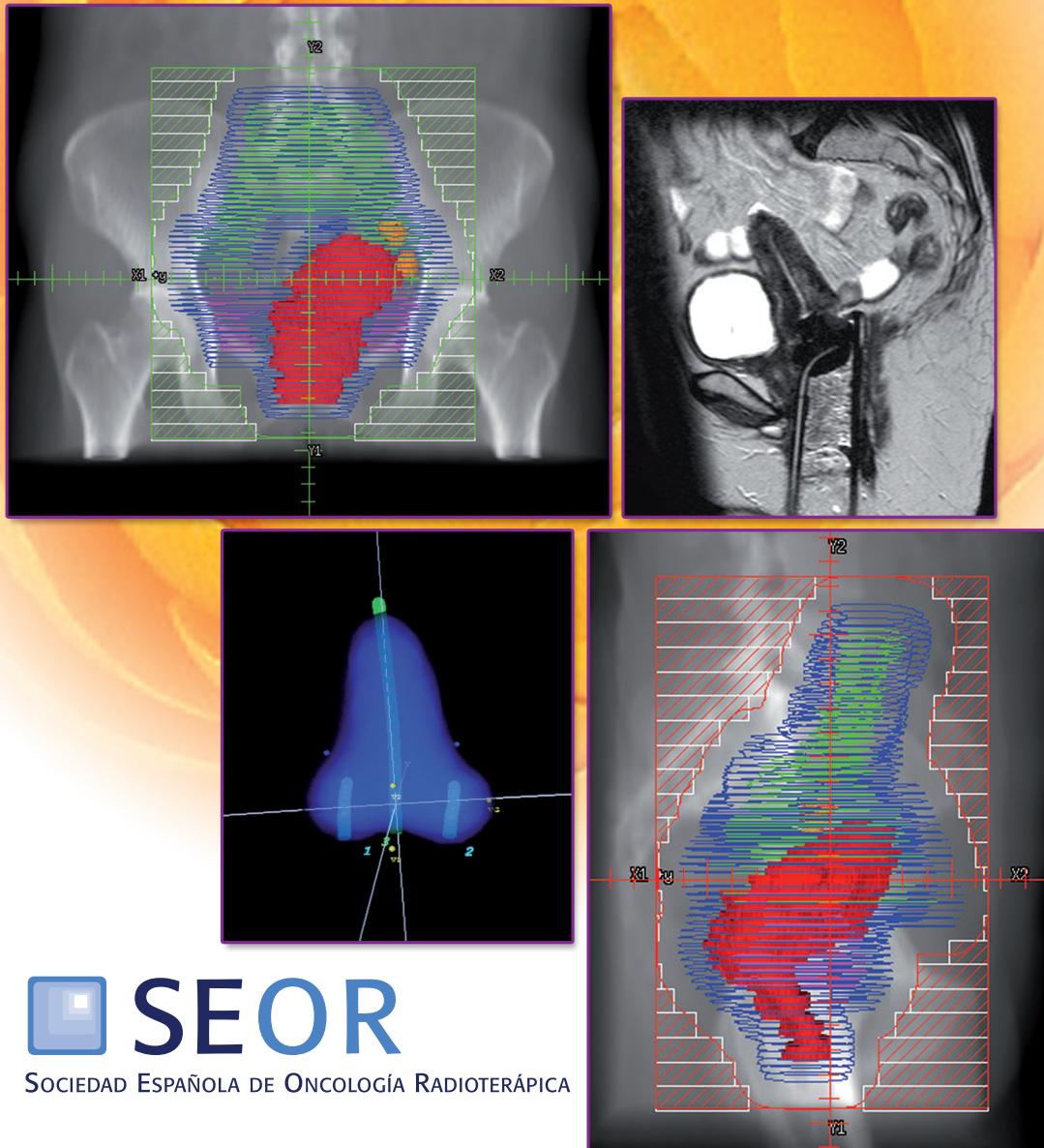


GUÍA DE

Tumores

ginecológicos

Oncología Radioterápica



SEOR

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Francisco Casquero Ocio
Grupo de Trabajo de Tumores Ginecológicos. SEOR

GUÍA DE TUMORES GINECOLÓGICOS. ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Francisco Casquero
Grupo de Trabajo de Tumores Ginecológicos. SEOR



© Copyright 2013. Francisco Casquero Ocio
© Copyright 2013. Grupo de Trabajo de Tumores Ginecológicos. SEOR
© Copyright 2013. Arán Ediciones, S. L.



Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid
e-mail: libros@grupoaran.com
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida,
total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o
mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de
reproducción de información sin el permiso por escrito
de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 978-84-92977-67-3

ÍNDICE DE AUTORES

COORDINADOR

Francisco Casquero Ocio
Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

AUTORES

Nuria Alberti Masgrau
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

José M.^a Azcoaga Blasco
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Natividad Bascón Santaló
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Francisco Casquero Ocio
Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

Sofía Córdoba Largo
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Vicente Crispín
Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia

Juan Francisco Cueva Bañuelos
Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

María Teresa Curiel García
Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

María Luisa Fernández
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Ezequiel González Patiño
Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

Herminio A. González Suárez
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

José Luis Guinot
Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia

Lucía Hernández Sánchez
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Carlos Holguera Blázquez
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Magdalena Márquez García Salazar
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Juan Carlos Menéndez
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

José Pérez Calatayud
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

José Pérez-Regadera Gómez
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Anna Reig Castillejo
Hospital de L'Esperança. Parc de Salut Mar. Barcelona

Silvia Rodríguez
Hospital Clínica Benidorm. Benidorm, Alicante

Isabel Rodríguez Rodríguez
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Nuria Salvador Garrido
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Sonsoles Sancho García
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Alejandro Tormo
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

A. M.^a Varela Pazos
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

María Vieito Villar
Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

SUMARIO

TUMORES GINECOLÓGICOS

Capítulo 1 Anatomía patológica de los tumores ginecológicos.....	11
 TUMORES DE CÉRVIX UTERINO	
Capítulo 1 Resonancia magnética en la estadificación del cáncer de cérvix	31
Capítulo 2 Cirugía conservadora en el cáncer de cérvix	43
Capítulo 3 Cómo seleccionar pacientes con cáncer de cérvix precoz (IB-IIA) para tratamiento quirúrgico o radioterápico.....	47
Capítulo 4 Tratamiento de los estadios iniciales en cáncer de cérvix	55
Capítulo 5 Cáncer de cérvix localmente avanzado	61
Capítulo 6 Cáncer de cérvix: indicaciones de radioterapia posoperatoria.....	69
Capítulo 7 Determinación de volúmenes en el tratamiento del cáncer de cérvix con radioterapia externa	75
Capítulo 8 Planificación con resonancia magnética en carcinoma de cérvix	81
Capítulo 9 Tratamiento de las recidivas en cáncer de cérvix	87
Capítulo 10 Seguimiento del cáncer de cérvix	91
Capítulo 11 Consenso del grupo de braquiterapia de la SEOR sobre la planificación 3D en braquiterapia ginecológica	97
Capítulo 12 Estado actual de la quimioterapia en cáncer de cérvix	103
Capítulo 13 Cuidados locales en el manejo del cáncer de cérvix y corpus uterino tratado con radioterapia.....	111

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Capítulo 1	
Carcinoma de endometrio. Métodos de imagen	117
Capítulo 2	
Estadificación quirúrgica en el cáncer de endometrio	127
Capítulo 3	
Cáncer de endometrio. Estadios iniciales	133
Capítulo 4	
Cáncer de endometrio avanzado	141
Capítulo 5	
Cáncer de endometrio. Delimitación de volúmenes de tratamiento	155
Capítulo 6	
Cáncer de endometrio. Tratamiento de las recidivas	163
Capítulo 7	
Sarcomas uterinos	167
Capítulo 8	
Recidiva en sarcomas uterinos	175
Capítulo 9	
Seguimiento de los tumores de endometrio	179

CÁNCER DE VAGINA

Capítulo 1	
Cáncer de vagina	185

CÁNCER DE VULVA

Capítulo 1	
Cáncer de vulva	191

TUMORES GINECOLÓGICOS

ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS TUMORES GINECOLÓGICOS

N. Alberti Masgrau, L. Hernández Sánchez
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

CLASIFICACIÓN

Tumores de la vulva

- Condiloma acuminado.
- Hidradenoma papilar.
- Carcinoma epidermoide y lesiones precursoras.
- Melanoma maligno.
- Enfermedad de Paget extramamaria.

Tumores de la vagina

- Carcinoma epidermoide y lesiones precursoras.
- Adenocarcinoma (de células claras).

Tumores del cérvix uterino

- Carcinoma epidermoide y lesiones precursoras.
- Adenocarcinoma y lesiones precursoras.
- Otros carcinomas.

Tumores del cuerpo uterino

Tumores del endometrio

- Pólipo endometrial.
- Adenocarcinoma endometrial.
- Tumores del estroma endometrial.
- Tumor mülleriano mixto maligno.

Tumores del miometrio

- Leiomioma.
- Leiomiosarcoma.

Tumores de las trompas de Falopio

- Tumor adenomatoide.
- Adenocarcinoma.

Tumores del ovario

Tumores epiteliales

- Tumores serosos.
- Tumores mucinosos.
- Tumores endometrioides.
- Tumores de células claras.
- Tumor de Brenner.

Tumores germinales

- Teratoma.
- Disgerminoma.
- Tumor del seno endodérmico.
- Coriocarcinoma.

Tumores de los cordones sexuales y del estroma

- Tumor de la teca y de la granulosa.
- Tumor de células de Sertoli-Leydig.
- Tecoma-fibroma.

Tumores metastásicos

1. TUMORES DEL CÉRVIX UTERINO

Se comenta antes la neoplasia cervical que la desarrollada en vulva y vagina puesto que su principal patología tumoral (carcinoma epidermoide y lesiones precursoras) es superponible a la de las otras dos estructuras.

La patología neoplásica cervical es de gran trascendencia clínica ya que el cérvix representa el órgano “diana” de los carcinomas ginecológicos extraováricos, hecho que explica que la práctica totalidad de los tumores cervicales sean *carcinomas*.

Existen tres grandes categorías de carcinoma cervical uterino: el carcinoma epidermoide (el más frecuente), el adenocarcinoma, y un amplio grupo de carcinomas mucho menos frecuentes.

La estadificación tumoral del carcinoma de cérvix uterino es común a todos los distintos tipos de carcinoma y contiene cinco estadios clínicos:

1. *Estadio 0*: lesión premaligna *in situ*.
2. *Estadio I*: tumor confinado al cérvix. Se divide en dos categorías: IA (carcina microinfiltrante) y IB (carcina infiltrante).
3. *Estadio II*: tumor extendido más allá del cérvix, pero que respeta pared pélvica y tercio distal de la vagina, pudiendo cursar sin (IIA) o con (IIB) infiltración de parametros.
4. *Estadio III*: tumor que afecta el tercio distal de la vagina (IIIA) o bien que invade la pared pélvica, es causa de hidronefrosis o produce riñón afuncionante sin otra causa justificada (IIIB).
5. *Estadio IV*: tumor que afecta clínicamente a la mucosa rectal o vesical o se extiende más allá de la pelvis, produciendo afectación de órganos vecinos (IVA) o metástasis a distancia (IVB).

1.1. Carcinoma epidermoide y lesiones precursoras

Constituyen la patología tumoral más frecuente del cérvix uterino, representando el 75-90 % de todos los carcinomas cervicales.

En el desarrollo del carcinoma epidermoide cervical y sus lesiones precursoras realiza un papel fundamental la *infección del epitelio escamoso por el VPH*, un virus de transmisión sexual e inequívoco potencial oncogénico, considerado como el principal agente etiológico del establecimiento y desarrollo de la neoplasia escamosa cervical (está presente en aproximadamente el 90 % de las lesiones premalignas y en el 85 % de los carcinomas epidermoides infiltrantes).

Tipos de VPH

Se conocen en la actualidad más de 100 tipos distintos de VPH. Un elevado número de esos tipos muestran ese especial tropismo por la mucosa anogenital, destacando (entre los más importantes) los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, etc. Según el potencial oncogénico del virus clasificamos el VPH en dos grandes categorías de riesgo:

- *Virus de bajo riesgo* (tipos 6, 11, 40, 42, 44, 61, 70, 72...) caracterizados por poseer escasa capacidad de generar lesiones escamosas premalignas de alto grado y carcinomas infiltrantes.
- *Virus de alto riesgo* (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 68...) con gran capacidad de generar lesiones premalignas severas y carcinomas infiltrantes.

1.2. Lesión intraepitelial escamosa (SIL)

La nomenclatura y clasificación de las lesiones escamosas premalignas del cérvix uterino ha sufrido modificaciones a lo largo del tiempo. En un principio (durante una década) se denominaron con el término *displasia epitelial*, estableciéndose cuatro grados de severidad: displasia leve, moderada, intensa y carcinoma *in situ*. En esa etapa el condiloma no se consideraba una lesión premaligna. Más tarde se unificaron en un único concepto denominado *neoplasia intraepitelial cervical o CIN*, estableciéndose tres categorías: CIN I (equivalente a la displasia leve), CIN II (equivalente a la moderada) y CIN III (equivalente a la displasia intensa y al carcinoma *in situ*). Durante esta etapa terminológica (duró aproximadamente 30 años) el condiloma se consideraba una lesión íntimamente relacionada con el CIN, pero de carácter no definitivamente premaligno. En la actualidad, el sistema Bethesda impone el nuevo término

genérico de *lesión intraepitelial escamosa o SIL* para definir estas lesiones y establece dos categorías distintas: el *SIL de bajo grado* (que incluye el CIN I –displasia leve– y el condiloma; considera ya ambas lesiones como formas diferentes de expresión de un mismo proceso, la infección activa por el VPH), y el *SIL de alto grado* (engloba en esa categoría al CIN II –displasia moderada– y al CIN III –displasia intensa / carcinoma *in situ*–). La ventaja de esta última clasificación es que refleja mejor la biología del proceso y el tratamiento a seguir.

Microscopía

Los SIL son lesiones de crecimiento neoplásico estrictamente intraepitelial, que siempre cursan con indemnidad de la membrana basal. Se desarrollan a nivel del epitelio escamoso metaplásico de la zona de transición ecto-endocervical (epitelio infectado por el VPH) y su tendencia es extenderse al canal endocervical (raramente al ectocérvix) afectando el epitelio de superficie, pudiendo deslizarse hacia el componente glandular del corion subepitelial. Es frecuente observar, en un mismo cuello uterino, la coexistencia contigua de lesiones de bajo grado (CIN I –condiloma–) y alto grado (CIN II-CIN III).

- *SIL de bajo grado*: lesión poco agresiva que traduce una infección activa por el VPH y conlleva la presencia de CIN I (proliferación desordenada de células basaloïdes atípicas afectando el tercio distal del espesor epitelial –con indemnidad de la membrana basal–) junto a signos de *condiloma*, caracterizados por coilocitosis, atipia nuclear, acantosis, papilomatosis y paraqueratosis (Fig. 1). Esa lesión habitualmente no se trata y su actitud clínica es el control periódico clínico y morfológico (citológico/biopsico) de la misma. En la actualidad, la posibilidad de realizar estudio molecular de VPH (detección y tipificación viral) sobre material citológico cervicovaginal procesado en medio líquido (citología líquida) permite un mejor seguimiento y control de esas lesiones de bajo grado.
- *SIL de alto grado*: lesión intraepitelial agresiva que corresponde a la proliferación neoplásica de células epiteliales atípicas afectando más del tercio distal del espesor epitelial, pudiendo quedar la lesión limitada a los dos tercios distales (CIN II) o afectar a todo o casi todo el espesor epitelial (CIN III), estando siempre indemne la membrana basal del epitelio (Fig. 2). Su tratamiento de elección es la conización.

Curso evolutivo

En la etapa inicial de la infección viral (etapa poscontagio) el epitelio cervical infectado puede expresar:

- *Ausencia de lesión morfológica*, si la infección viral establecida es latente (es poco frecuente).

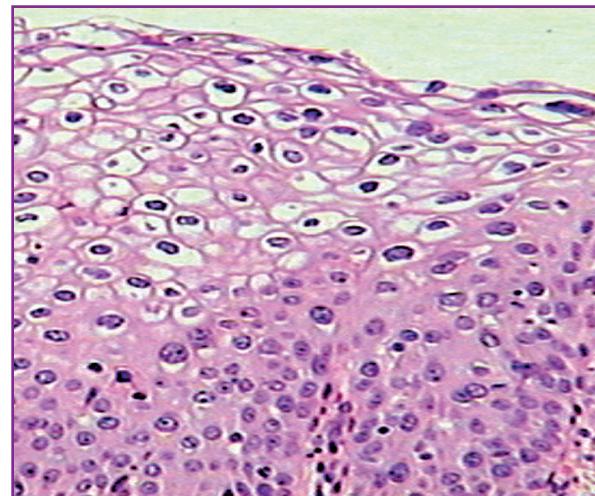


Figura 1. Imagen microscópica de un condiloma cervical con notable coilocitosis y atipia nuclear a nivel de las células escamosas del estrato superficial del epitelio.

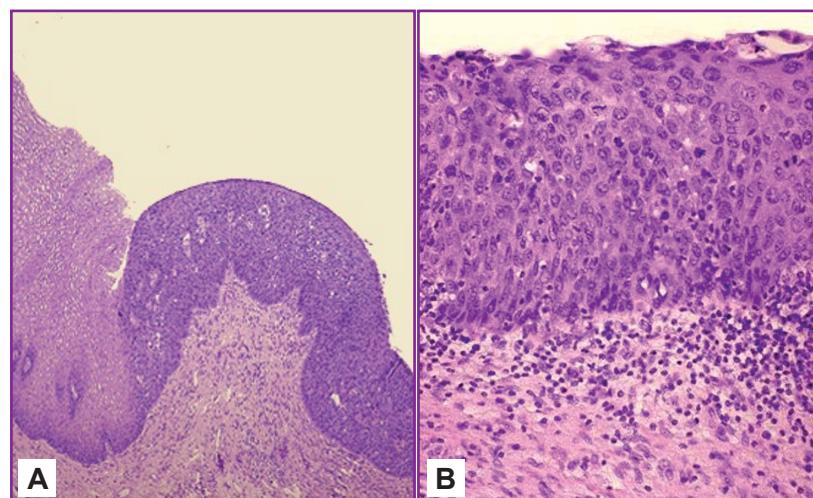


Figura 2. Imagen microscópica de un CIN III (carcinoma *in situ*) de cérvix uterino. En la visión panorámica (A) contrasta la densa tinción basófila del epitelio afectado por el CIN III (lado derecho de la imagen) con la mayor palidez del epitelio hiperplásico benigno contiguo. A gran aumento (B) se observa cómo la proliferación celular neoplásica afecta a todo el espesor epitelial, coexistiendo con indemnidad de la membrana basal.

– Un *SIL de bajo grado* (*condiloma y CIN I*), si se establece una infección viral activa (es lo más habitual). Una vez se ha establecido en el cérvix uterino esa lesión inicial de *SIL de bajo grado*, sus posibilidades evolutivas en el tiempo son tres:

- *Regresión espontánea de la lesión morfológica* (el *SIL de bajo grado* desaparece y el epitelio escamoso recupera su morfología normal).
- *Persistencia del SIL de bajo grado*.
- *Progresión a SIL de alto grado/carcinoma epidermoide infiltrante*.

La tendencia evolutiva a un proceso u otro estará condicionada por varios factores, destacando entre los más importantes:

- El tipo de VPH que ha infectado el epitelio cervical (bajo / alto riesgo).
- El tiempo de duración de la infección viral activa (a más tiempo, mayor riesgo de progresión).
- El nivel de actividad replicativa viral (un alto nivel replicativo favorece la progresión de la lesión).

1.3. Carcinoma epidermoide

Hasta hace 50 años era el carcinoma más frecuente del aparato genital femenino (AGF) y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. En la actualidad, gracias al screening citológico cervicovaginal que permite el diagnóstico y tratamiento precoz de la lesión en fase premaligna de *SIL* (estadio curable), la incidencia del carcinoma epidermoide infiltrante cervical ha disminuido drásticamente, pasando a ocupar un 8.º lugar en las causas de muerte por cáncer en la población femenina.

Suele afectar a mujeres mayores de 40 años, aunque cada vez se observa en pacientes más jóvenes (la mayor precocidad sexual conlleva mayor precocidad en la infección por VPH y un desarrollo del *SIL* y del ca infiltrante más temprano).

Clínica

Es variable. Aunque hay casos asintomáticos, habitualmente debuta con síntomas como hemorragia vaginal (espontánea, costal), leucorrea, disuria...

Macroscopía

El tumor puede mostrar un crecimiento predominantemente exofítico (masa polipoide verruciforme) o endofítico (lesión nodular o ulcerada que suele engrosar y endurecer la pared cervical) (Fig. 3).

