (73.3% vs 44.4%). Concluyen que las pacientes con tumores en estadios iniciales, localmente avanzados, se pueden beneficiar de la QT neoadyuvante; especialmente en el grupo de histológico epidermoide, estadios 1B2, IIA y IIB, con tamaño tumoral mayor de 4 cm pero menor de 6 cm.³¹

III. OBJETIVOS

3.1 General: Comparar los esquemas de QT neoadyuvante como alternativa de tratamiento, en pacientes con CaCu etapa clínica IIB.

3.2 Específicos

3.2.1 Comparar la respuesta clínica de los esquemas de QT neoadyuvante.

3.2.2 Evaluar la respuesta patológica en las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico.

3.2.3 Evaluar los factores asociados a mejor respuesta (edad, tipo histológico, tamaño tumoral).

3.2.4 Evaluar efectos secundarios asociados a la QT neoadyuvante y cirugía.

3.2.5 Describir las recurrencias y determinar el período libre de enfermedad de las pacientes que completaron tratamiento (QT neoadyuvante + histerectomía radical).

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de estudio: Cohorte

4.2 Población: Pacientes con CaCu en estadios IIB del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S.

4.3 Selección y análisis de la muestra: No probabilística a conveniencia. Muestra de 70 pacientes con cáncer de cérvix en estadios IIB entre 18 a 70 años del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo Del Valle S.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión:

4.4.1 Criterios de Inclusión

4.4.1.1 Pacientes con CaCu con histología confirmada en el INCAN

4.4.1.2 Pacientes en estadios IIB de la FIGO

4.4.1.3 Edad de 18 a 70 años

4.4.1.4 Karnofsky mayor del 80%

4.4.1.5 Rayos X de tórax y TAC abdominopélvica sin evidencia de enfermedad ganglionar.

4.4.1.6 Hematología

- Hemoglobina mayor de 10 gr. Leucocitos mayor 4,000.
- Plaquetas mayor 100,000.
- Creatinina y BUN en límites normales.

4.4.2 Criterios de Exclusión

4.4.2.1 Tratamiento previo (Histerectomía, Radioterapia, Quimioterapia).

4.4.2.2 CaCu en otros estadios.

4.4.2.3 Contraindicaciones medicas a QT

4.4.2.4 Embarazo

4.4.2.5 No deseen participar en el estudio

4.5. Variables

4.5.1 Dependiente: Respuesta clínica, estadio clínico, tipo histológico.

4.5.2 Independiente: QT neoadyuvante, parámetros epidemiológicos

4.6. Operacionalización de las variables (ver tabla)

VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERATIZACIÓN	INDICADOR	INDICE	NIVEL DE MEDICIÓN
Respuesta clínica	Respuesta física de un tumor a un tratamiento específico	Instrumento de recolección de datos.	Número de pacientes con respuesta clínica	— —	Nominal
Estadio Clínico	Grado de diseminación del cáncer en el cuerpo.	Instrumento de recolección de datos.	Número de pacientes en estadio clínico IIB	— —	Ordinal
Tipo Histológico	Patrón morfológico de un tejido específico	Instrumento de recolección de datos.	Número de pacientes con determinado estadio histológico.	— —	Nominal
Quimioterapia Neoadyuvante	Quimioterapia que se brinda antes de un tratamiento quirúrgico para disminución del tamaño de una lesión.	Instrumento de recolección de datos.	Número de pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante	— —	Nominal
Parámetros epidemiológicos	Porción importante de los criterios de definición de un comportamiento	Instrumento de recolección de datos.	Número de pacientes con determinados parámetros epidemiológicos	—	Nominal

4.7 Instrumento de recolección de datos: (ver anexo)

4.8 Procedimiento para recolección de información: La evaluación inicial de las pacientes se efectuó en el Clínica de Ginecología Oncológica por tres diferentes examinadores. El

consenso sobre las características del tumor (tamaño e infiltración a parametrios) entre los 3 examinadores fue considerado como los parámetros iniciales de evaluación. A todas las pacientes se les tomó una biopsia de la lesión la cual fue evaluada por los patólogos del INCAN. Al confirmar los criterios de inclusión, las pacientes fueron enviadas al servicio de Oncología Médica para inicio de tratamiento neoadyuvante. Los pacientes no fueron randomizados. El esquema de quimioterapia recibido fue por preferencia y decisión propia del oncólogo médico encargado del caso; la dosis de cisplatino utilizada fue de 50 mg/m², de 5-Fluoracilo 500 mg/m², de Gemcitabina 1000mg/m², de Plaquitaxel 175mg/m² y de Ciclofosfamida 1500 mg/m² cada 21 días por 3 dosis. Tres diferentes oncólogos médicos participaron en este estudio. Luego de 3 ciclos de quimioterapia, las pacientes fueron re-evaluadas por los mismos tres examinadores para determinar la respuesta al tratamiento. Se consideró como respuesta favorable al tratamiento como la reducción objetiva del 50% de la lesión inicial, consensuada por los tres examinadores. No se efectuó Tomografía control pues son costos adicionales que muchos pacientes no pueden pagar. Pacientes considerados con respuesta clínica menor al 50% o con progresión tumoral fueron referidos a tratamiento con radioterapia.