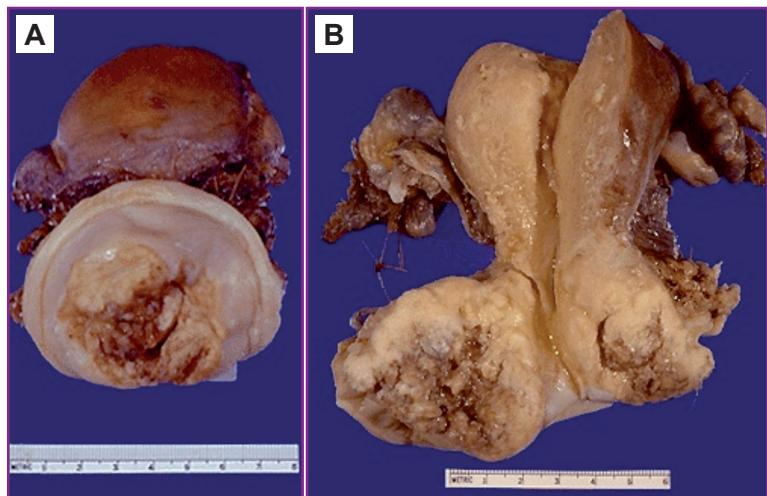


Figura 3. Pieza de histerectomía total simple con un carcinoma epidermoide de cérvix, estadio IIB. En su visión externa (A) se observa protusión del tumor por el orificio cervical externo, ulceración de su superficie y afectación focal del ribete vaginal. A la apertura de la pieza (B), la neoplasia invade ampliamente la pared cervical, focalmente el parametrios, y respeta el endometrio y el miometrio, mostrando al corte un aspecto carnoso blanquecino-parduzco.

Microscopía

Es una neoplasia maligna infiltrante originada en el epitelio escamoso de la zona de transición endo-ectocervical y compuesta exclusiva o casi exclusivamente por células escamosas malignas. En su forma *convencional*, se reconocen tres grandes categorías histológicas de carcinoma epidermoide:

- a. *Queratinizante de células grandes*: tumor bien diferenciado que forma perlas córneas (Figs. 4 y 5).
- b. *No queratinizante de células grandes*: tumor moderadamente o pobemente diferenciado que presenta queratinización celular individual sin formar perlas córneas.

c. No queratinizante de células pequeñas: tumor pobemente diferenciado formado por células de aspecto basaloide y con escasa queratinización individual.

Existen asimismo *variantes histológicas* raras de carcinoma epidermoide como son el carcinoma verrucoso, el condilomatoso, el papilar o transicional, el linfoepiteloma-like y el sarcomatoide.

Diseminación y metástasis

Se puede diseminar por:

- Contigüidad* (muy frecuente) y afectar la vagina, el cuerpo uterino (endometrio y miometrio), el parametrios, el tracto urinario inferior y el recto.
- Vía linfática* (frecuente), responsable de las metástasis ganglionares regionales y a distancia.
- Vía hemática* (rara), responsable de las metástasis parenquimatosas a distancia, especialmente hepáticas, pulmonares y óseas.

Pronóstico y tratamiento

El factor pronóstico más determinante es el estadio tumoral, siendo la supervivencia a los 5 años del 80-90 % en el estadio I, del 75 % en el II, del 35 % en el III y del 10-20 % en el IV. Tiene también gran trascendencia pronóstica la afectación ganglionar (las metástasis ganglionares reducen sustancialmente la supervivencia incluso en un bajo estadio tumoral). El tipo y gradiente histológico tumoral tienen escaso valor pronóstico. El tratamiento depende del estadio tumoral y consiste fundamentalmente en cirugía radical (histerectomía radical con linfadenectomía pélvica) y/o radioterapia.

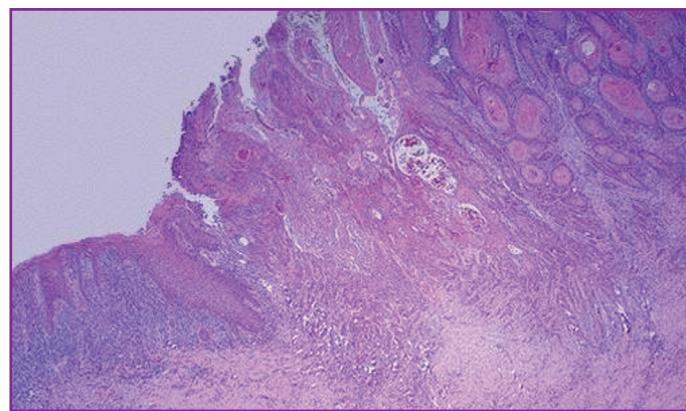


Figura 4. Carcinoma epidermoide queratinizante de células grandes en imagen microscópica panorámica. Destacan los numerosos nidos tumorales invadiendo ampliamente el estroma.

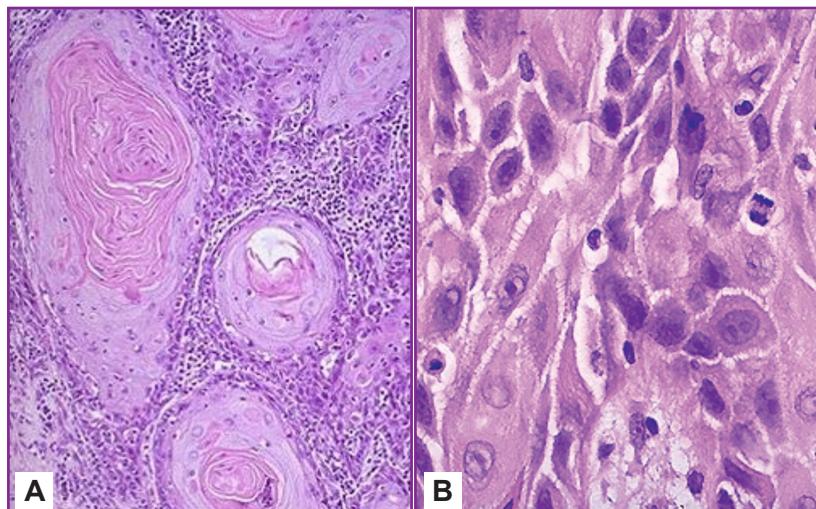


Figura 5. Carcinoma epidermoide queratinizante de células grandes a mediano (A) y gran aumento (B) microscópico. El tumor crece formando nidos tumorales escamosos con extensa queratinización central o perlas córneas (A) y expresa clara diferenciación escamosa de las células tumorales atípicas (B).

1.4. Adenocarcinoma

El adenoarcarcina primario de cérvix uterino era en el pasado una neoplasia muy infrecuente. En las dos últimas décadas se ha detectado un aumento de su incidencia y en la actualidad representa el 5-15 % de todos los carcinomas de cérvix uterino.

Generalmente son tumores sintomáticos y cursan con sangrado vaginal anómalo.

Hallazgos macroscópicos

Se originan casi siempre en la zona de transición ecto-endocervical y se extienden al endocérvidox. Aproximadamente la mitad de ellos son tumores exofíticos papilares o polipoides y el resto son o bien tumores infiltrativos (nodulares, difusos o ulcerados) o tumores macroscópicamente indetectables.

Hallazgos microscópicos

Los adenocarcinomas del cérvix uterino comprenden un heterogéneo grupo de tumores con gran variedad de patrones histológicos. Con frecuencia, los patrones histológicos están mezclados y se clasifican en función del tipo histológico dominante.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico depende del estadio, tamaño del tumor, gradiente histológico y metástasis ganglionares, si bien globalmente es menos favorable que el del carcinoma epidermoide. El tratamiento de elección es la radioterapia aislada o radioterapia y cirugía combinadas.

Las lesiones precursoras (premalignas) del adenocarcinoma cervical son menos conocidas que las del carcinoma epidermoide (SIL). Se clasifican en *displasia epitelial* y *adenocarcinoma in situ* o AIS y se asocian (igual que los SIL) a infección cervical por VPH (sugiriendo una patogenia común). Su tratamiento de elección es la conización cervical.

1.5. Otros carcinomas cervicales

El cérvix uterino puede desarrollar también, aunque son infrecuentes, otros tipos de carcinoma como el *adenoescamoso* y, mucho más raramente, el de células esmeriladas, el mucoepidermoide, el adenoide quístico, etc.

2. TUMORES DE LA VAGINA

La patología tumoral de la vagina es casi siempre secundaria a la infiltración por otros tumores ginecológicos. Este órgano desarrolla muy escasos tumores primarios (son excepcionales) y, cuando ocurren, corresponden prácticamente siempre a carcinomas.

2.1. Carcinoma epidermoide

Es el tipo más frecuente de carcinoma, representando el 95 % de todos los carcinomas vaginales primarios. Igual que en el de cérvix uterino, también en la vagina existen lesiones precursoras intraepiteliales de alto y bajo grado y en su patogenia juega un papel primordial la infección por el VPH. Un factor de riesgo importante para desarrollar ese tumor es padecer un carcinoma epidermoide de cérvix y/o de vulva.

Macroscopía

Se desarrollan frecuentemente en el tercio superior de la vagina, a nivel de las paredes anterior y lateral; se presenta como una lesión nodular o ulcerada que con frecuencia infiltra el cérvix uterino.

Microscopía

La gran mayoría son carcinomas epidermoides clásicos (convencionales) de aspecto similar al descrito en el cérvix uterino y con distintos grados de diferenciación histológica.

Pronóstico y tratamiento

La supervivencia general a los 5 años es del 50 %. El tratamiento es radioterapia externa e intracavatoria y/o cirugía (según la estadificación clínica).

2.2. Adenocarcinoma de células claras

Aunque es un tumor muy infrecuente (5 % de todos los carcinomas de vagina) representa el segundo tumor primario más frecuente de la vagina. Es característico de mujeres jóvenes (15-20 años) y el principal factor de riesgo es la exposición prenatal a DES.

Macroscopía

Su crecimiento es generalmente polipoide o nodular y se localiza generalmente en el tercio superior de la vagina.

Microscopía

Tumor que crece formando túbulos, papilas y nidos sólidos de células claras de amplio citoplasma glucogenizado. Con mucha frecuencia se asocia a adenosis vaginal (anormal presencia de epitelio glandular mülleriano benigno en el corion subepitelial de la vagina).

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es relativamente bueno y el tratamiento de elección es la cirugía.

3. TUMORES DE LA VULVA

En la vulva se pueden desarrollar muchos tipos diferentes de tumores primarios benignos y malignos, pero en general son bastante raros. Se comentan los más importantes.

3.1. Condiloma acuminado

Lesión escamosa benigna producida por la infección del VPH a nivel del epitelio vulvar.

Macroscopía

Se expresa en forma de múltiples lesiones verrucosas confluentes ubicadas en la piel y mucosa vulvar, perineal y perianal (Fig. 6.A).

Microscopía

Epitelio vulvar mostrando los característicos efectos citopáticos de este virus: acantosis, hiper-paraqueratosis y distintivos coilocitos con atipia nuclear en los estratos más superficiales (Fig. 6.B).

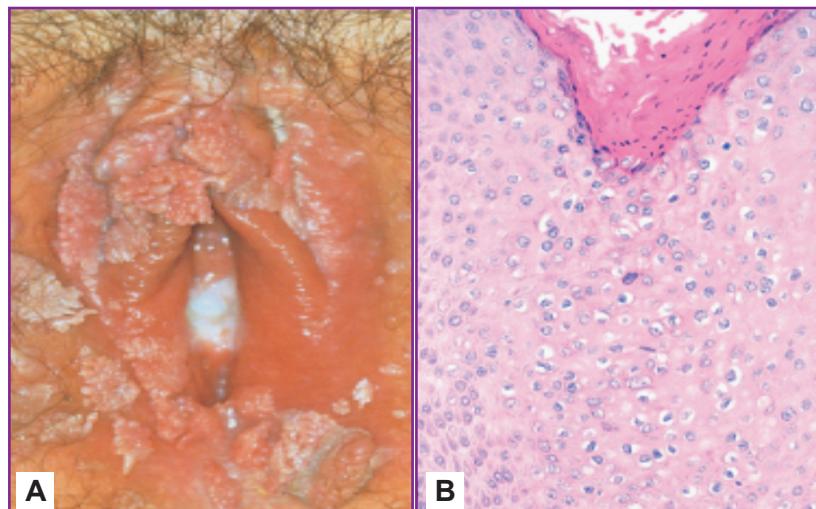


Figura 6. Condiloma acuminado vulvar expresado en forma de lesiones verrucosas confluentes múltiples afectando ampliamente la vulva y el periné (A) y mostrando coilocitosis e hiper-paraqueratosis al estudio histológico (B).

3.2. Hidradenoma papilar

Tumor benigno originado a partir del epitelio de las glándulas sudoríparas apocrinas modificadas de la vulva.

Macroscopía

Nódulo bien delimitado localizado frecuentemente a nivel de los pliegues interlabiales o labios vulvares mayores. La tendencia a ulcerarse hace que pueda confundirse clínicamente con un carcinoma.

Microscopía

Imagen muy similar a la del papiloma intraductal mamario (túbulos y papillas revestidas por una hilera de células mioepiteliales y una o dos hileras de células epiteliales cilíndricas no ciliadas).

3.3. Carcinoma epidermoide y lesiones precursoras

Igual que en el cérvix, también en la vulva el tumor maligno más frecuente es el carcinoma epidermoide y sus lesiones precursoras (VIN).

VIN

Abreviatura de *neoplasia intraepitelial vulvar*, representa la lesión escamosa premaligna de la vulva y muestra una morfología y patogenia similar al CIN. Se diferencia del CIN en que acontece en mujeres de más edad (40 años), es más multicéntrico, en un 10-30 % de los casos coexiste con lesiones escamosas premalignas de otra localización (cervicales y vulvares) y con mucha más frecuencia progresiona a carcinoma epidermoide infiltrante.

Carcinoma epidermoide

Es un tumor de macroscopía y microscopía similar a la del carcinoma epidermoide cervical que, como el cervical, puede diseminarse por vía linfática y hemática. A diferencia del cervical, el vulvar es un tumor raro (su incidencia es 8 veces menor), se desarrolla en mujeres posmenopáusicas y no siempre se asocia a infección por el VPH. El pronóstico depende de la estadificación clínica y viene determinado fundamentalmente por el tamaño del tumor, la profundidad de la invasión neoplásica y la diseminación ganglionar. Su tratamiento es quirúrgico (vulvectomía con linfadenectomía).

3.4. Melanoma maligno

El melanoma maligno primario de vulva es un tumor muy infrecuente que se establece en mujeres posmenopáusicas mayores de 60-70 años. Sus características macroscópicas y microscópicas son similares a las del melanoma maligno cutáneo, pero es de peor pronóstico debido a su desarrollo sobre epitelio mucoso.

3.5. Enfermedad de Paget extramamaria

Lesión maligna rara, morfológicamente idéntica a la enfermedad de Paget de la mama, caracterizada microscópicamente por la presencia de células epiteliales glandulares atípicas ubicadas en el seno de la epidermis vulvar (Fig. 7). A diferencia de la mama, en la vulva es una lesión de muy buen pronóstico debido a que su naturaleza es siempre *in situ* (no coexiste, como ocurre en la mama, con adenocarcinoma infiltrante subyacente).

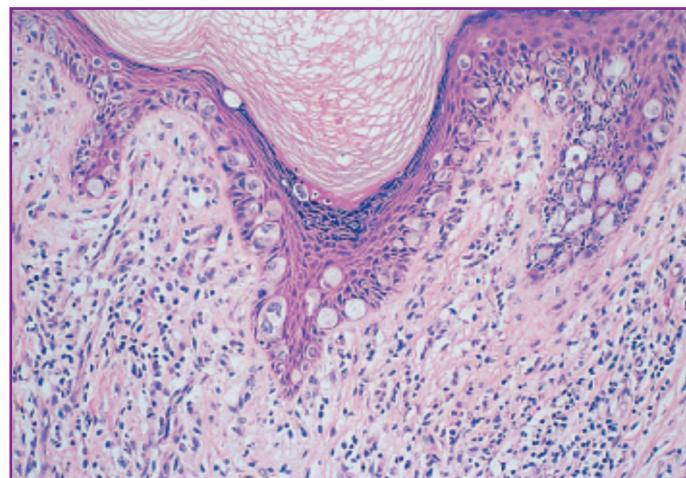


Figura 7. Imagen microscópica de una enfermedad de Paget de la vulva. Destaca la presencia de células epiteliales glandulares de amplio y claro citoplasma en el interior de la epidermis.

4. TUMORES DEL CUERPO UTERINO

4.1. Tumores del endometrio

Los tumores desarrollados en la mucosa endometrial pueden originarse a partir:

- Del componente epitelial glandular, fuente de tumores epiteliales benignos (*pólipo endometrial*) y malignos (*adenocarcinoma endometrial*).
- Del componente estromal, responsable del desarrollo de los *tumores del estroma endometrial*.
- De ambas estructuras anatómicas (glándulas y estroma), productoras de los *tumores müllerianos mixtos*.

4.1.1. Pólipo endometrial

Representa el tumor benigno más frecuente del endometrio (aunque en la actualidad no se contempla ya como una verdadera neoplasia, sino más bien como un foco circunscrito de hiperplasia endometrial).

- **Macroscopía:** lesión polipoide pedunculada de superficie lisa, coloración rosada-parduzca y consistencia blanda al corte, de tamaño variable.
- **Microscopía:** está compuesto por abundante estroma colagenizado/laxo con gruesos vasos sanguíneos y glándulas endometriales de naturaleza benigna de aspecto atrófico, proliferativo y/o hiperplásico.

4.1.2. Adenocarcinoma endometrial

Es, en la actualidad, el carcinoma infiltrante más frecuente de todo el aparato genital femenino. Se desarrolla habitualmente en mujeres posmenopáusicas (55-65 años).

Clínica

Son tumores frecuentemente sintomáticos que se manifiestan en forma de metrorragia (anómala en una mujer menopáusica) y/o leucorrea excesiva, razón por la cual resultan fácilmente detectables. La obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial y la esterilidad constituyen importantes factores de riesgo de este tumor.

Patogenia

Se describen dos grupos patogénicos distintos de carcinoma endometrial:

- a. Los que se asocian a un estado hormonal de hiperestrogenismo y se asientan sobre un endometrio con signos de hiperplasia glandular típica y atípica (representan el grupo más frecuente).
- b. Los que no se relacionan con un cuadro de hiperestrogenismo ni hiperplasia endometrial (son menos frecuentes y tienen peor pronóstico).

Macroscopía

Puede expresarse como un tumor polipoide localizado o como una extensa masa de crecimiento difuso que abarca la mayor parte de la superficie endometrial (Fig. 8).

Microscopía

Existen distintos tipos histológicos, siendo destacables tres de ellos:

- **Adenocarcinoma endometriode:** es el más frecuente. Representa el tipo clásico, se asocia a hiperestrogenismo e hiperplasia endometrial y puede ser bien (G1), moderado (G2) y pobemente (G3) diferenciado (Fig. 9). Puede mostrar diferenciación escamosa benigna (denominándose *adenocantoma*) y maligna (se denomina en ese caso *carcinoma adenoescamoso*).



Figura 8. Imagen macroscópica de un adenocarcinoma endometrial: pieza de histerectomía total con anexectomía bilateral abierta por cara anterior que muestra extensa masa tumoral blanquecina y carnosa ocupando toda la superficie y la luz de la cavidad endometrial.

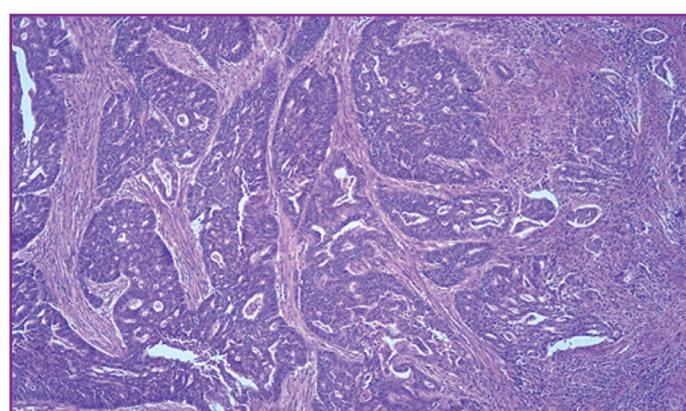


Figura 9. Imagen microscópica de adenocarcinoma endometriode moderadamente diferenciado infiltrando el músculo liso miometrial.

- *Adenocarcinoma de células claras* y *adenocarcinoma seroso papilar*: son menos frecuentes y su pronóstico es peor que el del carcinoma endometrioide, etiquetándose siempre como G3 (carcinomas pobremente diferenciados).

Diseminación y metástasis

Puede diseminarse por *contigüidad* (infiltrando primero el miometrio, y más tarde el cérvix y las estructuras periuterinas), por *vía linfática* y por *vía hemática*. El grado de diseminación tumoral local determina la estadificación clínica:

- *Estadio I*: carcinoma circunscrito al cuerpo uterino.
- *Estadio II*: carcinoma que afecta cérvix uterino, pero está limitado al útero.
- *Estadio III*: carcinoma extendido fuera del útero, pero limitado dentro de la pelvis.
- *Estadio IV*: carcinoma extendido fuera de la pelvis o que afecta mucosa vesical/rectal o que muestra metástasis a distancia.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico depende del grado de diferenciación histológica (G1, G2, G3) y de la estadificación clínica (la supervivencia a los 5 años únicamente es buena en el estadio I –supera el 90 %– y desciende drásticamente –por debajo del 30 %– en los estadios II, III y IV). El tratamiento depende del estadio clínico, siendo el de elección la cirugía (aplicada de forma aislada o asociada a radioterapia).

4.1.3. Tumores del estroma endometrial

Representan tumores mesenquimales constituidos por la proliferación neoplásica de células del estroma endometrial. Se describen tres tipos distintos:

- *Nódulo del estroma endometrial*: tumor benigno que se expresa como un nódulo intramiometrial que no infiltra miometrio ni vasos sanguíneos y linfáticos y que está constituido por células del estroma endometrial de aspecto benigno.
- *Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado*: tumor maligno de bajo grado que se asemeja microscópicamente al nódulo del estroma endometrial, pero que muestra infiltración del miometrio y de vasos linfáticos. Su pronóstico es habitualmente favorable (recidiva localmente y raramente metastatiza).
- *Sarcoma del estroma endometrial de alto grado*: representa la forma realmente maligna de los tumores del estroma endometrial y muestra (además de infiltración miometrial y vascular) atipia y numerosas mitosis a nivel de las células estromales neoplásicas. Tiene mal pronóstico debido a que con frecuencia desarrolla metástasis a distancia.

4.1.4. Tumor mülleriano mixto maligno

- *Clínica*. Son tumores propios de mujeres de edad avanzada (posmenopáusicas) y generalmente sintomáticos (el sangrado uterino es el síntoma más frecuente).
- *Macroscopía*. Son muy voluminosos y de morfología generalmente polipoide.
- *Microscopía*. Están constituidos por un doble componente tumoral maligno: epitelial glandular (adenocarcinoma) y mesenquimal (sarcoma), pudiendo estar ambos componentes separados o íntimamente entremezclados. El componente sarcomatoso puede ser indiferenciado o expresar diferenciación a estructuras tales como músculo liso, músculo estriado, hueso y cartílago.
- *Pronóstico*. Es malo y está condicionado por el estadio clínico y el grado de diferenciación histológica del componente adenocarcinomatoso (G3 habitualmente).

4.2. Tumores del miometrio

La mayor parte de los tumores del miometrio se originan a partir de las fibras musculares lisas que constituyen la pared miometrial. Su naturaleza puede ser benigna (*leiomioma*) o maligna (*leiomiosarcoma*).

4.2.1. Leiomioma

Representa el tumor más frecuente de todo el aparato genital femenino (lo padece el 25 % de la población femenina fértil). Es muy sensible a los estrógenos, hecho que condiciona su aparición durante la época fértil, su crecimiento durante el embarazo y su regresión en la menopausia. La transformación maligna de este tumor es excepcional.

- **Clínica:** son generalmente sintomáticos y pueden expresarse en forma de hemorragia menstrual abundante, dolor local, polaquiuria, esterilidad...
- **Macroscopía:** su aspecto es muy característico presentándose como nódulos esféricos de tamaño muy variable, frecuentemente múltiples, circunscritos, blanquecinos y fibroelásticos al corte, ubicados a nivel submucoso, intramural o subseroso de la pared uterina (Fig. 10.A).
- **Microscopía:** es muy típica y semeja miometrio normal; corresponde a la proliferación fascicular de fibras musculares lisas bien diferenciadas que carecen de atipia significativa y necrosis coagulativa y muestran habitualmente escasas figuras de mitosis (Fig. 10.B).

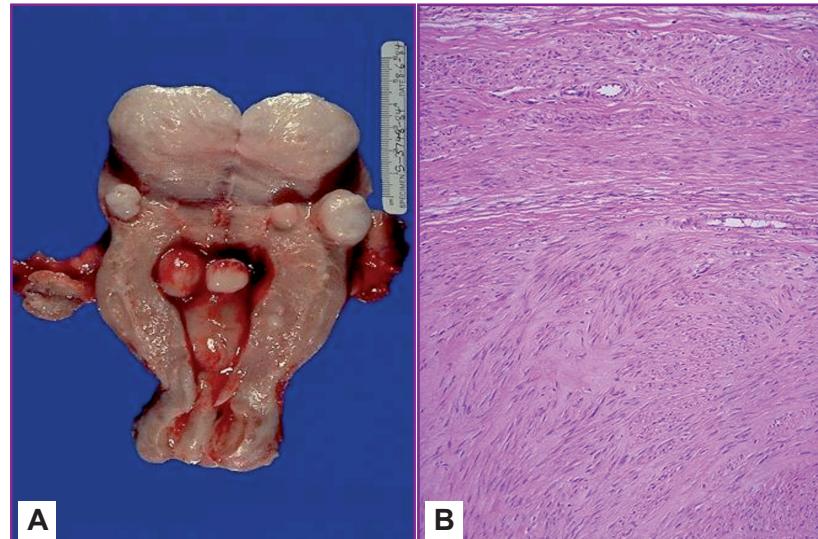


Figura 10. Imagen macro (A) y microscópica (B) del leiomioma uterino: la pieza de histerectomía total con anexectomía bilateral (A) muestra múltiples leiomiomas a nivel submucoso (protuyen hacia la cavidad endometrial), intramural (dentro de la pared miometrial) y subseroso (zona más externa de la pared uterina). Microscópicamente (B) son circunscritos y están constituidos por músculo liso bien diferenciado simulando el miometrio normal (visible en el tercio superior de la imagen).

4.2.2. Leiomiosarcoma

Es un tumor muy infrecuente, casi siempre originado *de novo* (no se origina a partir de la transformación maligna de un leiomioma sino que es maligno desde su inicio). Propio de mujeres de edad media (40-60 años).

- **Macroscópica:** casi siempre es único, muy grande y de consistencia más carnosa que el leiomioma. Puede ser polipoide y simular un pólipos endometrial gigante (Fig. 11.A) o ser infiltrativo (gran masa carnosa invadiendo ampliamente la pared uterina).
- **Microscópica:** patrón similar al leiomioma, pero con variable atipia, necrosis y mitosis a nivel de las fibras

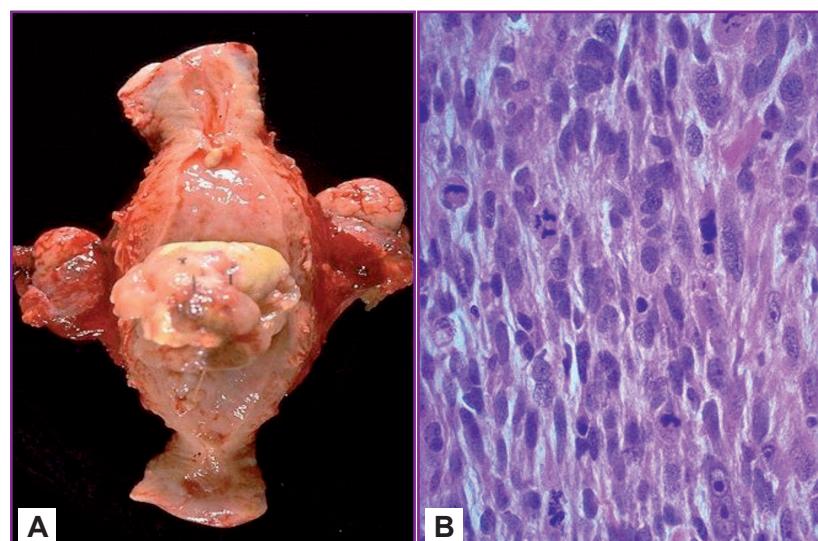


Figura 11. Imagen macro (A) y microscópica (B) de un leiomiosarcoma uterino. La pieza de histerectomía total y anexectomía bilateral (A) está abierta frontalmente (la cara anterior uterina es la de la parte superior) y muestra una gran masa polipoide semejante a un pólipos endometrial gigante, pero de superficie más irregular y aspecto más carnoso. La imagen microscópica de esa misma lesión (B) traduce un leiomiosarcoma de alto grado, mostrando severa atipia y numerosas mitosis atípicas.

musculares lisas tumorales. En función del grado de atipia y mitosis se clasifican en *leiomiosarcomas de bajo grado y de alto grado* (Fig. 11.B).

- **Pronóstico y tratamiento:** el pronóstico depende del grado de diferenciación histológica y es muy malo en los de alto grado (supervivencia de 10-15 % a los 5 años).

4.3. Tumores de las trompas de Falopio

Igual que ocurre en la vagina, los tumores de las trompas de Falopio son raros y casi siempre secundarios a la infiltración tubárica por otras neoplasias ginecológicas, siendo excepcional el desarrollo de un tumor primario en esa localización. Dentro de su rareza, las neoplasias tubáricas primarias más frecuentes son el *tumor adenomatoide* y el *adenocarcinoma*.

4.3.1. Tumor adenomatoide

Es una neoplasia benigna que suele expresarse como un pequeño nódulo redondeado y sólido localizado en la porción externa (subserosa) de la pared tubárica. Su aspecto microscópico es superponible al del tumor adenomatoide de cualquier otra localización.

4.3.2. Adenocarcinoma

El adenocarcinoma primario de trompa de Falopio es indistinguible del adenocarcinoma primario de endometrio y de ovario. Su rareza hace que cuando detectamos un adenocarcinoma a ese nivel sea obligado descartar totalmente que se deba a la invasión de la trompa por un adenocarcinoma endometrial u ovárico (es lo habitual). Por tanto, el diagnóstico de adenocarcinoma tubárico primario exige la ausencia de adenocarcinoma en ovario y endometrio y la observación de su origen en la mucosa tubárica.

5. TUMORES DEL OVARIO

Al contrario de lo que ocurre en la vagina y en la trompa de Falopio, la inmensa mayoría de los tumores ováricos son primarios y muy numerosos. Se clasifican en función del tipo de célula que los origina.

La Fig. 12 expresa de forma muy esquemática los cuatro grandes grupos de tumores ováricos:

- **Tumores epiteliales:** derivados del epitelio celómico de la superficie del ovario (son los más frecuentes y representan el 65-70 % de todos los tumores ováricos).
- **Tumores germinales:** derivados de las células germinales pluripotenciales de los folículos ováricos (segundos en frecuencia, con una incidencia del 15-20 %).
- **Tumores de los cordones sexuales y del estroma:** originados de las células estromales del ovario y de las de los cordones sexuales incluidos en el estroma de carácter endocrino (tercer lugar en frecuencia, con una incidencia del 5-10 %).
- **Tumores metastásicos:** corresponden a la metástasis ovárica de un carcinoma extraovárico (son los más raros, representando únicamente el 5 % del total).

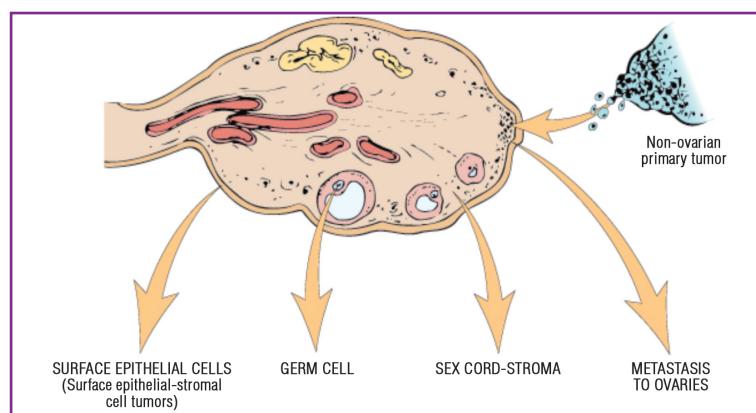


Figura 12.

5.1. Tumores epiteliales

Esos tumores pueden ser benignos, *borderline* (potencial maligno incierto) y malignos.

- *Benignos (adenomas) y borderline*: son los más frecuentes (80 %) y asientan en mujeres jóvenes de 20-45 años.
- *Malignos (adenocarcinomas)*: aunque son mucho menos frecuentes que los benignos y los *borderline* (representan únicamente el 20 % de todos los tumores epiteliales serosos) son el segundo carcinoma infiltrante más frecuente de todo el aparato genital femenino (después del adenocarcinoma de endometrio). Se desarrollan en mujeres de mayor edad que los benignos, entre los 40 y 65 años.

Rasgos generales comunes a benignos, *borderline* y malignos son su frecuente:

- a. Desarrollo de *implantes peritoneales* de carácter tanto benigno como maligno.
- b. *Bilateralidad* (hecho que se incrementa notablemente con la malignidad).
- c. *Naturaleza quística* (determina los términos cistoadenoma y cistoadenocarcinoma).
- d. *Carácter asintomático*, dato que conlleva un *diagnóstico tardío* de la lesión (suele detectarse de forma casual), *gran tamaño tumoral* en el momento de su diagnóstico y un *mal pronóstico para el adenocarcinoma de ovario* (al diagnosticarse tarde suelen detectarse ya en fase muy avanzada, con extensa diseminación tumoral extraovárica).

El epitelio celómico del ovario tiene la capacidad de evolucionar y diferenciarse a un tipo específico de epitelio mülleriano: seroso (tubárico), mucinoso (endocervical), endometriode (endometrial). Según el tipo de epitelio desarrollado, clasificamos los tumores epiteliales del ovario en 5 grandes grupos:

5.1.1. Tumores serosos

Son las neoplasias más frecuentes del ovario.

- *Macroscopía*: habitualmente son quísticos y están constituidos por uno o varios quistes de gran tamaño, de paredes delgadas y lisas, conteniendo nódulos parietales sólidos (especialmente en los malignos) y conteniendo líquido acuoso amarillento (Figs. 13.A y 14.A).
- *Microscopía*: son tumores constituidos por células epiteliales serosas (tubáricas). Los benignos muestran una sola hilera de epitelio seroso sin atipia revistiendo la pared quística, sin evidencia de infiltración tumoral del estroma (Fig. 13.B); en los malignos el epitelio seroso es atípico, estratificado e infiltra el estroma (Fig. 14.B); los *borderline* son como los malignos, pero no muestran infiltración tumoral del estroma.

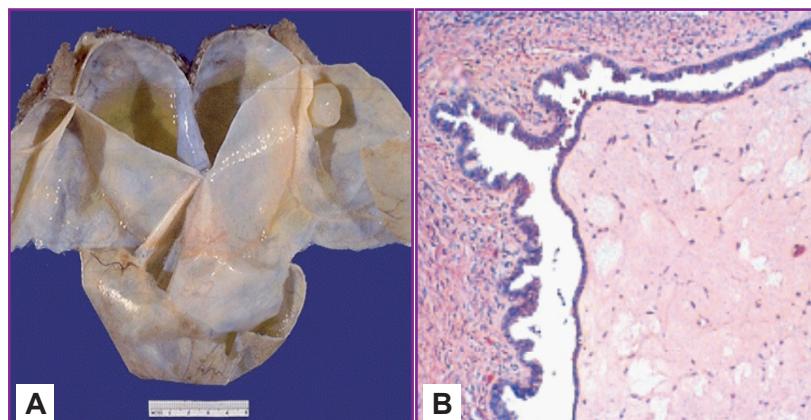


Figura 13. Imagen macro (A) y microscópica (B) de un cistoadenoma seroso de ovario. La pieza quirúrgica (A) corresponde a ovario sustituido enteramente por un quiste único de pared lisa y delgada con un único nódulo sólido parietal. Microscópicamente (B) la pared quística está revestida por una sola hilera de células serosas sin atipia.

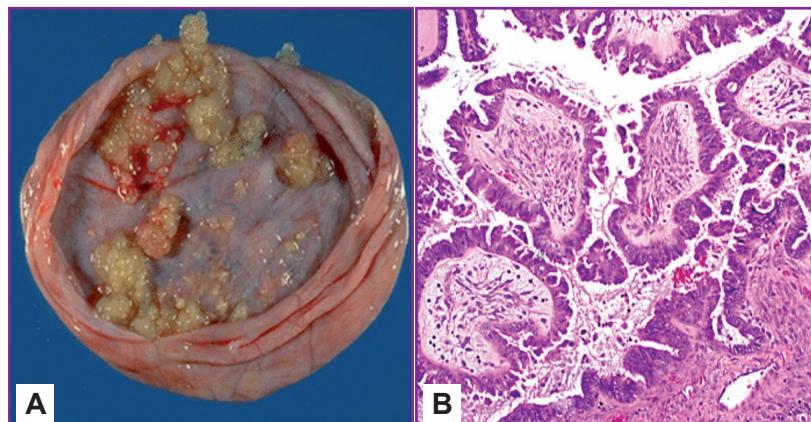


Figura 14. Imagen macro (A) y microscópica (B) de un cistoadenocarcinoma de ovario. El ovario contiene varios quistes grandes (solamente uno de ellos está abierto y es visible) con múltiples nódulos sólidos y friables en su pared (A) y la microscopía muestra estratificación de células serosas atípicas (B).

5.1.2. Tumores mucinosos

Son los segundos tumores más frecuentes del ovario (después de los serosos):

- **Macroscopía:** son frecuentemente quísticos pero, a diferencia de los serosos, su aspecto es multiquístico (contienen numerosos quistes de pequeño tamaño) y su contenido líquido es gelatinoso (Fig. 15.A).
- **Microscopía:** son tumores parecidos a los serosos, pero el revestimiento epitelial es a expensas de células mucinosas (Fig 15.B).

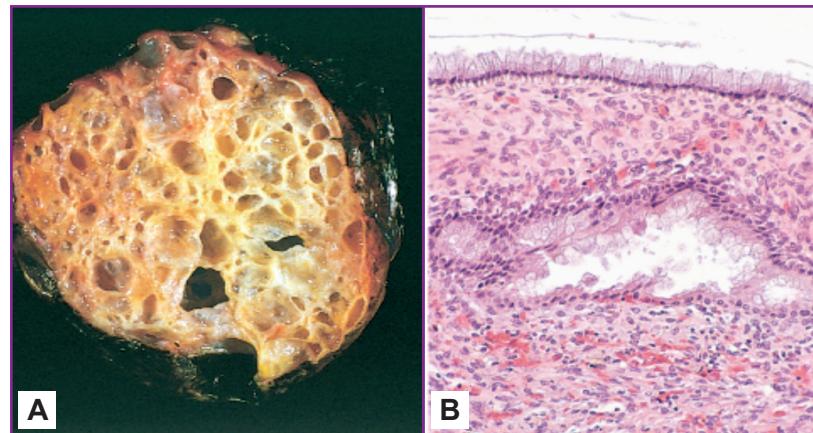


Figura 15. Imagen macro y microscópica de un cistoadenoma mucinoso de ovario, mostrando un aspecto macroscópico multiquístico (A) y revestimiento celular mucinoso al estudio histológico (B).

5.1.3. Tumores endometrioides

Son tumores menos frecuentes que los serosos y mucinosos y su naturaleza es casi siempre maligna (corresponden casi todos a *adenocarcinomas endometrioides*, siendo excepcional la forma benigna de expresión –adenoma endometriode–). Con mucha frecuencia (el 40 % de ellos) son bilaterales. Microscópicamente son indistinguibles del adenocarcinoma endometriode de endometrio y el 15-30 % de las pacientes con ese tumor ovárico padece, asimismo, un adenocarcinoma de endometrio.

5.1.4. Tumores de células claras

Son neoplasias poco frecuentes, casi siempre malignas (*adenocarcinomas de células claras*) y de muy mal pronóstico. Histológicamente están constituidas por células atípicas de amplio citoplasma claro formando áreas sólidas, túbulos y papillas.

5.1.5. Tumores de Brenner

Son tumores muy raros, casi siempre benignos (las formas *borderline* y maligna son excepcionales). Son casi siempre bilaterales (90 %) y en algunos casos se asocian a cistoadenomas mucinosos de ovario. Microscópicamente están constituidos por células transicionales similares a las del urotelio embebidas en abundante estroma fibroso.