4.9 Procedimientos para Garantizar Aspectos Éticos de la Investigación: Los pacientes incluidos en este estudio llenaron y firmaron una hoja de Consentimiento Informado, la cual explica la naturaleza del estudio, las ventajas y desventajas del (los) procedimiento(s) ofrecido(s) mismo, y la libertad de participar o no en el mismo. (Ver anexos)

4.10 Procedimiento de análisis de la información: El análisis estadístico se realizó utilizando el software IBM SPSS versión 2.3. Los valores P de las tablas de resultados se calcularon utilizando Chi de Pearson o el Test de Exactitud de Fisher cuando era aplicable. El riesgo relativo se calculó en formato de tablas de 2 x 2, donde una covariante dicotónoma fue utilizada como predictor dicotómico del resultado de la respuesta clínica.

4.11 Recursos:

4.11.1 Talento Humano

4.11.1.1 Investigador principal: Dra. Julia Anaseidy Albanez Noguera

4.11.1.2 Asesor: Dr. Eduardo Naufal Gharzzouzi Bassila

4.11.1.3 Revisor: Dra. Elsa Rubidia Dubón

4.11.1.3 Colaboradores:

- Médicos Unidad II
- Oncólogos médicos

4.11.2 Insumos:

- Papel
- Lapiceros
- Fichas clínicas
- Quimioterapia

4.11.3 Mobiliario:

- Clínica de Consulta Unidad II
- Escritorio
- Camillas
- Sillas

4.11.4 Equipo:

- Equipo quirúrgico

V. RESULTADOS

Se reclutaron un total de 70 pacientes con cáncer de cérvix (CaCu) en Etapa IIB. La edad promedio fue de 44.2 años (rango: 27-70). La edad promedio de inicio de relaciones sexuales que refirieron las pacientes fue de 17.5 años (rango: 12 a 24); y el número promedio de gestas referido fue de 6.3 (rango: 1 a 19 hijos). El 25.7% de las pacientes refirieron nunca haberse efectuado un Papanicolaou.

TABLA No. 1

Esquemas de Quimioterapia y Toxicidad

Esquema de QT	N	Toxicidad	%	Toxicidad Severa	%
Platino + 5 FU	27	1	3.7	0	0
Platino + Gemcitabine	30	8	26.7	3	10
Platino + Ciclofosfamida	8	1	12.5	0	0
Platino + Taxanos	3	0	0	0	0
Platino Solo	2	0	0	0	0
TOTAL	70	10	14.3	3	4.3

Fuente: Boleta recolectora

Los esquemas de quimioterapia (QT) recibidos se resumen en la Tabla 1. El estudio no fue randomizado. Los pacientes recibieron el esquema de preferencia indicado por cualquiera de los tres oncólogos médicos con que cuenta la institución. En general, la QT neoadyuvante fue bastante bien tolerada. Solo 10 pacientes reportaron toxicidad de cualquier grado (14.3%) y 3 pacientes toxicidad severa. Estos 3 pacientes habían recibido esquema de Platino-Gemcitabine y abandonaron su tratamiento, por lo que para el análisis final sólo se consideraron 67 pacientes. El síntoma más común de toxicidad fue la diarrea. Otros síntomas reportados fueron náuseas, vómitos y deshidratación.

TABLA No. 2**Factores Estudiados y Esquemas de Tratamiento**

Factores Estudiados	Total	%	PLT-5FU	%	PLT-GEM	%	OTROS*	%	p
Número de Pacientes	67		27		27		13		
Edad									
< 50 años	44	65.7	16	59.3	17	62.9	11	84.6	
≥ 50 años	23	34.3	11	40.7	10	37.1	2	15.4	.24
Tamaño									
> 4 cm	36	53.7	13	48.1	16	59.3	7	53.8	
≤ 4 cm	31	46.3	14	51.8	11	40.7	6	46.2	.82
Histología									
Epidermoide	49	73.1	21	77.7	19	70.4	9	69.2	
No epidermoide	18	26.9	6	22.3	8	29.6	4	30.8	.55
Adenocarcinoma	10								
Adenoescamoso	8								

*incluye esquemas menos utilizados (PLT-Ciclofosfamida, PLT-Taxanos o Platino solo

Fuente: Boleta recolectora

La Tabla 2 demuestra la distribución de los casos por esquema de tratamiento recibido. Para fines prácticos, se juntaron los esquemas platino PLT solo, PLT con ciclofosfamida, y PLT con taxanos dentro del grupo "Otros", por el escaso número de pacientes que recibieron estos esquemas. El carcinoma epidermoide fue la estirpe histológica más común (73.1%). No encontramos diferencias significativas entre los grupos.