5.2. Tumores germinales

5.2.1. Teratoma

Existen tres tipos distintos de teratomas:

- **Teratoma maduro:** de naturaleza siempre benigna, es el más frecuente de los tumores germinales del ovario y en el 10-20 % de los casos es bilateral. Su aspecto es distintivo (Fig. 16): al estudio macroscópico, el ovario afecto está sustituido por un quiste único conteniendo numerosos pelos, abundante sebo y uno o varios dientes; microscópicamente el quiste contiene tejido maduro procedente de las tres hojas embrionarias: piel y sistema nervioso (origen ectodérmico), músculo, hueso, cartílago, grasa... (origen mesodérmico) y distintos tipos de epitelio (origen endodérmico). Aunque es infrecuente,

puede existir transformación maligna de cualquiera de sus componentes y, si ocurre, suele desarrollarse un carcinoma (*teratocarcinoma*), frecuentemente de tipo epidermoide (originado del componente epidérmico).

- **Teratoma monodérmico:** de naturaleza también benigna, es un tumor raro, siempre unilateral y está constituido por un solo tipo de tejido maduro procedente de una hoja embrionaria (p. ej.: tejido tiroideo, denominándose en ese caso *estruma ovárico*).
- **Teratoma inmaduro:** es un tumor maligno muy infrecuente y característico de mujeres muy jóvenes (pubertad). Es habitualmente de gran tamaño, sólido y contiene una mezcla de tejido maduro e inmaduro (embrionario o fetal) de una o más hojas embrionarias. El grado de malignidad depende del porcentaje del componente inmaduro neuroepitelial.

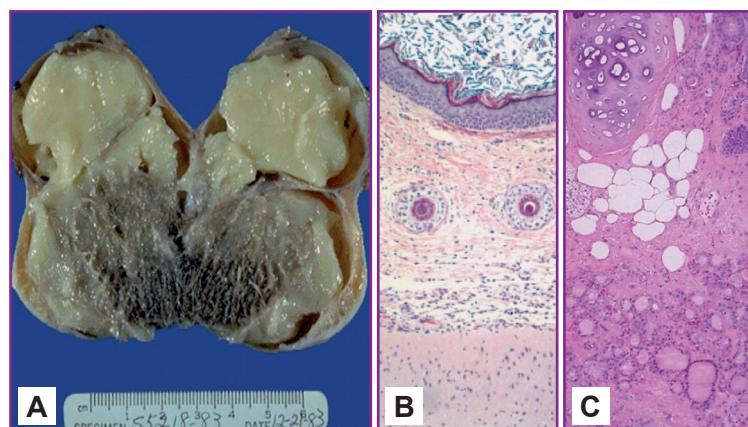


Figura 16. Imagen macro (A) y microscópica (B) y (C) de un teratoma quístico maduro de ovario. El quiste (A) tiene su cavidad ocupada por sebo y pelos. La histología de la pared quística demuestra presencia de piel, sistema nervioso central (B), cartílago, grasa, glándulas y folículos tiroideos (C).

5.2.2. Disgerminoma

Tumor maligno poco frecuente, característico de mujeres jóvenes (20-30 años), casi siempre unilateral y sólido, que muestra una macroscopía y microscopía similar a la de su homólogo testicular, el seminoma (Fig. 17). A pesar de su carácter maligno, es un tumor de buen pronóstico (aplicando cirugía y radioterapia se consigue curación en el 80 % de los casos –es muy radiosensible–).

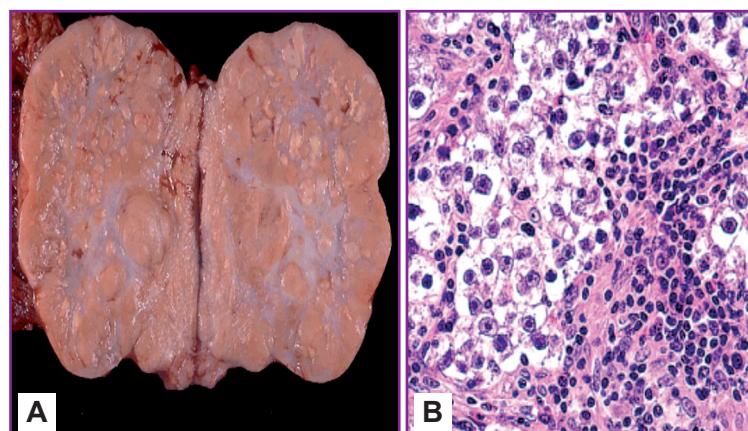


Figura 17. Disgerminoma de ovario. Al examen macroscópico (A) es un tumor sólido con una cicatriz fibrosa radiada central que le confiere un carácter polilobulado. Al examen microscópico (B) está constituido por nidos de células tumorales poliédricas de amplio citoplasma claro separados por estroma conectivo contenido linfocitos maduros.

5.2.4. Coriocarcinoma

Es un tumor maligno excepcional que representa diferenciación neoplásica extraembriónica a trofoblasto maligno. Su diferenciación trofoblástica le convierte en secretor de gonadotropina coriónica (igual que ocurre con su homólogo placentario). Histológicamente es idéntico al coriocarcinoma placentario. Su pronóstico es infierno, peor que el del tumor placentario (es insensible a la quimioterapia y de comportamiento muy agresivo, mostrando habitualmente ya metástasis a distancia en el momento del diagnóstico).

5.3. Tumores de los cordones sexuales y del estroma

Son tumores casi siempre benignos originados del mesénquima gonadal no diferenciado. Son unilaterales y habitualmente hormonofuncionantes debido a que están constituidos por células de:

- a. Sertoli-Leydig (propias de las gónadas masculinas) productoras de andrógenos (tumores masculinizantes).
- b. La teca y la granulosa (propias del ovario) productoras de estrógenos (tumores feminizantes).

5.3.1. Tumor de la teca y de la granulosa

Aunque son tumores generalmente benignos, un 25 % de ellos malignizan. Afectan mayoritariamente a mujeres posmenopáusicas.

- **Clínica:** al ser un tumor productor de estrógenos, con frecuencia muestran clínica de hiperestrogenismo, hecho que conlleva un elevado riesgo de desarrollar hiperplasia-adenocarcinoma de endometrio.
- **Macroscopía:** son unilaterales, de tamaño variable, sólido-quísticas, y muestran al corte consistencia blanda y típica coloración amarillenta (están cargados de lípidos).
- **Microscopía:** pueden adoptar múltiples patrones histológicos, siendo su rasgo más distintivo la formación de "cuerpos de Call-Exner".
- **Pronóstico y tratamiento:** los casos que malignizan muestran casi siempre un curso clínico insidioso caracterizado por recidiva local tardía del tumor (esta puede acontecer hasta a los 10 años del diagnóstico y suele ser tributaria de tratamiento quirúrgico), mostrando una supervivencia a los 10 años del 85 %. Su tratamiento es quirúrgico.

5.3.2. Tumor de células de Sertoli-Leydig

Denominados también *androblastomas*, son neoplasias casi siempre benignas, propias de mujeres jóvenes (20-30 años de edad).

- **Clínica:** su naturaleza funcionante secretora de andrógenos provoca con frecuencia un cuadro clínico de desfeminización o virilización.
- **Macroscopía:** son unilaterales y de naturaleza sólida.
- **Microscopía:** están constituidos por la proliferación de células de Sertoli o de Leydig entremezcladas con células del estroma ovárico.
- **Pronóstico y tratamiento:** aunque la conducta maligna es muy poco frecuente, cuando acontece (5 % de los casos) el curso clínico es muy agresivo, mostrando recidiva local y rápida diseminación tumoral sistémica.

5.3.3. Tecoma-fibroma

Son tumores siempre benignos, originados de las células del estroma ovárico.

- **Clínica:** en aquellos casos en que el tumor es muy grande (mayor de 6 cm), puede desarrollarse el *Síndrome de Meigs* (hidrotórax, ascitis y fibroma/tecoma ovárico).
- **Macroscopía:** generalmente unilaterales, su aspecto macroscópico es similar al del leiomioma uterino (Fig. 18.A).
- **Microscopía:** pueden estar enteramente constituidos por células fusiformes de aspecto fibroblástico (se denominan entonces *fibromas* [Fig. 18.B]), por células más ovoideas cargadas de lípidos (se denominan en ese caso *tecomas*) o por una mezcla de los dos tipos de células (es lo más frecuente, denominándose *fibrotecomas*).

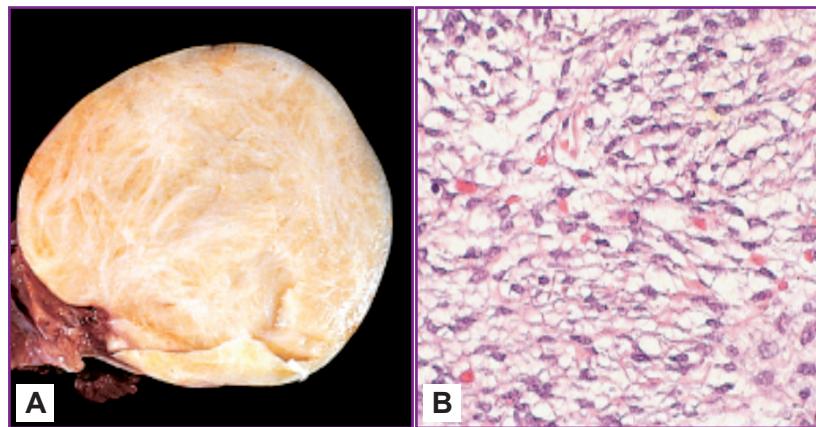


Figura 18. Fibrotecoma ovárico. Al examen macroscópico es un tumor esférico, circunscrito, blanquecino y fibroelástico al corte (A), y al microscópico muestra estroma conectivo y una mezcla de células fusiformes de hábito fibroblástico y células lipídicas más claras y ovoides (B).

5.4. Tumores metastásicos

La práctica totalidad de las metástasis ováricas corresponden a *adenocarcinomas* originados en:

- Otros órganos del aparato genital femenino como el endometrio, el cérvix uterino, la trompa de Falopio, el ovario contralateral y el peritoneo.
- Mama.
- Tracto gastrointestinal, destacando el páncreas, la vía biliar y el estómago. Un ejemplo clásico de metástasis ovárica de origen gastrointestinal es el *tumor de Krukenberg*, definido como la metástasis ovárica bilateral de un carcinoma de células en anillo de sello de origen gastrointestinal (Fig. 19).

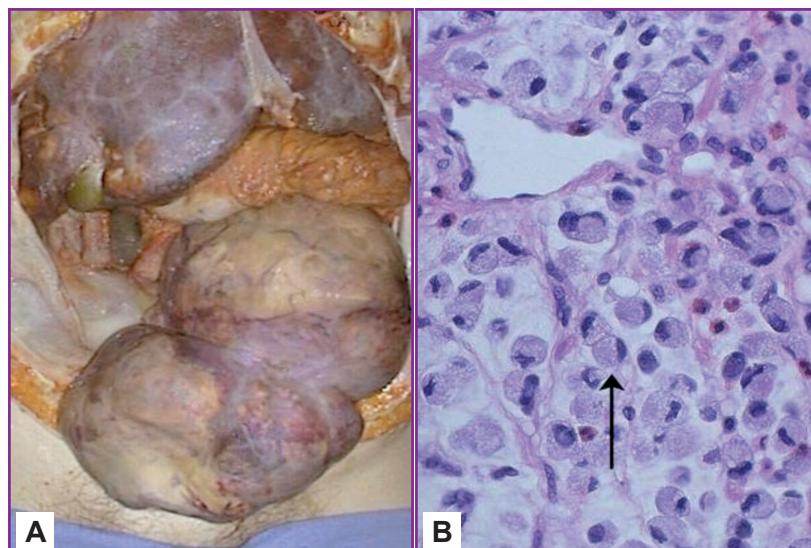


Figura 19. Tumor de Krukenberg. Paciente cadáver con una gran masa tumoral polilobulada en la región abdominopélvica dependiente del ovario derecho (A); al examen microscópico (B) está constituida por la proliferación difusa de células “en anillo de sello” (flecha) de origen gástrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarado-Cabrero I, Young RH, Vamvakas EC, et al. Carcinoma of the fallopian tube: A clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1999 Mar;72(3):367-79.
2. Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, et al. Prognostic factors in ovarian carcinoma sarcoma: A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Histopathology* 2000 Nov;37(5):427-36.
3. Benda JA. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Semin Oncol* 1994 Feb;21(1):3-11.
4. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med* 1996 Apr 18;334(16):1030-8.
5. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993;329(21):1550-9.
6. Chaitin BA, Gershenson DM, Evans HL. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 70 cases. *Cancer* 1985 May 1;55(9):1958-62.
7. Christopherson WM, Williamson EO, Gray LA. Leiomyosarcoma of the uterus. *Cancer* 1972 Jun;29(6):1512-7.
8. Crum CP. Symposium part 1: Should the Bethesda System terminology be used in diagnostic surgical pathology? Point. *Int J Gynecol Pathol* 2003 Jan;22(1):5-12.
9. Crum CP. Tracto genital femenino. De: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patología estructural y funcional de Robbins y Cotran. 7.^a ed. Madrid: Saunders; 2005. p. 1063-121.
10. Curtin JP, Rubin SC, Jones WB, et al. Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990 Dec;39(3):374-7.
11. Demopoulos RI, Touger L, Dubin N. Secondary ovarian carcinoma: A clinical and pathological evaluation. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6(2):166-75.
12. Dunton CJ, Kautzky M, Hanau C. Malignant melanoma of the vulva: A review. *Obstet Gynecol Surv* 1995 Oct;50(10):739-46.
13. Fox H, Wells M. Recent advances in the pathology of the vulva. *Histopathology* 2003 Mar;42(3):209-16.
14. Fox H. Sex cord-stromal tumours of the ovary. *J Pathol* 1985 Feb;145(2):127-48.
15. Hawkins EP. Germ cell tumors. *Am J Clin Pathol* 1998 Apr;109(4 Suppl 1):S82-8.
16. Heatley MK. The presence of residual disease in the cervix of hysterectomy specimens from women in whom there has been a previous diagnosis of cervical carcinoma. *J Obstet Gynaecol* 2002 Jan;22(1):45-7.
17. Hopkins MP, Nemunaitis-Keller J. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001 Dec;28(4):791-804.
18. Kato N, Katayama Y, Kaimori M, et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: Histochemical, immunohistochemical, and molecular genetic observations. *Int J Gynecol Pathol* 2002 Apr;21(2):134-40.
19. Katzenstein AL, Mazur MT, Morgan TE, et al. Proliferative serous tumors of the ovary. Histologic features and prognosis. *Am J Surg Pathol* 1978 Dec;2(4):339-55.
20. Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. Tumors of the cervix, vagina and vulva. *Atlas of tumor pathology, Series 3, fascicle 4*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.
21. Kurman RJ, Trimble CL, Shah KV. Human papilloma virus and the pathogenesis of vulvar carcinoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992 Aug;4(4):582-5.
22. Manetta A, Gutrecht EL, Berman ML, et al. Primary invasive carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1990 Oct;76(4):639-42.
23. Mannion C, Park WS, Man YG, et al. Endocrine tumors of the cervix: Morphologic assessment, expression of human papilloma virus, and evaluation for loss of heterozygosity on 1p, 3p, 11q, and 17p. *Cancer* 1998 Oct 1;83(7):1391-400.
24. Mazur MT, Kraus FT. Histogenesis of morphologic variations in tumors of the uterine wall. *Am J Surg Pathol* 1980 Feb;4(1):59-74.

25. Miller BE, Flax SD, Arheart K, et al. The presentation of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1993 Aug 15;72(4):1281-5.
26. Moberg PJ, Einhorn N, Silfversward C, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1986 Jan 15;57(2):407-10.
27. Nair BS, Pillai R. Oncogenesis of squamous carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11(1):47-57.
28. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990 Jan;75(1):131-3.
29. Robboy SJ, Young RH, Welch WR, et al. Atypical vaginal adenosis and cervical ectropion. Association with clear cell adenocarcinoma in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Cancer* 1984 Sep 1;54(5):869-75.
30. Rosai J. Female reproductive system. In: Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology (Volume II). 9th ed. St Louis, MO: Mosby, Elsevier; 2005. p. 1483-736.
31. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, Fallopian tube and broad ligament. *Atlas of tumor pathology, Series 3, Fascicle 23*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.
32. Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. *Atlas of tumor pathology, Series 3, Fascicle 3*. Washington DC 1998, Armed Forces Institute of Pathology.
33. Ulbright TM, Roth LM. Common epithelial tumors of the ovary: Proliferating and of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol* 1985 Feb;2(1):2-15.
34. Young RH, Scully RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic analysis of 13 cases. *Cancer* 1989 May 1;63(9):1773-9.

TUMORES DE CÉRVIX UTERINO

RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX

C. Holguera Blázquez
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia maligna más frecuente en mujeres y es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La estadificación precisa del tumor es fundamental para la planificación de un tratamiento óptimo y para establecer un pronóstico. El pronóstico de los pacientes con carcinoma cervical avanzado se basa en la extensión local y la presencia de metástasis. El cáncer cervical es estadificado clínicamente según el sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

La RM se usa en la estadificación del cáncer de cérvix: permite obtener medidas objetivas del tamaño del tumor y proporciona un alto valor predictivo negativo para la invasión parametrial y la enfermedad en estadio IVA. La TEP/TC es muy útil en la detección de metástasis ganglionares y a distancia, así como en la planificación de la radioterapia.

En España la tasa de incidencia se estima que es de 5 por cada 100.000 habitantes. El pico de incidencia ocurre entre los 30 y 40 años. Los programas de cribado implantados desde hace décadas y basados en la citología de Papanicolaou han disminuido significativamente la incidencia de cáncer cervical y las tasas de mortalidad, ya que detectan la enfermedad preinvasiva. Sin embargo, las tasas de supervivencia para las pacientes que presentan cáncer invasivo del cuello uterino no han mejorado durante el mismo periodo.

El cáncer de cérvix sigue siendo uno de los cánceres más comunes en las mujeres en los países en desarrollo. El factor etiológico más importante es la exposición al virus del papiloma humano (VPH), en particular los serotipos 16 y 18. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide, que representa aproximadamente dos tercios de todos los casos de cáncer cervical. El adenocarcinoma y el carcinoma adenoescamoso representan un 10-25 % de los casos. La mayoría de las pacientes con cáncer invasivo del cuello uterino son asintomáticas en su fase inicial, aunque las pacientes con enfermedad avanzada típicamente se presentan con sangrado vaginal anormal.

En este capítulo se revisa la estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y se discute el papel del diagnóstico por la imagen en la estadificación primaria con un énfasis particular en la RM. El papel de la RM en las recidivas y en la evaluación de la respuesta terapéutica están fuera del alcance de esta revisión.

2. ESTADIFICACIÓN FIGO Y CORRELACIÓN CON HALLAZGOS EN RM

El sistema de estadificación FIGO ha sido objeto de varias revisiones durante las últimas décadas, la última en 2009 (1,2). El sistema FIGO (Tabla 1) describe varios estadios que con la excepción del más avanzado (IVB) describe la extensión pélvica local/regional. A diferencia del resto de los cánceres ginecológicos, la estadificación FIGO del carcinoma de cérvix es clínico y no se basa en los hallazgos patológico-quirúrgicos. Permite una gran uniformidad en la estadificación para las pacientes en todos los lugares del mundo, incluyendo aquellos países donde el cáncer de cérvix es más frecuente en los que los recursos diagnósticos y quirúrgicos son limitados. La evaluación clínica puede ser complementada con otras investigaciones, como la exploración bajo anestesia, cistoscopia, urografía intravenosa y la sigmoidoscopia, pero estas actualmente son opcionales en el sistema revisado de estadificación FIGO (1,2).

La exploración física clínica tiene deficiencias inherentes a la misma en la evaluación de varios parámetros importantes, incluida la evaluación de la invasión parametrial, extensión a la pared pélvica y la medida exacta del tamaño del tumor (especialmente en los tumores endocervicales o infiltrantes). En comparación con la estadificación quirúrgica, la estadificación clínica FIGO puede ser errónea en hasta un 32 % de los pacientes con enfermedad en estadio IB y hasta en el 65 % de los pacientes con enfermedad en estadio III (3,4).

Los estudios de imagen permiten una estadificación adecuada y, por tanto, el tratamiento óptimo (cirugía, quimioterapia, radioterapia o una combinación de las mismas). En el carcinoma cervical, la cirugía se reserva para pacientes con estadios precoces (confinados al cérvix o afectación limitada de vagina). Los pacientes con afectación bulky o estadios más avanzados (invasión parametrial o ganglios linfáticos positivos) se tratan con quimiorradioterapia concurrente. Los estudios de imagen ayudan en teoría a estratificar las pacientes. Se pretende evitar los tratamientos trimodales en pacientes a las que en la cirugía se detectan ganglios positivos, a los que habría que dar quimio y radioterapia con el consiguiente aumento en la morbi-mortalidad (5,6).

Tabla 1. Estadificación FIGO 2009 y hallazgos por RM en carcinoma de cérvix

ESTADIO FIGO	DESCRIPCIÓN	HALLAZGOS
I	Tumor confinado al cérvix	
IA	Invasión microscópica	No se aprecia tumor
IA1	Invasión del estroma \leq 3 mm; ancho \leq 7 mm	
IA2	Invasión del estroma $>$ 3 mm, pero \leq 5 mm; ancho \leq 7 mm	
IB	Tumor invasivo clínicamente visible o estadios preclínicos $>$ estadio IA	Masa de señal intermedia frente a la hiposeñal del estroma cervical
IB1	Tumor \leq 4 cm	
IB2	Tumor $>$ 4 cm	
II	Invasión fuera del útero, pero no a la pared pélvica ni tercio inferior de vagina	
IIA	Ausencia de invasión parametrial, 2/3 superiores de vagina	Pérdida de la hipointensidad de señal normal del fórnix o paredes vaginales, generalmente en continuidad con la masa primaria
IIA1	Tumor \leq 4 cm	
IIA2	Tumor $>$ 4 cm	
IIB	Invasión de parametros	Rotura de la hiposeñal del estroma cervical
III	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o invade el tercio inferior de la vagina	
IIIA	El tumor invade el tercio inferior de la vagina, pero no la pared pélvica	Pérdida de la hipointensidad de señal normal de la pared vaginal en su tercio inferior
IIIB	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón anulado	Tumor \leq 3 mm de obturadores internos, elevador del ano, piriformes o vasos iliacos Hidronefrosis debido a obstrucción ureteral al nivel del tumor primario metástasis ganglionares
IV	El tumor se extiende fuera de la pelvis verdadera o invade la mucosa rectal o vesical	
IVA	Invasión de la mucosa rectal o vesical	Nódulos tumorales protruyendo hacia la luz rectal o vesical
IVB	Metástasis a distancia	El tumor afecta a órganos fuera de la pelvis verdadera incluyendo ganglios paraórticos y/o inguinales

Debido a las deficiencias anteriormente mencionadas del sistema de clasificación clínica, el Comité de Clasificación de la FIGO, por primera vez, alienta la incorporación de los hallazgos por imagen (RM/tomografía computarizada [TC]) en la evaluación y planificación del tratamiento de las pacientes con cáncer de cérvix, si estos recursos están disponibles (2).

3. PAPEL DE LA IMAGEN EN EL CARCINOMA DE CÉRVIX

Las pruebas de imagen juegan un papel importante en la evaluación del tamaño del tumor, la detección de la invasión parametrial y la afectación de la pared pélvica y los órganos adyacentes, así como la evaluación de las metástasis ganglionares y a distancia. A pesar de que la afectación ganglionar no es parte de la estadificación FIGO, el estadio ganglionar tiene implicaciones pronósticas y puede modificar la planificación de los campos de la radioterapia.

En nuestro medio, la estadificación primaria se realiza mediante RM debido a su excelente capacidad para la estadificación locorregional con un papel cada vez mayor para la TEP-TC debido a su precisión y VPP y VPN para la detección de enfermedad a distancia. La TC, aunque más accesible que las dos técnicas anteriores, se utiliza únicamente en seguimientos o ante la sospecha de complicaciones derivadas de las intervenciones realizadas.

3.1. RM

Las ventajas de la RM y el motivo por el cual el papel de la RM en ginecología oncológica ha cambiado en los últimos años viene dado por el excelente contraste que proporciona entre los tejidos blandos, el hecho de que la adquisición de imágenes es multiplanar y a que diferencia mejor entre tejido tumoral y tejido normal que el resto de las pruebas de imagen. Por otra parte, se están desarrollando contrastes ferromagnéticos que podrían ayudar a diagnosticar la afectación ganglionar en ganglios subcentimétricos. Otras ventajas son la no utilización de radiaciones ionizantes y que es la única exploración capaz de seleccionar pacientes para traquelectomía, al poder mostrar la distancia entre orificio cervical interno y el tumor cervical. Entre las desventajas podríamos señalar su coste, el mayor tiempo necesario para la adquisición de imágenes y la dificultad o imposibilidad de su realización en el caso de pacientes con marcapasos o en enfermas poco colaboradoras o con obesidad mórbida.

Un estudio reciente prospectivo, multicéntrico, realizado por la Red de Pruebas de Imagen de la ACR (ACRIN) y el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG), comparó la RM con la TC en pacientes con cáncer invasivo precoz de cérvix. Este estudio demostró que la resonancia magnética era equivalente a la TC para la estadificación preoperatoria en general. Sin embargo, la RM era mucho mejor para la visualización del tumor primario y la detección de la invasión parametrial. Además, la TC tiene mucha mayor variabilidad interobservador en comparación con la RM (7).

3.1.1. Técnica de la RM

Las exploraciones se deben realizar en ayunas de 4-6 horas para evitar los artefactos debidos a la peristalsis del intestino delgado. Además, es conveniente la administración de un relajante de músculo liso (glucagón o buscapina). La exploración se realiza con los pacientes en decúbito supino con una antena phased-array preferentemente de amplia cobertura craneocaudal (≥ 48 cm) que permite estudiar simultáneamente el abdomen y la pelvis. Estas antenas dan lugar a una mayor relación señal-ruido que una bobina de cuerpo, con mayor resolución espacial y un tiempo de adquisición menor (8). Se utiliza una banda de saturación anterior en la pelvis para reducir los artefactos de movimiento respiratorio. Las bandas superior e inferior ayudan a reducir la señal que proviene de los vasos pélvicos. Aunque no se estudien el abdomen y la pelvis, la exploración debe extenderse hasta al menos los hilios renales para descartar las metástasis ganglionares paraórticas.

Las secuencias básicas para la detección y estadificación del cáncer de cérvix son secuencias potenciadas en T2, debiendo realizar al menos cortes sagitales y axiales de pelvis y posteriormente oblicuas axiales al cuello con cortes finos para valorar la infiltración de parametros. Actualmente, se suelen incluir en los protocolos cortes de difusión (DWI) y en algunos casos cortes tras la administración de contraste, si bien estos últimos no han demostrado ninguna ventaja sobre las imágenes T2 de alta resolución (9-12). Los estudios dinámicos multifásicos con contraste, que son adquisiciones volumétricas de un área anatómica del cuerpo mientras se observa el efecto del contraste intravenoso, han demostrado, sin embargo, su utilidad en la detección de tumores pequeños con una profundidad de invasión del estroma de entre 3,1 y 5,0 mm, con una sensibilidad del 92 % en comparación con el 23 % de los cortes potenciados en T2 (13). Los tumores pequeños realzan precozmente en la fase dinámica en comparación con la escasa captación del epitelio y estroma del cuello.

3.1.2. Anatomía por RM del útero

En una mujer en edad reproductiva, el cuerpo uterino normalmente tiene tres zonas diferenciadas en secuencias potenciadas en T2 (Fig. 1). El área central hiperintensa se corresponde con el endometrio y/o líquido en la cavidad endometrial. La zona de unión, una banda de baja intensidad de señal entre el endometrio y el miometrio exterior, se corresponde con el tercio interno del miometrio. El miometrio exterior tiene una intensidad de señal intermedia, entre la del endometrio y la zona de unión en las secuencias potenciadas en T2. El cuello del útero normal se ve como un cilindro en las imágenes sagitales y como una estructura redonda en las imágenes oblicuas axiales. El anillo de baja intensidad de la señal representa el estroma cervical y la hiperintensidad de señal representa el canal cervical revestido por la mucosa cervical (plicae palmatae) y las secreciones.

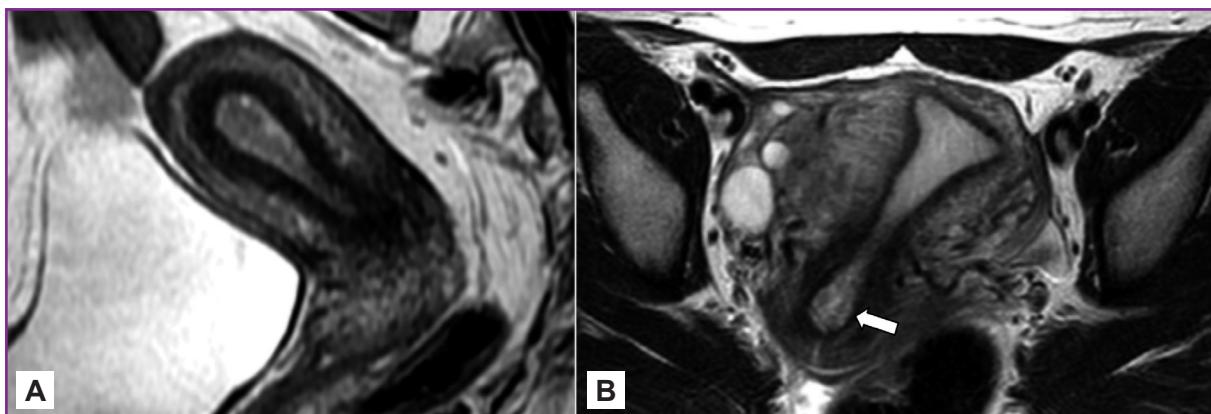


Figura 1. Anatomía del cuerpo y cuello del útero. Cortes (A) sagital y (B) axial potenciados en T2. Anatomía zonal del útero. El estroma cervical (flecha blanca) se ve como una línea hipointensa.

3.1.3. Estadificación por RM

El sistema de estadificación FIGO puede aplicarse fácilmente a la RM (Tabla 1).

Estadio I

Los tumores en estadio I se limitan al cuello.

El estadio IA se define como un tumor microinvasor y no se puede detectar en las imágenes potenciadas en T2. Los tumores en estadio IB (confinado al cuello uterino) típicamente aparecen como una masa de señal hiperintensa o intermedia en relación con hipointensidad del estroma cervical. En pacientes jóvenes, el cuello del útero puede presentar una señal intermedia y la delimitación del tumor también puede ser más difícil. Una vez que se asigna al tumor un estadio IB, precisar el tamaño es determinante para su manejo. Un tamaño menor o mayor de 4 cm distingue un estadio IB1 (Fig. 2) de un IB2, y el segundo se asocia con una mayor incidencia de afectación ganglionar (14).

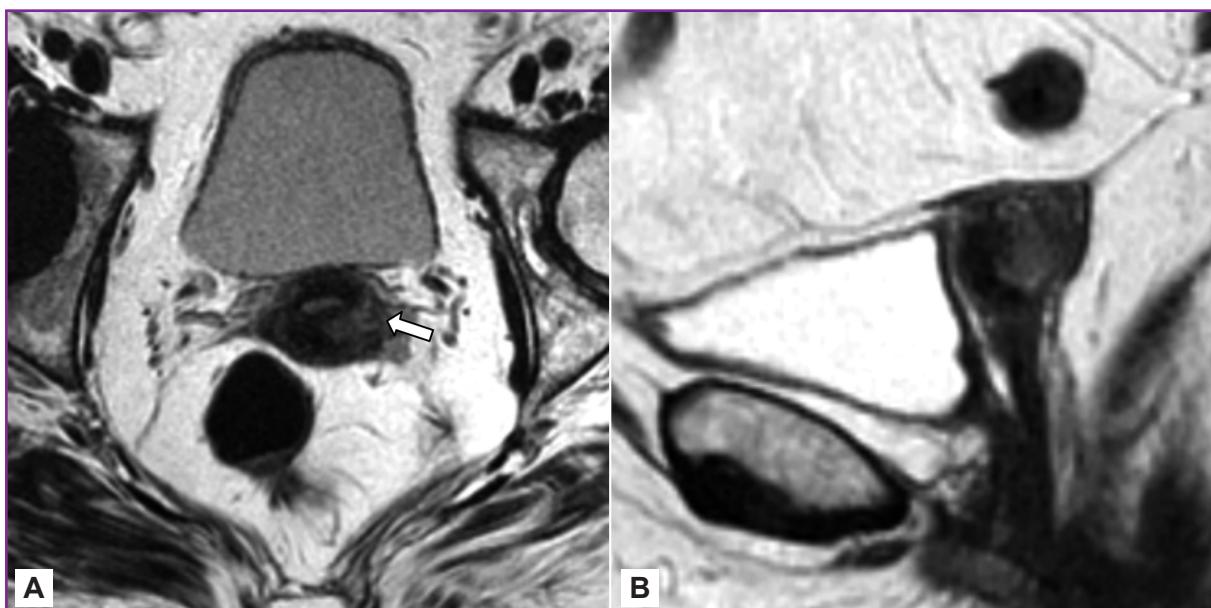


Figura 2. Cáncer de cérvix estadio IB1. Cortes (A) axial y (B) sagital FSE T2. Se observa una pequeña masa de señal intermedia (flecha blanca) que surge del labio posterior del cuello. Histerectomía simple previa.

Estadio II

En el *estadio II*, el tumor ha crecido más allá del cuello uterino, pero no afecta la pared pélvica ni al tercio inferior de la vagina.

En el *estadio IIA*, el tumor infiltra los dos tercios superiores de la vagina sin invasión parametrial. En la RM se detecta como una pérdida de la hipointensidad de la pared vaginal normal, en contigüidad con

la masa tumoral (Fig. 3). La RM es muy sensible (86-93 %) a la hora de detectar la infiltración vaginal (15). Los tumores grandes pueden dar lugar a errores diagnósticos al estirar los fondos de saco vaginales y sugerir erróneamente invasión. En algunos centros se usa gel ecográfico para distender la vagina con el fin de valorar mejor los fondos de saco vaginales (16). Sin embargo, la resonancia magnética no es crucial, ya que es relativamente fácil para el clínico detectar la invasión vaginal.

En el *estadio IIB* hay invasión del parametrios. El signo radiológico de la invasión es la interrupción del anillo hipointenso del estroma cervical, como se ve en los cortes axiales oblicuos de alta resolución (Fig. 4). Otras características adicionales incluyen una interfase espiculada tumor-parametros, extensión en forma de masa de partes blandas hacia el parametrio y englobamiento de los vasos periuerteros (17).



Figura 3. Cáncer de cervix estadio IIA. Corte sagital en T2. Gran masa cervical que se extiende al tercio superior de la vagina. Se observa una pérdida focal de la hipointensidad de señal normal (flecha blanca). Distensión del endometrio por retención de secreciones (asterisco).

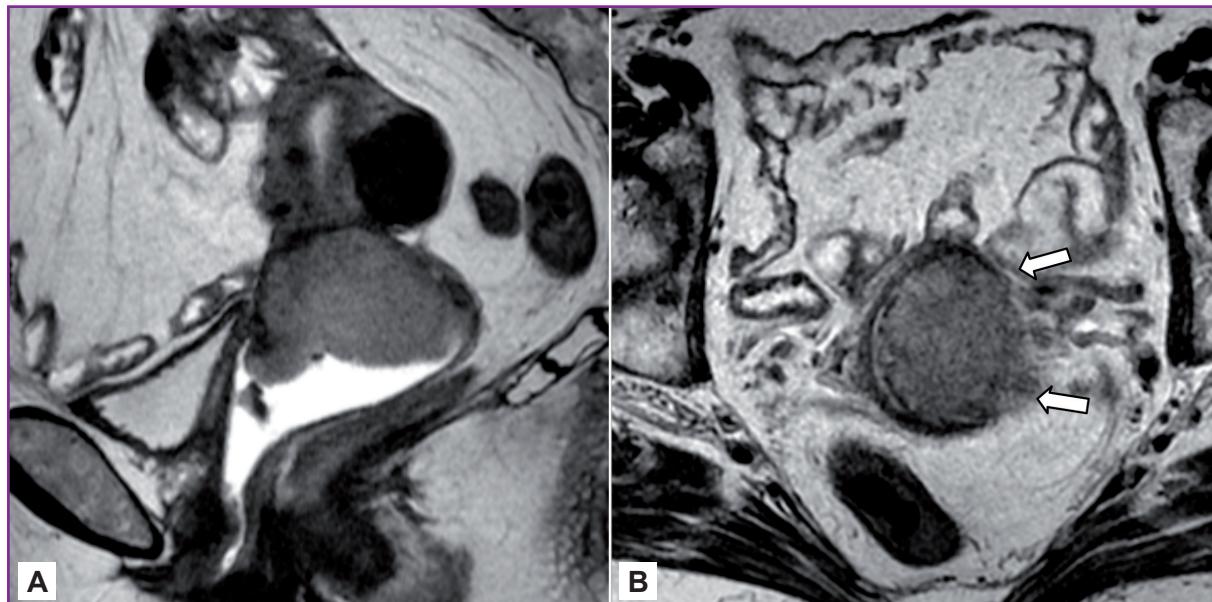


Figura 4. Carcinoma de cérvix estadio IIB. Cortes (A) sagital en T2 que muestra una gran masa cervical (asterisco). (B) Oblicuo axial T2 donde se observa una interrupción (flechas) del anillo de hipointensidad de señal del estroma cervical con extensión tumoral hacia el parametrio izquierdo. No hay infiltración del parametrio derecho.

Estadio III

En el estadio IIIA, el tumor se extiende hasta el tercio inferior de la pared vaginal. Cuando hay obstrucción de uno o ambos uréteres (Fig. 5), o si el tumor alcanza el nivel de los vasos a lo largo de la pared pélvica, el tumor se ha extendido a la pared pélvica “quirúrgica”, lo que implica una enfermedad en estadio IIIB.

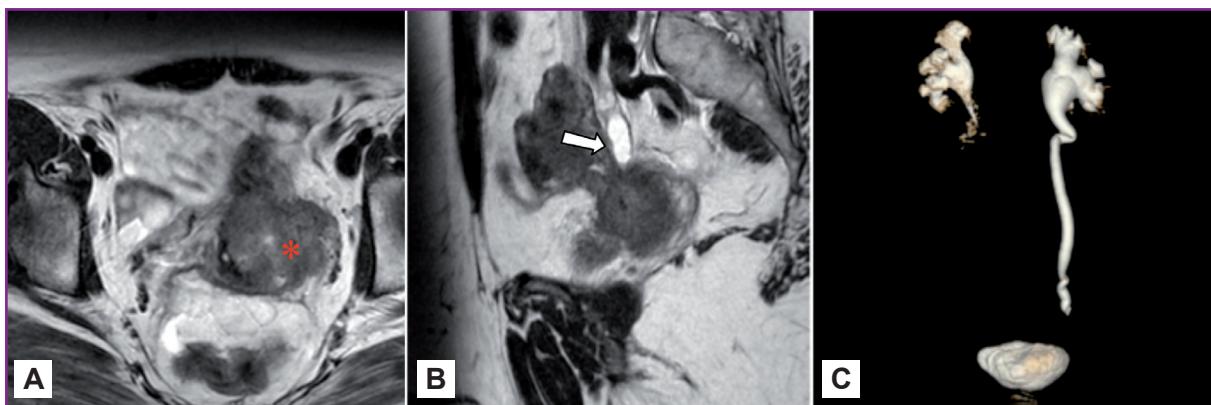


Figura 5. Carcinoma de cérvix estadio IIIB. Cortes (A) axial en T2 que muestra una gran masa cervical (asterisco) que invade el parametrio izquierdo. (B) Sagital en T2 observando una infiltración hasta el uréter izquierdo (flecha blanca) que está dilatado. (C) UroRM. Se aprecia ureterohidronefrosis hasta el nivel de la masa cervical.

Estadio IV

En el estadio IVA, el tumor invade la vejiga o la mucosa rectal. Los datos sugestivos de invasión de vejiga por RM incluyen la interrupción de la hipointensidad de señal normal de la pared vesical, la presencia de nodularidad y la irregularidad de la pared, las masas que sobresalen hacia la luz o la presencia de edema bulloso (Fig. 6). La infiltración directa de la pared rectal es menos frecuente, debido a la interposición del fondo saco de Douglas y el tabique recto-vaginal. La invasión rectal, por lo general, se produce a través de los ligamentos uterosacros (18).