TABLA No. 3
Factores Asociados a Respuesta de Tratamiento Neoadyuvante

Factores Estudiados	Total	Respuesta Favorable (>50%)	%	NO Respuesta (<50% o prog)	%	RR	P
Número de Pacientes	67	23	34.3	44	65.7		
Edad							
< 50 años	44	13	29.5	31	70.5	1.47 (95%CI: 0.77-2.8)	p=0.192
≥ 50 años	23	10	43.5	13	56.5		
Tamaño							
> 4 cm	37	5	13.5	32	86.5	0.225 (95%CI: 0.03,0.343)	p<0.001
≤ 4 cm	30	18	60	12	40		
Histología							
Epidermoide	49	16	32.7	33	67.3	0.85 (95%CI: 0.42, 1.7)	p=0.421
No epidermoide	18	7	38.9	11	61.1		
Adenocarcinoma	10	5		5			
Adenoescamoso	8	2		6			

Fuente: Boleta recolectora

El tamaño de la lesión fue el factor más determinante para una respuesta favorable. Los tumores ≤ de 4 cm responden mejor que tumores más grandes (60% vs 13.5%). Pacientes ≥ 50 años responden mejor que las pacientes más jóvenes (47% mayor respuestas que las < 50 años). Aunque la muestra no fue suficiente para demostrar significancia estadística, se observa una tendencia clara. La histología no se relaciona con la respuesta al tratamiento.

TABLA No. 4
Esquema y Respuesta a Tratamiento Neoadyuvante

Esquema de QT	N	Respuesta Favorable (>50%)	%	NO Respuesta (<50% o prog)	%	RR	P
Platino + 5FU	27	13	48.1	14	51.9	1.86 (95%CI: 0.80,3.9)	p=0.079
Platino + Gemcitabina	27	7	25.9	20	74.1		
Otros	13	3	23.1	10	76.9		

Fuente: Boleta recolectora

Al analizar los diferentes tratamientos, el esquema más efectivo fue PLT-5FU (Tabla 4). Comparando únicamente los esquemas que más se utilizaron (PLT-5FU vs PLT-GEM), las

pacientes que recibieron PLT-5FU tienen 1.86 veces más oportunidad de responder a su tratamiento, que las que recibieron PLT-GEM, lo cual es estadísticamente significativo. Además PLT-5FU es menos tóxico (Tabla 2).

TABLA No. 5
Histología vs Esquema de Tratamiento

Histología	n	Resp. Objetiva cualquier esquema		Resp. Objetiva PLT-5FU		Resp. Objetiva PLT-Gemcitabina	
			%		%		%
Epidermoide	40	14	35.0	11/21	52.4	3/19	15.8
NO epidermoide	14	6	42.9	2/6	33.3	4/8	50.0
Adenocarcinoma	7	3	42.9	¼	25.0	2/3	66.7
Mixto-adenocarcinoma	7	3	42.9	½	50.0	2/5	40.0
TOTAL	54	20	38.9	13/27	51.9	7/27	25.9

Fuente: Boleta recolectora

Comparando solo PLT-5FU vs PLT-GEM, no parece haber diferencia significativa en las respuestas entre epidermoides y No epidermoides (35% vs 42.9% respectivamente, p=0.183). Los carcinomas epidermoides definitivamente responden mejor al PLT-5FU (52.4%) vs PLT-GEM (15.8%), p=0.029. Por el contrario, pareciera que los tumores No epidermoides responden mejor al PLT-GEM (50%) vs PLT-5FU (33.3%), p=0.657 Sin embargo el número de tumores no epidermoides es muy pequeño.

TABLA No. 6
Edad vs Esquema de Tratamiento

Edad	n	Resp. Objetiva cualquier esquema		Resp. Objetiva PLT-5FU		Resp. Objetiva PLT-Gemcitabina	
			%		%		%
< 50	33	10	30.3	5/16	31.3	5/17	29.4
> 50	21	10	47.6	8/11	72.7	2/10	20
TOTAL	54	20	38.9	13/27	51.9	7/27	25.9

Fuente: Boleta recolectora

Obtienen mejores respuestas las pacientes > 50 años (47.6% vs 30.3%, p=0.337), sobre todo con el esquema de PLT-5FU (72.7%) vs PLT-GEM (20%), p=0.056.