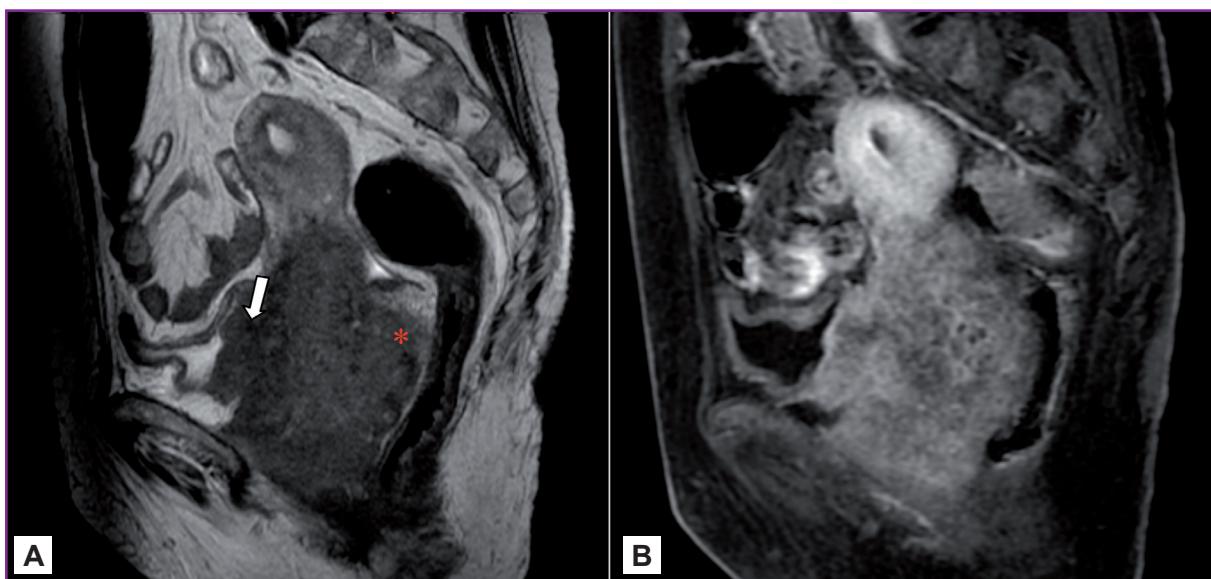


Figura 6. Carcinoma de cérvix estadio IVA. Cortes sagitales (A) T2 y (B) T1 con supresión grasa tras administrar contraste intravenoso. Gran masa cervical que invade la pared posterior de la vejiga (flecha blanca). Pequeña cantidad de ascitis en el fondo de saco de Douglas (asterisco).

Estadio IVB

Implica enfermedad metastásica fuera de la pelvis verdadera. Aunque las metástasis a ganglios pélvicos no cambian el estadio FIGO, las adenopatías paraórticas o inguinales clasifican a los pacientes como estadio IVB.

3.1.4. Estadificación ganglionar en RM

La disección quirúrgica sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de ganglios linfáticos. Esta técnica, sin embargo, incrementa la morbilidad, puede aumentar los costes y no es deseable en pacientes

que son pobres candidatos quirúrgicos (19-21). En la pelvis, el cáncer de cérvix se extiende primero hacia los ganglios del parametros, luego el obturador y los ganglios iliacos. Aunque no se han incorporado al sistema de estadificación de la FIGO, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos tiene consecuencias significativas en el pronóstico y el tratamiento, ya que las metástasis linfáticas son el factor pronóstico más importante en los cánceres ginecológicos. La supervivencia a los 5 años para las pacientes con ganglios positivos es del 39 al 54 %, frente al 67-92 % en pacientes sin afectación ganglionar (22,23). En los tumores en fase inicial, la afectación de cualquier ganglio es importante, ya que excluye la cirugía curativa debiendo cambiar el tratamiento a quimiorradioterapia. En los tumores más avanzados, la detección de los ganglios es importante para planificar la extensión de los campos radioterápicos.

El tamaño es el principal criterio utilizado para diagnosticar una metástasis ganglionar, y el umbral más citado por encima del cual se considera un ganglio maligno es de 10 mm de diámetro de eje corto. Otros criterios utilizados son una forma redonda (para los ganglios con un diámetro de eje corto de entre 8 y 10 mm) (24), necrosis central, tejido de la misma intensidad de señal del tumor dentro del ganglio y la extensión del tumor más allá de la cápsula ganglionar (25). La presencia de necrosis visible en el ganglio, que se puede ver como focos de alta intensidad de señal en T2, tiene un valor predictivo positivo del 100 % de afectación ganglionar (26).

Las secuencias de difusión (DWI), ahora fácilmente utilizables en la pelvis, dan lugar a una alta resolución de contraste mediante la evaluación del movimiento aleatorio de las moléculas de agua dentro de los tejidos. Proporcionan información sobre la celularidad del tejido, la microcirculación y la integridad de la membrana celular. Las técnicas de difusión son útiles tanto en la identificación como en la caracterización del tejido anormal. Las imágenes que se generan se valoran conjuntamente con el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC) y las imágenes potenciadas en T2 (Fig. 7). Los estudios de difusión tienen a favor: el tiempo adicional de exploración es relativamente corto y no es necesario usar contraste intravenoso, lo que significa que se puede aplicar a pacientes con insuficiencia renal e integrarse en los protocolos rutinarios.

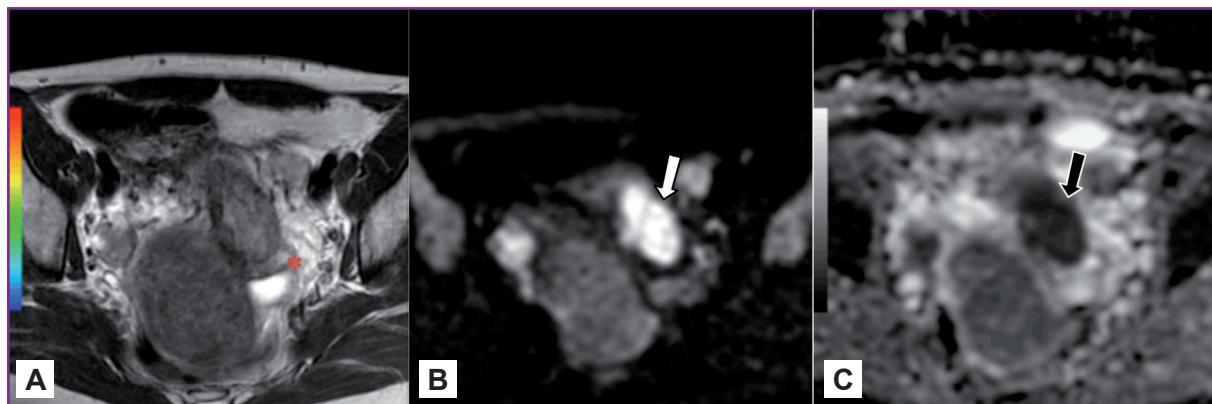


Figura 7. Carcinoma de cérvix estadio IIB. Cortes axiales potenciados en (A) T2, (B) difusión (DWI) y (C) coeficiente de difusión aparente (ADC). Masa cervical que invade el parametrio izquierdo (asterisco). Se comporta como hiperintensa en la difusión (flecha blanca) e hipointensa (flecha negra) en el mapa de difusión aparente (ADC).

Chen y cols. en una serie de 33 mujeres con carcinoma de cuello uterino observaron que la sensibilidad y especificidad de la difusión para la detección del tumor frente al tejido cervical normal era del 100 y 84,8 %, respectivamente. También observaron que el valor medio de ADC fue significativamente menor en el tejido canceroso en comparación con el tejido cervical normal, y que hubo un aumento significativo en el valor de ADC de tejido del cuello uterino después de la quimiorradioterapia (27). Nakai y cols. demostraron que mientras en difusión se ven el 85 % de los ganglios metastásicos (correlacionándolo con las imágenes potenciadas en T2), solo el 25 % fueron identificados en las imágenes potenciadas en T2. Ellos no demostraron ninguna diferencia significativa en los valores de ADC entre los ganglios normales e infiltrados (28). Por el contrario, otro estudio demostró que el valor de ADC de ganglios metastásicos fue menor que la de los ganglios benignos. El mismo estudio demostró que la adición de la secuencia de difusión aumentaba la sensibilidad para identificar los ganglios linfáticos; es decir, la información podría ser utilizada como un mapa para facilitar la planificación quirúrgica, evitar la linfadenectomía extensa y precisar mejor los campos de radioterapia (29).

Hay algunos problemas en el uso de los valores de difusión y ADC: hasta el momento, no se ha definido un valor ADC diagnóstico de tejido neoplásico; los parámetros de imagen cambian entre los distintos centros diagnósticos, por lo que la estandarización de los protocolos de imagen es difícil; algunos tejidos normales pueden presentar valores bajos de ADC, por ejemplo, los ganglios linfáticos benignos, los nervios periféricos, endometrio y el tejido intestinal. Por otra parte, tanto los tumores bien diferenciados como los tumores pobremente diferenciados necróticos pueden tener altos valores de ADC.

3.1.5. ¿Qué se espera de la RM y qué nos da?

Lo que se espera de las técnicas de imagen y, en este caso, de la RM es que valore el tamaño tumoral, la invasión de los parametros, invasión de la pared pélvica y órganos adyacentes y valorar las metástasis ganglionares y a distancia.

Tamaño tumoral

La exploración física estima mal el tamaño real del tumor, especialmente cuando el tumor asienta en el endocérvido. El criterio de 4 cm distingue los estadios IB2 del IB1. En algunos casos, los tumores IB2 se van a tratar con quimiorradioterapia. La RM ha demostrado ser muy precisa en la evaluación del tamaño del tumor con una diferencia menor de 5 mm respecto al tamaño quirúrgico en el 70-90 % de los casos (30), y con una precisión del 93 % (15).

Invasión vaginal

La determinación de la invasión vaginal por RM no es útil dado que es fácil descartarla clínicamente.

Invasión parametrial (IB o IIB)

La detección de la infiltración parametrial es de extrema importancia dado que cambia la estrategia terapéutica. La exactitud de la detección de la invasión parametrial por RM está en el rango del 88-97 %, la sensibilidad varía desde el 44 hasta el 100 % y la especificidad varía del 80 al 97 % (10,30-34). La preservación del anillo hipointenso del estroma prácticamente excluye la invasión parametrial con un valor predictivo negativo del 94-100 % (10,17,32). Sin embargo, el valor predictivo positivo de la interrupción del anillo del estroma es menor porque puede ser difícil diferenciar el edema o inflamación peritumoral de la invasión parametrial. El dato más importante es el alto valor predictivo negativo ya que ayuda a identificar con seguridad a los pacientes candidatos a cirugía radical.

Infiltración de la pared pélvica (IIIB)

La valoración de las pruebas de imagen es limitada dado que son escasos los pacientes con enfermedad avanzada que sean candidatos quirúrgicos. El estadio IIIB se define como extensión local a la pared pélvica o hidronefrosis. Si la hidronefrosis es bilateral puede dar lugar a diferentes grados de insuficiencia renal y esta limitar la administración de quimioterapia basada en cisplatino. Rose y cols. (35) estudiaron el efecto de la resolución de la hidronefrosis en pacientes con estadio IIIB tratados con radioterapia y quimioterapia concurrente. Estudiaron 539 pacientes tratados en los estudios GOG 56,85,120 y 165. En 238 pacientes (44,2 %) había hidronefrosis. Aunque en un análisis multivariable no es una variable pronóstica independiente, se asocia con una disminución en la supervivencia. Se resolvió la obstrucción ureteral (stent o nefrostomía percutánea) en un 88 % de los pacientes y este hecho está asociado con una mejoría en la supervivencia.

Infiltración vesical o rectal (IVA)

Un estudio reciente (36) mostró un valor predictivo del 100 % para la invasión rectal o vesical con lo que se podrían evitar estudios invasivos como la cistoscopia, proctoscopia y sigmoidoscopia. La sensibilidad de la RM en la evaluación de la invasión de la vejiga o el recto es del 71 al 100 % y una especificidad del 88-91 % (15,36-37).

Metástasis ganglionares

Utilizando criterios estándar de tamaño (diámetro menor > 1 cm), la sensibilidad de la RM para la detección de metástasis ganglionares es baja, oscila entre el 29 y el 86 %. Esto se debe a la incapacidad

para detectar micrometástasis en los ganglios de tamaño normal, pasando desapercibidos ganglios de pequeño tamaño con infiltración microscópica.

En el estudio de Helle (8), con tecnología de imagen anterior a 1990 y en una población con alta prevalencia de infiltración ganglionar paraórtica, la sensibilidad de la TC fue del 34 % y la especificidad del 96 %.

En el estudio ACRIN 6651/GOG 183, se estudiaron 208 pacientes con baja prevalencia de afectación ganglionar paraórtica (76 % IA-IIA, 21 % ≥ IIB y 2 % desconocido), se realizó entre los años 2000 y 2002; los resultados de sensibilidad y especificidad para TC y RM fueron del 31 y 86 %, y del 34 y 94 %, respectivamente. El 32 % de las pacientes tuvieron ganglios pélvicos positivos, y en el 12 % se observó infiltración de ganglios iliacos comunes y/o paraórticos.

En una revisión sistemática de la literatura, Bipat (37) observó que en el diagnóstico de la infiltración ganglionar, la sensibilidad de la TC fue del 43 % y de la RM del 60 %, siendo la especificidad similar en ambos casos.

Se están desarrollando, sin embargo, contrastes específicos para RM, como partículas de óxido de hierro superparamagnéticas que aumentan la sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares, sin pérdida de especificidad (39). En un estudio, Rockall y cols. mostraron un aumento en la sensibilidad desde el 29 al 82-93 %, ganglio por ganglio y del 27 % al 91-100 % sobre una base de paciente por paciente (39).

3.2. FDG-TEP/TC

El uso de la TEP-FDG ahora está bien establecido en el cáncer de cérvix, ya que la mayoría de los tumores de cérvix son FDG ávidos. Los adenocarcinomas que, por lo general, tienen una baja captación de FDG, son una excepción (40). La FDG-TEP / TC se puede utilizar al diagnóstico para la estadificación y el pronóstico, para monitorizar la respuesta, para detectar las recidivas y para planificar la radioterapia. Sin embargo, la FDG no es del todo específica de malignidad, y hay una serie de dificultades en el uso de este radiotrazador como son que los ganglios reactivos pueden captar intensamente; los ganglios necróticos pueden dar lugar a falsos negativos; en mujeres premenopáusicas puede haber captación fisiológica en ovarios y útero y simular enfermedad ganglionar o parametrial; la infección o inflamación pueden ser metabólicamente activas y los adenocarcinomas muestran una baja captación de FDG. En el contexto de la estadificación primaria, la TEP / TC juega un importante papel en la evaluación de metástasis en los ganglios linfáticos. Las metástasis ganglionares son frecuentes en pacientes con enfermedad avanzada (es decir, FIGO estadios IIB a IVB) y la FDG-TEP ha demostrado tener una alta especificidad para la detección de ganglios en este grupo de pacientes (41). Los estudios prospectivos han demostrado una sensibilidad del 75-100 % y especificidad de 87-100 % (42-45). La FDG-TEP también mejora la estadificación inicial en los casos de enfermedad avanzada, demostrando depósitos secundarios más allá de la pelvis o retroperitoneo, tales como metástasis ganglionares supraclaviculares (41). En los pacientes con enfermedad avanzada en la presentación, la TEP o TEP/TC ha modificado el manejo en un número significativo de pacientes (46).

Por el contrario, el valor de la FDG-TEP en la enfermedad en fase inicial (es decir, la FIGO estadios I al II) es cuestionable. Muchos estudios han demostrado una baja sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares, que van desde 25 hasta 73 %. Chao y cols. concluyeron que la TEP/TC tiene un papel limitado en la estadificación de los pacientes con enfermedad en fase inicial y no debe sustituir la linfadenectomía para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos (46).

4. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Si bien en el estadio FIGO no están incluidas las técnicas de imagen, se anima a su uso para la correcta estadificación y planificación del tratamiento. La RM permite una adecuada estadificación locoregional al valorar adecuadamente los diámetros y el volumen tumoral. Descartar con un alto valor predictivo negativo la infiltración de los órganos vecinos y el parametrios. La RM presenta más dificultades en la valoración de la infiltración parametrial y de los ganglios metastásicos. No obstante, la inclusión de nuevas secuencias basadas en la difusión y los estudios de perfusión (Fig. 8) y nuevas moléculas

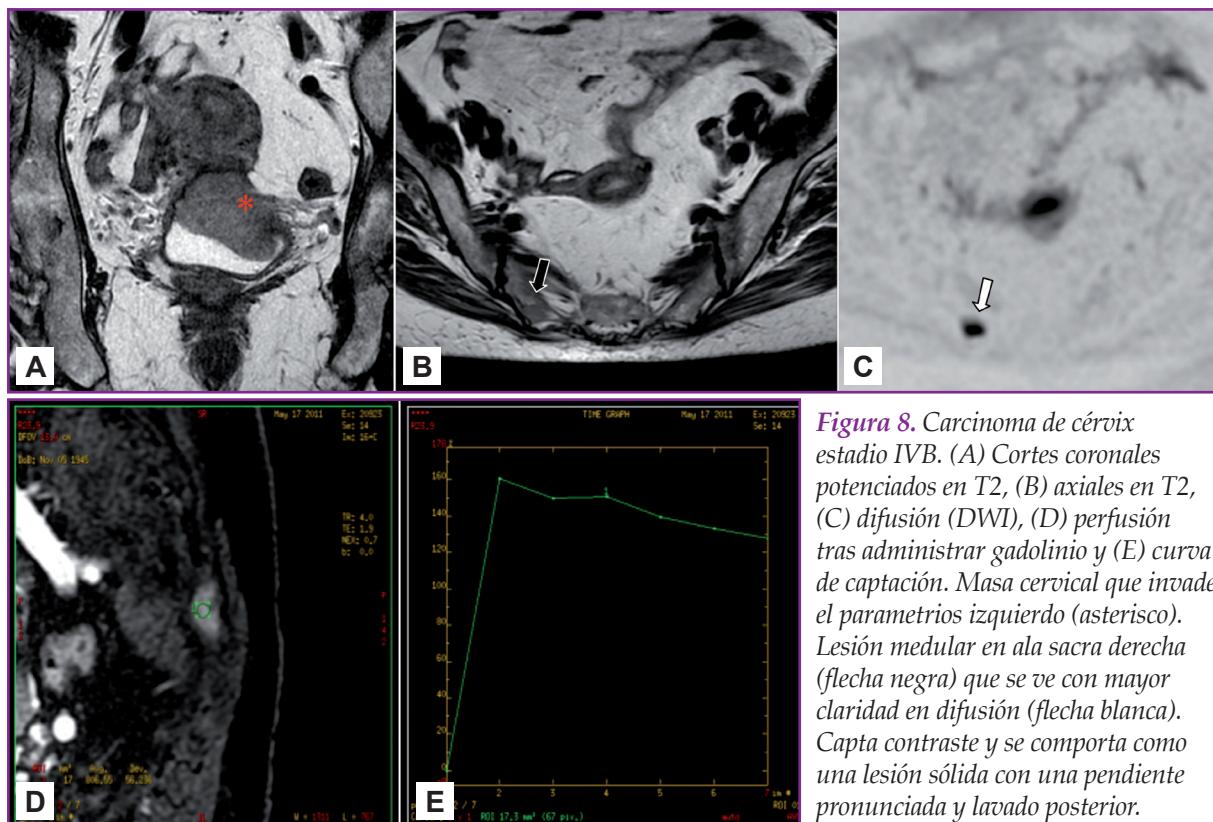


Figura 8. Carcinoma de cérvix estadio IVB. (A) Cortes coronales potenciados en T2, (B) axiales en T2, (C) difusión (DWI), (D) perfusión tras administrar gadolinio y (E) curva de captación. Masa cervical que invade el parametrio izquierdo (asterisco). Lesión medular en ala sacra derecha (flecha negra) que se ve con mayor claridad en difusión (flecha blanca). Captta contraste y se comporta como una lesión sólida con una pendiente pronunciada y lavado posterior.

(partículas de hierro) posiblemente aumenten la precisión diagnóstica al pasar de una imagen puramente morfológica a otra funcional que integra la información biológica y morfológica.

La TEP/TC es una excelente técnica para la estadificación de tumores avanzados, aunque presenta dificultades en estadios precoces.

BIBLIOGRAFÍA

- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):103-4.
- Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):107-8.
- Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, et al. Results and complications of operative staging in cervical cancer: Experience of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 1980;9(1):90-8.
- Van NJ Jr, Roddick JW Jr, Lowin DM. The staging of cervical cancer: Inevitable discrepancies between clinical staging and pathologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110(7):973-8.
- Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.
- 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;36:343-7.
- Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV, et al. Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation—ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. *Radiology* 2007;245(2):491-8.
- Yu KK, Hricak H, Subak LL, et al. Preoperative staging of cervical carcinoma: Phased array coil fast spin-echo versus body coil spin-echo T2-weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(3):707-11.
- Scheidler J, Heuck AF, Steinborn M, et al. Parametrial invasion in cervical carcinoma: Evaluation of detection at MR imaging with fat suppression. *Radiology* 1998;206(1):125-9.
- Lam WW, So NM, Yang WT, et al. Detection of parametrial invasion in cervical carcinoma: Role of short tau inversion recovery sequence. *Clin Radiol* 2000; 55(9):702-7.
- Iwata S, Joja I, Okuno K, et al. Cervical carcinoma with full-thickness stromal invasion: Efficacy of dynamic MR imaging in the assessment of parametrial involvement. *Radiat Med* 2002;20(5):247-55.
- Van Vierzen PB, Massuger LF, Ruys SH, et al. Fast dynamic contrast enhanced MR imaging of cervical carcinoma. *Clin Radiol* 1998;53(3):183-92.
- Seki H, Azumi R, Kimura M, et al. Stromal invasion by carcinoma of the cervix: Assessment with dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(6):1579-85.
- Trattner M, Graf AH, Lax S, et al. Prognostic factors in surgically treated stage IB-IIIB cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol* 2001;82(1):11-6.
- Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, et al. Invasive cervical carcinoma: Comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988;166(3):623-31.
- Brown MA, Mattrey RF, Stamato S, et al. MRI of the female pelvis using vaginal gel. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185(5):1221-7.