TABLA No. 7
Tamaño vs Esquema de Tratamiento

Tamaño	N	Resp. Objetiva cualquier esquema	%	Resp. Objetiva PLT-5FU	%	Resp. Objetiva PLT-Gemcitabina	%
< 4 cm	25	17	68	11/14	78.6	6/11	54.5
> 4 cm	29	3	10.3	2/13	15.4	1/16	6.2
TOTAL	54	20	38.9	13/27	51.9	7/27	25.9

Fuente: Boleta recolectora

Como es lógico de pensar, tumores menores de 4 cm responden hasta 6.6 veces más que los tumores mayores de 4 cm (68% vs 10.3%, $p < .001$). La respuesta es aún mayor con PLT-5FU (78.6%)

A 18 de las 23 pacientes que respondieron a QTNA, se les efectuó histerectomía radical. Cuatro pacientes progresaron durante el período de espera para efectuar su cirugía (promedio 4-6 semanas), y fueron referidas para tratamiento con radioterapia. Una paciente fue considerada como progresión al palpase adenopatía pélvica trans-operatoriamente, la cual fue considerada como sospechosa de metástasis por lo que fue abortado el procedimiento.

Para el análisis de las respuestas patológicas, se evaluaron estas 18 pacientes.

TABLA NO. 8

Factores Estudiados según Respuesta Patológica

Factores Estudiados	Total n=18	Respuesta Parcial n=8	%	Respuesta casi-total In situ o Microinvasor n=6	%	Respuesta Total n=4	%
Edad							
Edad < 50 años	11	7	63.6	3	27.3	1	9.1
Edad ≥ 50 años	7	1	14.2	3	42.9	3	42.9
Tamaño							
≤ 4 cm	14	5	35.7	5	35.7	4	28.6
> 4 cm	4	3	75	1	25	0	0
Histología							
Epidermoide	13	4	30.8	6	46.1	3	23.1
No epidermoide	5	4	80	0	0	1	20
Esquema de QT							
Platino + 5FU	11	4	36.4	5	45.5	2	18.1
Platino + Gemcitabina	4	3	75	1	25	0	0
Otro	3	1	33.3	0	0	2	66.7

Fuente: Boleta recolectora

Las respuestas totales y casi totales se asociaron a pacientes mayores de 50 años (85.7% vs 36.4%, $p=.057$), tumores < 4 cm (64.3% vs 25%, $p=.382$) y de histología epidermoide (69.2% vs 20%, $p=.088$). De nuevo el esquema de PLT-5FU es el más relacionado con mejores respuestas clínicas y patológicas (63.6% vs 25%, $p=.231$).

TABLA No. 9

**Características Histopatológicas en pacientes Histerectomizada
Post- Quimioterapia Neoadyuvante**

Características Histológicas n=18	Total	%
Ganglios con metástasis	0	0
Infiltración a cérvix mayor del 50%	5	27.8
Márgenes infiltrados	0	0
Parametrios infiltrados	0	0
Permeación Linfovascular	2	11.1

Fuente: Boleta recolectora

TABLA No. 10

Complicaciones en Pacientes Histerectomizadas

Complicaciones n=18	Total	%
Hemoperitoneo	1	5.6
Sangrado en capas	1	5.6
Total	2	11.2

Fuente: Boleta recolectora

VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

6.1 Discusión y Análisis de Resultados

En diversos estudios de Quimioterapia Neoadyuvante (QTNA) en pacientes con Cáncer de Cérvix, localmente avanzado, aún no se ha demostrado definitivamente que los tratamientos combinados con QTNA y cirugía, mejoren los resultados de la RT convencional. No obstante, está bien documentado que la QTNA basada en Cisplatino (CDDP) es bien tolerada y con tasas de respuesta aceptables; posibilitando que tumores inicialmente irresecables por su extensión loco regional se transformen en resecables y así poder brindarles tratamiento quirúrgico con Histerectomía radical. El fundamento de esta estrategia terapéutica consiste en que la QTNA, actúa sobre tejido con su vascularización intacta, reduciendo el volumen tumoral en tumores inicialmente inoperables. Así también se considera que el tratamiento sistémico podría eliminar micrometástasis clínicamente no evidenciables ubicadas fuera del campo quirúrgico o de irradiación, como las micrometástasis en ganglios paraórticos.^{27, 29, 30}

En nuestro estudio se utilizaron diferentes esquemas de QTNA, aunque todos basados en Cisplatino. Obtuvimos una tasa de respuesta global de 34.3%, la cual es inferior a la reportada en la literatura, en la que se reporta respuestas globales de 50 a 58%.^{29,30} Sin embargo, si tomamos en cuenta el esquema de PLT-5FU (que fue el que demostró mejores respuestas), las respuestas ascienden a 48.1%; y a 52.4% en carcinomas epidermoides. Consideramos que este porcentaje de respuestas inferior puede ser debido a que en la mayoría de estudios reportados en la literatura, se utilizan dosis plenas de Cisplatino de 100 mg/m², y nosotros utilizamos dosis de 50 mg/m², por los riesgos de toxicidad. Además, el 53.7% de los tumores eran mayores de 4 cm, en donde sólo se logró un 13.5% de respuestas favorables. Los tumores menores o iguales de 4 cm responden hasta 6.6 veces más que los tumores mayores de 4 cm, sobre todo al esquema de PLT-5FU (68% vs 10.3%, p<.001), y va acorde a lo que reporta la literatura en relación al tamaño, en los que se reportan mejores respuestas en tamaños tumorales menores de 6cm.^{22,29}

En cuanto a los diferentes esquemas de quimioterapia, encontramos que el esquema más efectivo fue PLT-5FU (Tabla 4). Comparando únicamente los esquemas con mayor número de pacientes (PLT-5FU vs PLT-GEM), las pacientes que recibieron PLT-5FU tienen 86% más oportunidad de responder al tratamiento, que las que recibieron PLT-GEM. Además

PLT-5FU es menos tóxico, y más barato. (Tabla 2). No encontramos otro estudio que utilizara este esquema de tratamiento, por lo que no existe literatura con la cual se pueda realizar una comparación; la mayoría de estudios únicamente utilizan el Cisplatino a dosis plenas como esquema de QTNA.

Parece no haber diferencia significativa en las respuestas entre epidermoides y No epidermoides ($p=.183$). Los epidermoides responden mejor al PLT-5FU (52.4 vrs 33.3%); $p=.029$) y da la impresión que los no epidermoides responden mejor al PLT-GEM (15.8% vrs 50%; $p=.657$); sin embargo el número de tumores no epidermoides es muy pequeño. Estos datos son equivalentes a lo que reporta la literatura, en la que la mayoría de histologías incluidas en los estudios, son de tipo epidermoide, por lo que se reportan mejores respuestas. Los casos no epidermoides, también son pocos los reportados en la literatura por lo que los datos no son concluyentes.^{6,14,29}

En nuestro estudio se reportó mejor respuesta en pacientes mayores de 50 años. Aunque no es estadísticamente significativo debido a lo pequeño de la muestra, se observa una tendencia clara, (43.5% en ≥ 50 años vs 29.5% en < 50 años, $p=.19$), sobre todo con el esquema de PLT-5FU (72.7% en ≥ 50 años). Esto es difícil de comparar en relación a lo que reporta la literatura, ya que la mayoría de estudios no realizan una comparación en relación a las edades de las pacientes y la respuesta a tratamiento. Pero es importante mencionar, que en estos estudios, el grupo de edad de predominio son menores de 50 años, por lo que el grupo mayor de 50 años, es muy pequeño para mostrar datos concluyentes.^{6,14,16,29}

En nuestra experiencia, la QTNA fue bastante bien tolerada, lo cual no provocó interrupciones ni atrasos en la mayoría de las pacientes. Únicamente el 14.3% de las pacientes reportaron toxicidad gastrointestinal de cualquier grado y 3 pacientes toxicidad gastrointestinal severa. Nosotros documentamos que el esquema de quimioterapia que mayor toxicidad presenta es el basado en Cisplatino y Gemcitabina. Esto es bastante comparable a lo que reporta la literatura, ya que estudios como los de Dueñas y cols y Gianni y cols únicamente se reportan casos de toxicidad leve sin abandono de tratamiento, probablemente también por esquemas poco tóxicos que se utilizaron en estos estudios, como el cisplatino, la vincristina y la bleomicina. En nuestro estudio, los síntomas que mayormente se reportaron fueron diarrea, náuseas, vómitos y cólico abdominal. Esto es comparable a los efectos documentados por Dueñas y Gianni, en los que se reporta náuseas

y vómitos grado 2 en casi la mitad de todos los ciclos, alopecia que se observó en la totalidad de las pacientes, y toxicidad hematológica que se observó en menos del 10% de los ciclos y todas ellas grado 1.^{16, 29, 32}

En nuestro estudio se obtuvo una tasa de resecabilidad del 78.3% en el grupo de pacientes que respondieron a la QTNA. Esto muy parecido a lo que reporta la literatura en estadios localmente avanzados que indican puede variar de 65% a 88%.²⁹ A estas pacientes se les efectuó histerectomía radical Piver Tipo III, reportando un 11.2% de complicaciones quirúrgicas (sangrado en capas y hemoperitoneo). Esto es comparado a lo que reporta un meta-análisis de 8 estudios, en el que se documentó que no existe diferencia en tiempo quirúrgico (p:0.19), pérdidas sanguíneas transoperatorias (p: 0.48), ni complicaciones pre y post operatorios (p:0.60) en pacientes que son sometidas a cirugía sin QTNA y aquellas con QTNA.³²