42 GUÍA DE TUMORES GINECOLÓGICOS. ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

17. Kaur H, Silverman PM, Iyer RB, et al. Diagnosis, staging, and surveillance of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(6):1621-31.
18. Taylor MB, Carrington BM, Davidson SE, et al. Staging of advanced cervical carcinoma using MRI-predictors of outcome after radical radiotherapy. *Clin Radiol* 2003;58(7):532-41.
19. Hertel H, Kohler C, Elhawary T, et al. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87:46-51.
20. Schlaerth JB, Spirtos NM, Carson LF, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy followed by immediate laparotomy in women with cervical cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2002;85:81-8.
21. Franchi M, Ghezzi F, Riva C, et al. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2001;78:232-7.
22. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, et al. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 2000;77(2):305-9.
23. Odunsi KO, Lele S, Ghamande S, et al. The impact of pre-therapy extraperitoneal surgical staging on the evaluation and treatment of patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22(5):325-30.
24. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional TI-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(6):1503-7.
25. Barentsz JO, Jager GJ, Van Vierzen PB, et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: Value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996;201(1):185-93.
26. Yang WT, Lam WW, Yu MY, et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):759-66.
27. Chen J, Zhang Y, Liang B, et al. The utility of diffusion-weighted MR imaging in cervical cancer. *Eur J Radiol* 2010 Jun;74(3):e101-6.
28. Nakai G, Matsuki M, Inada Y, et al. Detection and evaluation of pelvic lymph nodes in patients with gynecologic malignancies using body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(5):764-8.
29. Lin G, Ho KC, Wang JJ, et al. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(1):128-35.
30. Subak LL, Hricak H, Powell CB, et al. Cervical carcinoma: Computed tomography and magnetic resonance imaging for pre-operative staging. *Obstet Gynecol* 1995;86(1):43-50.
31. Sheu MH, Chang CY, Wang JH, et al. Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: A reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls. *Eur Radiol* 2001;11(9):1828-33.
32. Sahdev A, Sohaib SA, Wenaden AE, et al. The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: A long-term experience. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):629-36.
33. Sironi S, Belloni C, Taccagni GL, et al. Carcinoma of the cervix: Value of MR imaging in detecting parametrial involvement. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156(4):753-6.
34. Chung HH, Kang SB, Cho JY, et al. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(5):370-5.
35. Rose PG, Ali S, Whitney CW, et al. Impact of hydronephrosis on outcome of stage IIIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2010 May;117(2):270-5.
36. Rockall AG, Ghosh S, Alexander-Sefre F, et al. Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA. *Gynecol Oncol* 2006;101(2):244-9.
37. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):59-66.
38. 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 Sep;38(3):425-30.
39. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2813-21.
40. Iyer RB, Balachandran A, Devine CE. PET/CT and cross sectional imaging of gynecologic malignancy. *Cancer Imaging* 2007;7(Spec. No A):S130-8.
41. Magne N, Chargari C, Vicenzi L, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: The role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev* 2008;34(8):671-81.
42. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: A surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17(1):41-5.
43. Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, et al. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 1999;40(7):1125-31.
44. Lin WC, Hung YC, Yeh LS, et al. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):73-6.
45. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):29-34.
46. Chao A, Ho KC, Wang CC, et al. Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2008;110(2):172-8.

CIRUGÍA CONSERVADORA EN EL CÁNCER DE CÉRVIX

A. Reig Castillejo¹, S. Sancho García², S. Córdoba Largo³

¹Hospital de L'Esperança. Parc de Salut Mar. Barcelona

²Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

³Hospital Clínico San Carlos. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es el segundo tipo de cáncer más común en las mujeres. La edad media de aparición es a los 45 años. Es el más frecuente en países en vías de desarrollo, diagnosticándose más de 400.000 nuevos casos cada año (1). Aproximadamente el 15 % de las pacientes en estadios precoces tiene deseos de fertilidad. En el pasado, la única alternativa para estos estadios precoces era la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica. La preservación de la fertilidad es muy importante en pacientes jóvenes con cáncer. La traquelectomía radical vaginal (VRT) es una técnica que permite conservar la fertilidad en esas pacientes. Los resultados oncológicos son seguros y los resultados para obtener un embarazo son prometedores (2). Si hay la menor duda acerca de factores de mal pronóstico, tales como presencia de invasión linfovascular (IVL) o lesiones de alto grado, debe esperarse a obtener el resultado patológico definitivo antes de proceder con la traquelectomía.

En 1977, Burghardt y Holzer fueron los primeros en darse cuenta de que había casos en los que era innecesario extirpar el útero (3). El concepto de una traquelectomía radical con conservación del cuerpo fue dicho por vez primera por Dargent y cols. (4) y modificado *a posteriori* por Shepherd y cols. (5). Roy y Plante mostraron que con dicha técnica se podía obtener un embarazo (6-7). Sin embargo, no fue hasta 1994 en que se comenzó a realizar en Francia el manejo de estadios IA2 y IB1 con traquelectomía radical vaginal más linfadenectomía pélvica por laparoscopia con resultados oncológicos similares a las técnicas no conservadoras (4).

Para los estadios IA según la clasificación de la FIGO el porcentaje de afectación ganglionar es del orden del 1 %, pero para el IA2 de hasta un 7 % y de un 16-18 % en los IB1 si el tumor invade más de 5 mm de profundidad del estroma (5). Por ello, es importante realizar una linfadenectomía como parte de la técnica y puede hacerse o bien por laparoscopia o con cirugía abierta transperitoneal (5).

Aunque la invasión del espacio linfovascular no modifica la clasificación de la FIGO, es un factor pronóstico muy importante. Así pues, en un estadio IA1 existe un riesgo del 35 % de que haya afectación del espacio linfovascular, riesgo que aumenta a casi el 40 % en el IA2 (5).

2. TÉCNICA QUIRÚRGICA

La traquelectomía radical incluye la resección radical del tumor cervical, con buenos márgenes alrededor de los tejidos paracervicales y tejido vaginal con linfadenectomía (8). Debe existir un margen de al menos 1 cm alrededor del tumor igual que 1 cm para los tejidos paracervicales y 2 cm de margen a nivel vaginal. Con los adenocarcinomas es muy importante garantizar que todo el canal endocervical se extirpa. El procedimiento consiste en realizar la traquelectomía vaginal radical con vaginectomía de por lo menos 1 cm, preservación de las arterias uterinas, resección de parametros en su tercio medio, lo cual indica la radicalidad y amputación del cuello uterino 5 mm por debajo del istmo; colocando previo a la cirugía catéteres doble J endoureterales y de esta manera evitar la lesión ureteral mediante la palpación de estos durante la disección de los parametros. Al terminar la traquelectomía, se continúa realizando cerclaje con sutura no absorbible y sutura del istmo a la vagina para así concluir el tiempo vaginal (8,9).

Si no se evidencia compromiso macroscópico de los bordes del cuello, parametros o vagina, se continúa con el tiempo abdominal por laparoscopia, seguido de linfadenectomía pélvica desde la bifurcación de las arterias iliacas hasta el agujero obturador bilateralmente concluyéndose el procedimiento.

Desde que en 1994 el Dr. Dargent (4) publicó por primera vez el manejo de pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales con traquelectomía radical más linfadenectomía pélvica por laparoscopia con excelentes resultados, se ha realizado desde entonces el procedimiento en alrededor de 500 pacientes en el mundo (8-10).

3. INDICACIONES DE TRAQUELECTOMÍA

Los criterios de inclusión no han cambiado prácticamente desde el año 1998 (8-11) y, recientemente, se han modificado un poco por Sonoda y cols. (8). Basándose en estudios retrospectivos del Memorial Sloan Kettering Cancer Center se estima que hasta un 40 % de pacientes a quienes se les realiza histerectomía radical podrían haber sido candidatos para traquelectomía.

Estaría indicado en estadios IA1 con o sin compromiso linfovascular, IA2 o IB1 sin afectación linfovascular, deseo de conservar la fertilidad y tumor < 2 cm (11).

Además, para que la cirugía se considere exitosa debe cumplir los siguientes criterios: bordes libres, compromiso del estroma cervical < 50 % y vaciamiento ganglionar pélvico negativo con más de 12 ganglios, idealmente 20 (11).

Existen unos factores pronósticos de recidiva: lesiones ≥ 2 cm se asocian a un mayor riesgo de recidiva (12-14), presencia de afectación del espacio linfovascular, que se asocia con altas tasas de recidivas (12 vs. 2 %) (11,13), tumores neuroendocrinos, y el adenocarcinoma, aunque no está claramente determinada la relación con las recidivas, sí que es verdad que 3 de cada 4 recidivas reportadas por Hertel y cols. fueron adenocarcinomas.

Tabla 1. Estadios IB1

RIESGO DE AFECTACIÓN PARAMETRIAL	10 % (0-7 %)	con diámetro ≤ 2 cm
	7 %	2,1-3 cm
	16 %	3,1-4 cm
RIESGO DE AFECTACIÓN GANGLIONAR	0 %	si ≤ 2 cm
	10 %	si 2,1-3 cm
	21 %	si 3,1-4 cm

Si se combina el riesgo de afectación parametrial y ganglionar, las cifras para el estadio IB1 son del orden de: 11 %, si 2,1-3 cm, y de 35 %, si 3,1-4 cm.

A pesar de una buena selección de pacientes, existe entre un 10-12 % de pacientes que precisarán tratamiento adyuvante, puesto que presentarán márgenes positivos, ganglios positivos o afectación de parametros.

Indicaciones de tratamiento adyuvante

- Márgenes positivos, parametros positivos o ganglios positivos.

4. RESULTADOS DE LA TRAQUELECTOMÍA

No existe ningún ensayo controlado randomizado que haya comparado la histerectomía radical con la traquelectomía (11-14).

En los diferentes artículos, el pronóstico oncológico ha sido similar a la cirugía radical no conservadora con supervivencia > 90 % a los 5 años y tasas de recidivas del orden del 2-4 %, lo cual ha permitido el desarrollo de la técnica a nivel mundial con buena aceptación. Los resultados obtenidos mostraron ausencia de diferencias significativas en relación a la supervivencia global a los 2 años (95 vs. 100 %). La tasa de mortalidad es de alrededor de un 2,5 %, similar a la histerectomía radical.

En cuanto a los resultados reproductivos, puesto que con esta técnica la zona residual del cuello es < 0,5 cm, la incompetencia cervical es causante de una tasa del 16 % de pérdidas en el primer trimestre y de un 8 % en el segundo trimestre con un 20 % de partos prematuros y el éxito reproductivo es del 70 % (15-17).

Hasta el momento en el mundo se han realizado 790 traquelectomías vaginales radicales, obteniéndose 302 gestaciones, 190 recién nacidos vivos, 27 % partos prematuros y 4 % recidivas (12-15). Los resultados oncológicos muestran una tasa global de recidivas < 5 % y tasa de mortalidad < 3 % (10-14), aproximadamente cerca del 40 % de las recidivas ocurren en los parametros o la pared pélvica, probablemente debido a la insuficiente escisión de los parametros o a la presencia microscópica de invasión del espacio linfovascular y un 25 % de recidivas están en pelvis, paraórticos y ganglios supraclaviculares (13).

5. COMPLICACIONES

Las complicaciones intraoperatorias incluyen sangrado mayor con necesidad de transfusión (6 %), lesión de vejiga (2 %) y linfoquistes (1 %), así como posoperatorias: linfedema, disfunción vesical que se recupera en todos los casos entre 10 y 50 días y estenosis cervical (11-14).

6. SEGUIMIENTO

En cuanto al seguimiento de estas pacientes, no existen unas guías claras. Deberían hacerse citologías cada 3-4 meses durante los 3 primeros años, cada 6 meses los 2 años siguientes y, con posterioridad, anualmente. Algunos también recomiendan hacer RM a los 6,12 y 24 meses (10-12).

7. ALTERNATIVAS FUTURAS

La quimioterapia neoadyuvante puede ser útil en la infraestadificación de tumores con la finalidad de realizar cirugías conservadoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardenes H, Perez CA. Uterine cervix. In: Pérez CA, Brady LW (Eds.). Principles and practice of radiation oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2012. p. 1-174.
2. Rodríguez JA, Durán López J. Traquelectomía radical vaginal con linfadenectomía pélvica por laparoscopia para cáncer de cérvix temprano: Reporte de 2 casos. Rev Colomb Obstet Ginecol 2008;59 (2):147-50.
3. Covens A, Shaw P, Murphy J, et al. Conservación de la fertilidad en el tratamiento del cáncer de cerviz en edades tempranas. Clin Oncology 2008;20:395-400.
4. Dargent D, Brun JL, Roy M, et al. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. Gynecol Oncol 1994;52:105.
5. Shepherd JH. Uterus conserving surgery for invasive cervical cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005;19(4):577-90.
6. Roy M, Plante M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1491-6.
7. Plante M. Vaginal radical trauelectomy: An update. Gynecol Oncol 2008;111:105-10.
8. Sonoda Y, Chi DS, Carter J, et al. Initial experience with Dargent's operation: The radical vaginal trauelectomy. Gynecol Oncol 2008;108:214-9.
9. Marchiole P, Benehaib M, Buenerd A, et al. Oncological safety of laparoscopic assisted vaginal radical trauelectomy (LARVT or Dargent's operation): A comparative study with laparoscopic assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). Gynecol Oncol 2007;106:132-41.
10. Plante M, Renaud MC, Gregoire J, et al. Outcome of 87 pregnancies following radical trachelectomy for the treatment of early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2008;108:110-6.
11. Plante M. Vaginal radical trachelectomy: An update gynaecologic Oncology 2008 Nov;111(2)supp:105-10.
12. Covens A. Preserving fertility in early cervical cancer with radical trauelectomy. Contemporary OB/GYN 2003;2:48.
13. Plante M, Renaud MC, Harel F, et al. Vaginal radical trauelectomy: An oncologically safe fertility preserving surgery. An update series of 72 cases and review of the literature. Gynecol Oncol 2004;94:614-23.
14. Hettel H, Kuhler C, Grund D, et al. A German Association of Gynecologist Oncologist. Radical vaginal trauelectomy combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: Prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. Gynecol Oncol 2006;103:506-11.
15. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: Case reports and systematic review of the literature. Am J Perinatol 2007;24:531-9.
16. Boss EA, Van Golde RJ, Beerendock CC, et al. Pregnancy after radical trauelectomy : A real option? Gynecol Oncol 2005;99:31452-6.
17. Nadeem R, Aburustum Y, Sonoda D, et al. Fertility sparing radical abdominal trauelectomy for cervical carcinoma: Technique and review of the literature. Gynecol Oncol 2006;103:807-13.

CÓMO SELECCIONAR PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX PRECOZ (IB-IIA) PARA TRATAMIENTO QUIRÚRGICO O RADIOTERÁPICO

J. Pérez-Regadera Gómez¹, S. Sancho García², F. Casquero Ocio³

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

³Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

1. INTRODUCCIÓN

En líneas generales, las pacientes con cánceres de cérvix en estadios IA1-IA2, se manejan con cirugía y las que tienen tumores avanzados, IB2-IIA bulky-IIB-III-IVA, se tratan con quimiorradioterapia concurrente.

Sin embargo, las pacientes con tumores IB1-IIA, pueden ser tratadas bien con cirugía radical o bien con radioterapia. La conferencia de consenso, sobre cáncer de cérvix, celebrada en 1996, concluyó que la histerectomía radical y la radioterapia son dos técnicas potencialmente curativas en las enfermas con estadios IB-IIA, “siendo esencial la selección de las enfermas, que deben ser tratadas con una u otra técnica, a fin de que puedan ser curadas, por una de ellas de forma aislada, ya que el uso combinado de histerectomía radical y radioterapia complementaria aumenta los costes y la morbilidad” (1). La elección de uno u otro tratamiento se realiza en función de: la edad, tipología de la enferma (obesidad), estado general de la paciente, enfermedades asociadas (diabetes, hipertensión, cardiopatía, etc.) y del sesgo quirúrgico o radioterápico del hospital donde se trate a la paciente. En general, los resultados en estas pacientes, bien sea con cirugía o con radioterapia, son similares. No obstante, es crucial una buena selección de las pacientes que van a ser tratadas con cirugía, a fin de ser curadas solo con cirugía, evitando en lo posible, la necesidad de radioterapia posoperatoria que, como sabemos, triplica, prácticamente, el índice de complicaciones (2). Sabemos por estudios prospectivos que el índice de recidivas, tras cirugía radical, en enfermas sin afectación ganglionar ni parametrial se relaciona fuertemente con la infiltración del estroma, la permeación del espacio linfovascular y el tamaño tumoral (3); sabemos también que el empleo de radioterapia tras cirugía radical mejora la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en enfermas de riesgo intermedio de recidiva (4) y también en las de alto riesgo asociada a quimioterapia (5).

La reflexión que debemos hacer es que, si no seleccionamos bien a las pacientes en estadio IB1-IIA que van a ser operadas, puede ser que muchas de ellas, al final, reciban triple terapia, cirugía, quimioterapia y radioterapia produciéndose la paradoja de que recibirán más tratamiento que las enfermas con estadios más avanzados IIIB-IVA y desgraciadamente con mayor toxicidad.

La importancia de la selección adecuada de pacientes para cirugía ha sido objeto, que sepamos, de al menos 3 comentarios editoriales. El primero que alertó de este problema fue Morris en 1994 (6), en este comentario editorial hace algunas reflexiones de interés:

1. Es necesario redefinir los criterios de selección de pacientes para histerectomía radical, de tal forma que las enfermas que necesiten radioterapia posoperatoria no superen el 10-20 % de las enfermas operadas.
2. ¿Por qué tratar con cirugía radical enfermas con ganglios afectos, tumores bulky o permeación linfovascular?, si luego recibirán RT.
3. Rechaza la realización del debulking, por dos motivos:
 - a. Por la experiencia previa del MD Anderson en el que la tasa de control pélvico de la enfermedad para tumores entre 6 y 8 cm es del 91 %
 - b. Porque la presencia del útero permite una mejor distribución dosimétrica que la de un cilindro vaginal.

Posteriormente, Eifel y Morris en 1995 (7), en un comentario editorial en el International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics realizan algunas precisiones de interés como:

1. La histerectomía adyuvante tras radioterapia radical en los cánceres de cérvix (bulky) es una indicación de tratamiento que no tiene respaldo científico.
2. En el MD Anderson los dos procedimientos sin complicaciones cuestan entre 15.000 y 20.000 dólares más que la RT radical (dólares del año 1995).
3. Como conclusión, apunta que el desafío científico de la próxima década será el diseño de ensayos clínicos que respondan a la pregunta de qué enfermas se beneficiarán del tratamiento combinado y cuáles de uno solo (con menor coste y morbilidad).

Por último, Russell, en 1999 (8), en un comentario editorial sobre el estudio GOG-92 (4), señala algunos puntos de interés:

1. Los tumores ≥ 4 cm no deberían ser tratados con cirugía, dado que deberán recibir radioterapia posoperatoria en la mayoría de los casos, para conseguir iguales resultados que los que consigue la radioterapia exclusiva.
2. Hace referencia a los trabajos randomizados que demostraron la superioridad de la quimiorradioterapia concurrente y se pregunta si el próximo tratamiento de las enfermas de riesgo intermedio (IB

GOG-92 [4]) y la mayoría de enfermas con IB-IIA, al final, recibirán triple terapia con la implicación que conlleva en costes y morbilidad.

3. Pide un esfuerzo en la selección de las pacientes en estadio IB-IIA que vayan a ser operadas, a fin de que no necesiten radioterapia posoperatoria.

El dilema que se nos plantea es cómo seleccionar a las pacientes en estadio IB1-IIA que pueden ser manejadas con cirugía con bajo riesgo de necesitar posteriormente radioterapia posoperatoria; pues bien, en la literatura científica tenemos multitud de evidencias que nos pueden ilustrar en este sentido, pudiendo seleccionar a estas pacientes con datos provenientes del examen clínico, de laboratorio, por evidencias clínicas previas y por pruebas de imagen; en este capítulo revisamos cada una de estas evidencias.