Las respuestas totales y casi totales se asociaron a pacientes que recibieron quimioterapia a base de PLT-5FU (63.6 vs 25%); p=.231, mayores de 50 años (85.7 vs 36.4%); p=.057, tumores < 4 cm (64.3 vs 25%); p=.382 y de histología epidermoide (69.2 vs 20%); p=.088. Debido al número pequeño de pacientes (18), no se permite extraer conclusiones definitivas en este aspecto, aunque los resultados parecen reforzar la experiencia de otros centros de QTNA y cáncer de cérvix localmente avanzado.^{6, 16, 29}

El estudio histopatológico de las piezas quirúrgicas reveló una excelente respuesta parametrial y en ganglios linfáticos (ninguna presentó enfermedad residual microscópica en parametrios o ganglios positivos). Estos datos sustentan las ventajas potenciales de la QTNA para reducir (down-stage) los factores pronósticos de recaída, principalmente la presencia de ganglios pélvicos infiltrados por tumor, reportándola menor al 15%.^{6, 29} Otros factores patológicos que constantemente han demostrado su valor pronóstico negativo para recurrencia y supervivencia son la invasión estromal y la permeación linfovascular. En nuestro estudio estos fueron reportados en el 27.8% y 11.1% de los casos respectivamente, indicándose adyuvancia con Radioterapia a estos pacientes. Esto es similar a lo reportado en la literatura, en la cual se reporta hasta en el 33% debieron recibir radioterapia adyuvante.^{4, 6, 20, 21}

En concordancia con otras experiencias, demostramos que la QTNA en cáncer de cérvix localmente avanzado, se justifica en aquellos estadios en los que es previsible una elevada tasa de respuesta, es decir tamaño tumoral menor de 4 cm, pacientes mayores de 50 años, independientemente de la estirpe histológica, permitiendo así que la mayor parte de estas pacientes puedan ser operadas y con ello quizá mejorar la sobrevida, ya que estudios reportan 62% de sobrevida en quienes responden a la QTNA.^{16,29}

Aunque en nuestro estudio únicamente se documentó una recurrencia, lo cual equivale al 5.6% de las pacientes operadas, se considera el estudio debe continuar por más tiempo para evaluar el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global, así como realizar una comparación con las pacientes que no respondieron a QTNA y fueron enviadas a tratamiento con Radioterapia. En la literatura existen estudios randomizados que comparan QTNA + Cirugía vs. RT convencional en pacientes con estadios localmente avanzados, en los que reportan un beneficio de los pacientes que reciben QTNA más cirugía. Por ejemplo, Sardi y colaboradores en su estudio reportan una ventaja de la cirugía vs RT en pacientes sometidas a QTNA de 80% vs 61% en relación al periodo libre de enfermedad; y una sobrevida global de 81% vs 69% con una media de seguimiento de 67 meses.²² Por otro lado Gianni y colaboradores reportan una ventaja significativa en la sobrevida global en el grupo sometido a QTNA + cirugía vs RT de 62% vs 28% respectivamente.²⁹ Bennedetti y colaboradores, en un estudio randomizado de 441 pacientes, en el que se comparan 2 grupos de pacientes, uno sometido a QTNA + Cirugía y otro con RT sola, se documentó un periodo libre de enfermedad de 58.9% vs 44.5% (p: 0.007) y una sobrevida global de 55.4 vs 41.3% (p: 0.02).³³

En países en desarrollo en donde la radioterapia no es un tratamiento que está al alcance de todas las pacientes, y si lo está, puede retrasarse el mismo por la escasez de este servicio, la QTNA seguida de cirugía radical es un alternativa aceptable en pacientes con cáncer de cérvix Etapa IIB, con toxicidad manejable y buenas tasas de respuestas favorables.

6.2 CONCLUSIONES

- 6.2.1** La quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino parece tener un impacto importante en reducir los factores de riesgo de recurrencia, en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado.
- 6.2.2** La Quimioterapia Neoadyuvante es bien tolerada como opción terapéutica en las pacientes con cáncer de cérvix en estadio IIB, en especial el esquema de Cisplatino y 5FU, ya que es menos tóxica y más barata.
- 6.2.3** El tamaño de la lesión ≤ 4 cms y una edad > 50 años, son los factores más determinantes para una respuesta favorable en pacientes sometidas a QTNA, sin importar la estirpe histológica, por lo que la QTNA debe dirigirse más hacia pacientes con estas características.
- 6.2.4** La tasa de resecabilidad en pacientes con cáncer de cérvix en estadio IIB que responden a QTNA es del 78.3%, por lo que debe de seleccionarse adecuadamente a pacientes, para que se vean beneficiadas con el tratamiento.
- 6.2.5** La cirugía a realizar debe de ser una Histerectomía Radical Piver tipo III. En nuestras pacientes las complicaciones no fueron mayores que lo reportado en la literatura. La QTNA no aumenta las complicaciones de este tipo de cirugía.
- 6.2.6** La Histerectomía Radical debe efectuarse en un lapso no mayor a 4 semanas después del último ciclo de QTNA pues los tumores pueden progresar con un mayor tiempo de espera (4 pacientes en nuestro estudio), imposibilitando el beneficio quirúrgico.
- 6.2.7** La adyuvancia con Radioterapia, en pacientes sometidas a QTNA y cirugía, debe indicarse únicamente cuando aún persistan factores de riesgo de recurrencia en la histología postoperatoria (invasión estromal mayor del 50%, presencia de permeación linfovascular, márgenes positivos o ganglios positivos). Se continuará el seguimiento de nuestros pacientes, para determinar si efectivamente las recurrencias se mantienen dentro del margen aceptable con esta conducta terapéutica.

6.2.8 A un promedio de seguimiento de 33.7 meses, únicamente se documentó 1 recurrencia, lo cual equivale al 5.6% (seguimiento mínimo de 22 meses, y un máximo de 48 meses.) Sin embargo, se deben seguir estos pacientes para determinar periodos libres de enfermedad y supervivencias a largo plazo.

6.3 RECOMENDACIONES

- 6.3.1 Evaluar la utilización de Quimioterapia Neoadyuvante como alternativa de tratamiento en pacientes con Cáncer de Cérnix Estadío IIB, > 50 años y con tumores ≤ 4 cms, preferiblemente con esquema de Cisplatino + 5FU.
- 6.3.2 Realizar un estudio comparativo del periodo libre de enfermedad y sobrevida global de las pacientes que no tuvieron respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante y fueron enviados a Radioterapia y compararlos con los pacientes que fueron operadas.
- 6.3.3 Continuar seguimiento de las pacientes sometidas a QTNA y cirugía, para determinar su evolución a largo plazo, efectos secundarios y recurrencias.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Devita V, et al. Principles and practice of Oncology. 10th edition. Wolters Kluwer. Health Library, 2014. 1493-1521.
2. Abeloff M, et al. Oncología clínica. 3ra. Edición. Elsevier Madrid, España. 2005. Vol II. 2230-2300.
3. Registro y Estadística. Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo del Valle S. 2013.
4. Robova H, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2010; 20 (11 Suppl 2): 42-46.
5. Berek, J. et al. GINECOLOGÍA DE BERECK Y NOVAK. 16 edición, Editorial Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Barcelona, España, 2015: 1459 - 1510
6. Dueñas A, et al. Quimioterapia Neoadyuvante en pacientes con carcinoma epidermoide de cérvix estadio IB2 y IIA, INCAN. Revista Instituto Nacional de Cancerología 2000; 46(1):21-27.
7. Berek J, et al. ONCOLOGIA GINECOLOGICA. 5ta Edición. Editorial Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins. 2010: 1304-1340
8. Cardenas J, et al. Randomized neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma Stage IIB. PEC+RT versus RT. Procc ASCO 1991; 10: 620.
9. Shorge J, et al: WILLIAMS GINECOLOGIA. 1era Edición, Editorial Mc GrawHill. México 2008: 646 a 663.
10. Cervical Cancer Treatment: NIH, National Cancer Institute, 2015. www.cancer.gov.
11. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Actualización febrero de 2016. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

12. Disaia P, et al. ONCOLOGIA GINECOLOGICA CLINICA; Octava Edición, Editorial Harcourt Brace, Madrid, España 2015: 58-978.
13. Figueira F. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced cervical cancer patients. Instituto Nacional de Cancer, Brazil. 2014. NCT02309658. Clinical Trials.gov
14. Eddy GL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1995; 57(3): 412-416.
15. Eddy GL. Neoadjuvant chemotherapy before surgery in cervical cancer. *Monogr NCI* 1996; 21: 93-96.
16. Chang HC, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, vincristine, and bleomycin and radical surgery in early-stage bulky cervical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30: 281-285.
17. Chauvergne J, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy vs. radiotherapy in stage IIB, III carcinoma of the cervix: A cooperative study of the French Oncology Centers. *Procc ASCO* 1988; 7: 136.
18. Serur E, et al. Neoadjuvant chemotherapy in stage IB2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 348-356.
19. Peng YH, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery alone for cervical cancer: Metaanalysis of randomized controlled trials. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2016;42(2):128-35
20. Namkoong SE, et al. Comparative study of the patients with locally advanced stages I and II cervical cancer treated by radical surgery with and without perioperative adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 136-142.

21. Hoskins W. Prognostic factors for risk of recurrence in stage IB and IIA cervical cancer. In: Burghardt E, Monaghan JM (eds). *Clinical obstetrics and gynecology*. London: Bailliere-Tindall, 1989: 817.
22. Sardi J, 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: 61-69.
23. Tierney J, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant Chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Data base Syst Rev* 2004: Issue 2, Art No.CD001774. <http://www.cochrane.org/es/CD001774>.
24. Tierney J. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2470-2486.
25. Lapresa M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015;15:1171-1181
26. Rydzewska L, et al: Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: Art No.CD007406. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235641>
27. Sung-Jong L, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for cervical cancer: Rationales and Evolving Data. Department of Obstetrics and Gynecology, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea. *InTech* 2013. 87-97. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/44793>.
28. Tierney J. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Meta-analysis. *Cochrane Gynaecological*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Abril, 2004. Issues 2, Art CD001774: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106161>
29. Gianni S, et al. Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y/o radioterapia. Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Universidad de Buenos Aires. *Revista de la Asociación de Ginecología Oncológica* 2003; 13: 67 - 87. <http://www.aaginonc.org.ar/revista.php>

30. Valdivia F, et al. Quimioterapia neoadyuvante para cáncer de cérvix: experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú. *Acta Cancerología*. 2007; 35 (1): 9-14.
31. García F. Tesis: Factores pronóstico y quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma de cérvix uterino. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Obstetricia y Ginecología, 2004. <http://eprints.ucm.es/2956>
32. He D, et al. The safety and efficacy of the preoperative neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer: a systematic review and meta analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015; 8(9): 14693 -700.
33. Bennetti-Panici P, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (1): 179-88.

VIII. ANEXOS

INSTRUMENTO

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Instituto Nacional de Cancerología "Dr. Bernardo del Valle S"
Quimioterapia Neoadyuvante en Cáncer de Cérvix.

Nombre: _____ Registro: _____ No. Boleta _____

Edad: _____ Procedencia: _____ Escolaridad: _____

Ginecológicos: P _____ G _____ AB _____ C _____ No. parejas sexuales _____

Síntomas y Signos _____

Estadio: _____

Histología: _____ Karnofsky _____

Hematología Inicial: WBC _____ Hb _____ Ht. _____ Creat _____

Rx Tórax _____ TAC Pélvica _____

Antecedentes médicos: _____

EVALUACION INICIAL: _____

EVALUACION CLINICA DESPUES DE 3 CICLOS. _____

QUIRURGICA SI _____ NO _____

HALLAZGOS QUIRÚRGICOS: _____

HALLAZGOS PATOLOGICOS: _____

**COMPARACION DE ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX EN ESTADIOS IIB, EN EL INSTITUTO DE
CANCEROLOGÍA Y HOSPITAL " DR. BERNARDO DEL VALLE S". DURANTE EL
PERIODO DE MARZO DE 2011 A OCTUBRE DE 2015.**

Ginecología Oncológica, INCAN 2011 - 2015

Guatemala, _____ de _____ de 2,01__

Reg. Médico: _____

Yo, _____
_____ de _____ años de edad, en calidad de paciente de la Unidad II, del
Instituto de Cancerología (INCAN), Guatemala, AUTORIZO a los médicos de dicha
unidad para someterme al protocolo de estudio de Quimioterapia Neoadyuvante
seguido de histerectomía radical .

Se me explicó en que consiste el protocolo de estudio, las ventajas y posibles
desventajas del mismo, así como las complicaciones quirúrgicas de la histerectomía
radical, la pobre respuesta a tratamiento de quimioterapia, lo cual imposibilitaría
la realización de un procedimiento quirúrgico, y debería de recibir tratamiento de
radioterapia.

A sí mismo, estoy de acuerdo en ser incluida en el Estudio:

COMPARACION DE ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX EN ESTADIOS IIB, EN EL INSTITUTO DE
CANCEROLOGÍA Y HOSPITAL " DR. BERNARDO DEL VALLE S". DURANTE EL
PERIODO DE MARZO DE 2011 A OCTUBRE DE 2015

Ante lo cual firmo la presente,

F. _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "COMPARACION DE ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX EN ESTADIOS IIB, EN EL INSTITUTO DE CANCEROLOGÍA Y HOSPITAL "DR. BERNARDO DEL VALLE S". DURANTE EL PERIODO DE MARZO DE 2011 A OCTUBRE DE 2015". para pronósticos de consulta académica, sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.