2. EXAMEN CLÍNICO

La exploración clínica como predictor de la necesidad de radioterapia tras cirugía radical fue estudiado por Hoffman (9) en un trabajo que incluyó a 67 pacientes en estadio IB-IIA que fueron tratadas con cirugía radical; no teniéndose en cuenta los resultados de las pruebas de imagen realizadas (TC/RM); en esta serie, el 52 % de las pacientes recibió radioterapia posoperatoria. En el examen pélvico se determinaron 5 variables: diámetro máximo del cérvix, diámetro máximo del tumor y 3 variables dicotómicas (sí/no), crecimiento endofítico del tumor, infiltración profunda de la pared (tercio externo) e infiltración de la vagina. Existió una buena correlación entre el diámetro del tumor y el diámetro del cérvix, por lo que a efectos del tratamiento estadístico de los datos se estudiaron ambos como variables dicotómicas ($> 4 \text{ cm}$ vs. $\leq 4 \text{ cm}$). Pues bien, cuando 3 o más de estas variables revelaban hallazgos de peor pronóstico (cérvix $> 4 \text{ cm}$, tumor $> 4 \text{ cm}$, crecimiento endofítico, infiltración del tercio externo, o infiltración de la vagina), la posibilidad de necesitar radioterapia posoperatoria fue 28,7 veces superior (IC: 5,8-141,3) que cuando existían 2 o menos variables con hallazgos de mal pronóstico. Además, los médicos participantes en el estudio pronosticaron la necesidad de radioterapia posoperatoria, obteniendo los siguientes resultados: sensibilidad: 83 %, especificidad: 90 %, valor predictivo positivo: 90 %, valor predictivo negativo: 85 %.

3. PRUEBAS DE LABORATORIO: DETERMINACIÓN DEL SCC

El antígeno de células escamosas (SCC), descrito por primera vez por Kato y Torigoe (10), es una subfracción del antígeno tumoral TA-4, una glicoproteína que se encuentra en el citoplasma del epitelio escamoso del cérvix; este antígeno tiene una vida media plasmática de unos 20 minutos normalizándose sus niveles en 24-48 horas tras una resección completa (11,12).

Usualmente, los diversos investigadores han demostrado su correlación con el volumen tumoral, con el estadio, con la infiltración del estroma y en predecir la afectación ganglionar de enfermas con tumores iniciales manejados con cirugía (13-18). Por otra parte, también se ha demostrado su utilidad en la monitorización de la respuesta a radioterapia, quimioterapia, cirugía o en la supervivencia de las pacientes. Usualmente, se acepta que el valor normal del SCC dependiendo del sistema de análisis utilizado se sitúa entre 1,5 y 2,5 ng/ml.

Los niveles de SCC suelen estar más aumentados en los tumores escamosos que en los adenocarcinomas y dentro de los tumores escamosos, también suele estar más aumentado en el subtipo histológico de célula grande no queratinizante que en los queratinizantes o de célula pequeña, no teniendo el grado gran influencia. Por otra parte, existen situaciones clínicas en las que el SCC puede estar aumentado por causa no tumoral, como en los casos de folliculitis, psoriasis, rash cutáneo y reacciones de recuerdo a radioterapia tras la utilización de diversos fármacos (recall).

Bolger y cols. (16) estudiaron la relación entre el valor del SCC y el hallazgo de adenopatías patológicas en la pieza quirúrgica (pN+), para ello realizaron un estudio en 220 pacientes con cáncer de cérvix precoz, manejadas inicialmente con cirugía y observaron que en las pacientes con un SCC $> 2 \text{ ng/ml}$ el valor predictivo positivo (VPP) para pN+ fue del 51,4 % y la sensibilidad del 77,4 %, con un nivel de corte de SCC $>$ de 4 ng/ml, el VPP para pN+ fue del 70 % y la sensibilidad del 45,2 % y para un SCC $> 8,6 \text{ ng/ml}$, el VPP fue del 100 % y la sensibilidad del 22,6 %. En 17 de 36 enfermas (47,2 %) con SCC $> 2 \text{ ng/ml}$ se administró radioterapia posoperatoria, por considerarlas de alto riesgo tras el estudio

de la pieza quirúrgica (infiltración profunda del estroma, infiltración linfovascular, etc.), mientras que únicamente se trajeron con RT posoperatoria 13 de 135 (9,6 %) enfermas con SCC < 2 ng / ml.

Takeshima y cols. (18) estudiaron 148 pacientes con cáncer de cérvix en estadio clínico IB, manejadas inicialmente con cirugía radical; pues bien, en 12 pacientes (8,1 %) se observó enfermedad extrauterina extraganglionar, en ellas el SCC medio fue de 8,75 ng / ml. En las 136 pacientes restantes con enfermedad confinada al útero se demostró diseminación ganglionar en 23 pacientes, siendo el valor medio de SCC de 4,3 ng / ml (IC al 95 %:1-13), mientras que para las enfermas pN- fue de 1,4 ng / ml (IC al 95 %: 0,3-4,0); por último, se observó que para las pacientes con un SCC > 4 ng / ml el VPP para pN+ fue del 65 %, siendo la sensibilidad y la especificidad del 59,1 y del 93,9 %, respectivamente. Las pacientes con un SCC > 4 ng / ml presentaron un riesgo de diseminación ganglionar 8,4 veces superior que las que tuvieron un SCC < 4 ng / ml.

Reesink-Peters y cols. (19) en 330 pacientes con cáncer de cérvix en estadio IB-IIA que fueron tratadas con cirugía radical, estudiaron la asociación que existió entre el nivel de SCC prequirúrgico (mayor o menor de 1,9 ng / ml) y las indicaciones clásicas de radioterapia posoperatoria (presencia de ganglios +, infiltración parametrial o bordes quirúrgicos +), y observaron que en las pacientes con SCC < 1,9 ng / ml, solo el 16 % de las pacientes en estadio IB1 y el 29 % de las IB2/IIA tuvieron indicación de radioterapia posoperatoria, mientras que cuando el SCC fue > 1,9 ng / ml, el porcentaje subió al 57 y el 74 %, respectivamente.

En resumen, podemos concluir que en enfermas con cáncer de cérvix precoz IB-IIA, un nivel de SCC antes de la cirugía > 2 ng / ml puede predecir la necesidad de radioterapia posoperatoria en porcentajes que oscilan entre el 47 y el 74 %; que un SCC > 4 ng / ml indicará la presencia de ganglios + en un 65-70 % de las pacientes y que, por el contrario, un SCC normal en enfermas IB1 indicaría la necesidad de radioterapia adyuvante entre el 9,6 y el 16 %.

4. POR EVIDENCIAS CLÍNICAS PREVIAS

En el estudio de Delgado y cols. (3) en el que se incluyeron 732 enfermas (IB clínico) con tumores escamosos de cérvix, manejadas con cirugía radical, se observó que en 87 casos (11,8 %) las pacientes en realidad presentaban enfermedad avanzada (bien por afectación paraórtica, afectación grosera de ganglios pélicos o de estructuras pélicas y/o abdominales); los autores consiguieron identificar un conjunto de datos clínicos prequirúrgicos que configuraron dos subgrupos de pacientes: uno de alto riesgo y otro de bajo riesgo para enfermedad avanzada. En el subgrupo de alto riesgo (pacientes con tumor clínico > 3 cm, ECOG 1-2 y ser un tumor pobremente diferenciado [G3] en la biopsia diagnóstica), el 47 % de los pacientes fueron diagnosticadas de enfermedad avanzada durante la cirugía; y en el grupo de bajo riesgo (tumor clínico < 3 cm, ECOG 0 y ser un tumor bien diferenciado G1), tan solo el 4 % de las pacientes presentó enfermedad extrauterina. De las 645 pacientes restantes, 100 (15,5 %) fueron pN+ microscópico y tan solo la presencia de tumor clínico visible frente a oculto se asoció con un resultado pN+ microscópico tras el estudio histológico.

En el estudio del GOG 92 (4) se comprobó que la radioterapia adyuvante a cirugía radical, mejoraba la evolución de pacientes de riesgo intermedio (IB pN-) que, para ser incluidas en el estudio, deberían tener al menos 2 factores clínico-patológicos de los siguientes:

1. Permeación del espacio linfovascular;
2. infiltración > 1/3 del estroma; y/o
3. tumor clínico > 4 cm

El coste en morbilidad grado 3-4 (6 % en el grupo con radioterapia y 2,1 % en el grupo sin), se multiplicó por un factor de 3. Es pertinente recordar que la permeación linfovascular puede ser estudiada en una biopsia escisional amplia o en un cono, pero difícilmente en un punch, ya que la muestra de tejido probablemente no será suficiente.

El único estudio randomizado que conocemos que comparó cirugía frente a radioterapia en pacientes IB-IIIA fue el de Landoni (2); en él, tras un seguimiento medio de 87 meses, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fueron idénticas en ambos grupos 83 y 74 %, pero la morbilidad del tratamiento fue severa en 48 enfermas del grupo de cirugía (28 %) comparado con 19 enfermas del grupo de RT exclusiva (12 %) ($p = 0,0004$). Esta morbilidad fue tan alta porque en el grupo de cirugía el 62 % de las pacientes recibieron radioterapia posoperatoria, bien por ser en realidad estadios superiores al II A, por tener ganglios +, bordes infiltrados, o bien por tener infiltración profunda del estroma con

menos de 3 mm de estroma libre; es de interés reseñar que en las pacientes con tumores < 4 cm se indicó radioterapia en el 54 % de los casos y en las pacientes con tumores > de 4 cm se indicó en el 84 %.

En conclusión las pacientes con una combinación de datos clínico-patológicos como ECOG 1-2, y/o tumores pobremente diferenciados y/o de tamaño ≥ 3-4 cm y/o con infiltración del espacio linfovascular, son malas candidatas a ser manejadas con cirugía, ya que en un alto porcentaje de los casos necesitarán radioterapia posoperatoria, no ganando nada en supervivencia, pero multiplicando por un factor de 3 la tasa de morbilidad G3-G4.

5. PRUEBAS DE IMAGEN

No pretendemos realizar un estudio pormenorizado de la fiabilidad clínica de las pruebas de imagen, ni tampoco una caracterización exhaustiva de las mismas: sensibilidad, especificidad, seguridad diagnóstica, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN); pero sí querriámos arrojar alguna luz sobre cómo utilizarlas para conseguir seleccionar pacientes para cirugía o para radioterapia.

En nuestro medio de trabajo habitual, usamos 3 técnicas de imagen que, por orden de accesibilidad, serían la TC, RM y TEP-TC, todas ellas nos permiten realizar un estudio de extensión de la enfermedad, con las incertidumbres inherentes a cada técnica. Sabemos que las TC multidetector o multicorte tienen la ventaja de la rapidez en la adquisición de imágenes y una capacidad de reconstrucción axial o coronal cada vez de mayor calidad; el problema de la TC es que no consigue diferenciar bien entre tejido tumoral y tejido normal ni entre las diversas partes blandas de la pelvis; la RM proporciona un excelente contraste entre los tejidos blandos, la adquisición de imágenes es multiplanar (axial, sagital, coronal u oblicua), diferencia mejor entre tejido tumoral y tejido normal y, además, con el desarrollo de la espectroscopia mejorará aún más estos aspectos. En el momento actual, además, se están desarrollando contrastes ferromagnéticos que ayudarán a diagnosticar la afectación ganglionar aun en ganglios subcentimétricos, otra ventaja es la no utilización de radiaciones ionizantes, que el gadolinio es menos nefrotóxico que los contrastes iodados y, por último, es la única exploración capaz de seleccionar pacientes para traquelectomía, ya que es capaz de mostrar la distancia entre el orificio cervical interno y el tumor cervical; entre las desventajas podríamos señalar su coste, el mayor tiempo que se necesita para la adquisición de imágenes, y la imposibilidad de su realización en el caso de pacientes con marcapasos o prótesis metálicas o enfermas poco colaboradoras. Por último, la TEP, realizada con 18-FDG (18-fluor-deoxy-D-glucosa), nos proporciona una imagen de actividad metabólica de la glicolisis en el tejido tumoral, la menor resolución espacial de la técnica se ha mejorado espectacularmente con equipos que permiten la fusión de imágenes (TEP-TC). Entre las desventajas de la técnica se sitúan el difícil acceso a esta tecnología por falta de máquinas, el elevado coste de la exploración, la corta vida media de los radionúclidos que se utilizan y, potencialmente, su menor rentabilidad diagnóstica en diabéticos; adicionalmente, esta última técnica podría tener más problemas en el estudio de la pelvis ya que el cérvix puede enmascarar la afectación ganglionar y la eliminación del trazador se realiza por la orina.

Existe un metanálisis (20) en el que se recogen los resultados de estudios publicados entre 1985 y 2002, en los que se estudiaba el valor de la TC, RM o ambos en el diagnóstico de la invasión parametrial, la estadificación ganglionar, la infiltración vesical y rectal en cáncer de cérvix, obteniéndose los siguientes resultados:

1. En el diagnóstico de la infiltración parametrial, la RM fue más sensible que la TC: 74 % (IC al 95 %: 68-79 %) versus 55 % (IC al 95 %: 44-66 %) respectivamente, con especificidades similares.
2. En el diagnóstico de la infiltración ganglionar, la RM también fue más sensible que la TC: 60 % (IC al 95 %: 52-68 %) versus 43 % (IC al 95 %: 37-57 %) respectivamente, con especificidades también similares.
3. En la infiltración vesical y rectal, la sensibilidad de la RM fue del 75 % (IC 95 %: 66-83 %) y del 71 % (IC 95 %: 53-83 %), en ambos casos superior a la de la TC 64 % (IC 95 %: 39-82 %) y 45 % (IC al 95 %: 20-73 %), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La especificidad de la RM en el diagnóstico de la infiltración vesical fue significativamente mejor que la de la TC: 91 % (IC al 95: 83-95 %) versus 73 % (IC al 95 %: 52-87 %), respectivamente; sin embargo, la especificidad de la RM y la TC en el diagnóstico de la infiltración rectal fueron similares.

Usualmente, cuando se utiliza la TC para el diagnóstico de la enfermedad ganglionar, hay autores que consideran que un ganglio estaría afectado si su diámetro mayor es > 1 cm (21), los criterios con RM pueden variar y hay quienes se fijan en el diámetro menor del ganglio y si este oscila entre 7-10 mm lo consideran afectado (22), otros lo consideran si su diámetro menor es > 1 cm (22).

Debemos recordar que en cualquier prueba diagnóstica la prevalencia de la enfermedad a diagnosticar influye en la sensibilidad y especificidad de la prueba, dicho de otra forma: en pacientes IA, IB, IIA, la posibilidad de encontrar, por ejemplo, ganglios positivos aumenta con el estadio, por lo que la sensibilidad disminuirá a medida que aumentamos el estadio y, por el contrario, aumentará la especificidad; por otra parte, en medicina solemos fijarnos en el valor predictivo positivo o negativo de una prueba para tomar decisiones que afectan al manejo terapéutico del paciente.

La RM permite en ocasiones diagnosticar un subgrupo de pacientes sin signos de infiltración parametrial, pero con infiltración completa del estroma; en estos casos, cuando el parametrio se estudia histológicamente, se observa que la infiltración parametrial existe en el 40-73 % (23,24) para intentar distinguir, en este subgrupo de pacientes, cuáles tendrán infiltración histológica del parametrio, hay dos estudios que utilizan el volumen tumoral como factor discriminador: en el primero (25), un volumen tumoral superior a 13,9 cc podría identificar a estas pacientes con una seguridad diagnóstica del 87 %, (sensibilidad del 90 %, y especificidad del 86 %); y, en el segundo (26), un volumen tumoral mayor de 36,4 cc, identificaría a estas pacientes con una seguridad diagnóstica del 61 % (sensibilidad del 59 %, y especificidad del 61,5 %).

Sabemos que una prueba diagnóstica es mejor cuando la sensibilidad y especificidad se aproximan al 100 %; no obstante, en medicina utilizamos, el valor predictivo positivo y negativo de las pruebas para decisiones de extraordinaria importancia como la indicación o no de tratamiento adyuvante. En la Tabla 1 resumimos la fiabilidad de los resultados que se obtienen con pruebas de imagen en el diagnóstico preoperatorio de la enfermedad ganglionar y/o parametrial en enfermas con estadio IB-IIA de la FIGO. Las pacientes con sospecha de infiltración parametrial o ganglios positivos por imagen, no deberán manejarse con cirugía, ya que en todas ellas se necesitaría radioterapia posoperatoria; son de destacar los

Tabla 1. Fiabilidad de las pruebas de imagen en la detección de la infiltración parametrial y/o ganglionar en enfermas en estadio IB-IIA clínico

AUTOR	TÉCNICA UTILIZADA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
Williams (2001) (27), ganglios paraórticos y pélvicos	TC	48,1 %	95,8 %	83 %	85 %
	RM	53,9 %	88,4 %	66 %	85 %
	TEP	23,7 %	70 %	26 %	76 %
Wright (2005) (21), ganglios pélvicos	TEP	53 %	90 %	71 %	80 %
Wright (2005) (21), ganglios paraórticos	TEP	25 %	98 %	50 %	93 %
Loft (2007) (28), ganglios pélvicos	TEP-TC	75 %	96 %	75 %	96 %
Loft (2007) (28), ganglios paraórticos	TEP-TC	100 %	99 %	94 %	100 %
Rockall (2005) (29), ganglios pélvicos y paraórticos	RM	29 %	99 %	56 %	96 %
Rockall (2005) (29), mismo estudio (pero con contraste ferromagnético)	RM	100 %	94 %	82 %	100 %
	RM (Fe)	91 %	87 %	71 %	96 %
Chung (2007) (30), infiltración parametrial	RM	100 %	89,1 %	62,1 %	100 %
Chung (2007) (30), ganglios pélvicos y paraórticos	RM	70,6 %	69,4 %	48 %	85,5 %
Scheidler (1998) (31), infiltración parametrial	RM	92 %	83 %	75 %	95 %
Hrycak (2005) (32), exploración física, TC y RM en la infiltración parametrial	Exploración	29 %	99 %	91 %	84 %
	TC	42 %	82 %	39 %	84 %
	RM	53 %	76 %	37 %	85 %
Hancke (2008) (33), exploración física, TC y RM en la infiltración parametrial	Exploración	66 %	81 %	64 %	82 %
	TC	43 %	71 %	53 %	62 %
	RM	52 %	63 %	55 %	61 %

resultados de la exploración física en el diagnóstico de la infiltración parametrial, ya que en el estudio prospectivo del ACRIN/GOG (American College of Radiology Imaging Network/Gynecologic Oncology Group) (32) y en el estudio de Hancke (33), es la exploración más fiable en la valoración del parametrio.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute of Health. Consensus Conference Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;(21):1-148.
2. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.
3. Delgado G, Bundy B, Zaino 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;38:352-7.
4. 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;73:177-83.
5. Peters WA III, Liu PY, Barrett 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;18:1606-13.
6. Morris M. Early cervical carcinoma: Are two treatments better than one? *Gynecol Oncol* 1994;54:1-3.
7. Eifel P, Morris M. Irradiation alone or combined with surgery in carcinoma of the cervix: When will we know the answer? *Int J. Radiation Oncology Biol Phys* 1995;31(4):1007-8.
8. Russell AH. Truth and consequences [editorial] *Gynecol Oncol* 1999;73:175-6.
9. Hoffman MS, Cardosi RJ, Roberts WS, et al. Accuracy of pelvic examination in the assessment of patients with operable cervical cancer. *Am J Obst Gyn* 2004;190:986-93.
10. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977;40:1621-8.
11. de Bruijn HW, Duk JM, van der Zee AG, et al. The clinical value of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the uterine cervix. *Tumour Biol* 1998;19(6):505-16.
12. Maruo T, Shibata K, Kimura A, et al. Tumor associated antigen, Ta-4, in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Serial determinations and tissue localization. *Cancer* 1985;56:302-8.
13. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: A newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996 Jan;14(1):111-8.
14. Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, et al. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 May;81(5):451-7.
15. Lin H, Chang Chien CC, Huang EY, et al. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 Feb;79(2):140-4.
16. Bolger BS, Dabbas M, Lopes A, et al. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;65:309-13.
17. Scambia G, Benedetti Panici P, et al. Squamous cell carcinoma antigen: Prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1994 Nov;12(11):2309-16.
18. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998 Mar;68(3):263-6.
19. Reesink-Peters N, van der Velden J, Ten Hoor KA, et al. Preoperative serum squamous cell carcinoma antigen levels in clinical decision making for patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1455-62.
20. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2003;91:59-66.
21. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, et al. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-Fluoro-2-eoxy-DGlucose-positron emission tomography. *Cancer* 2005 Dec 1;104(11):2484-91.
22. Choi JC, Seo SS, Lee S, et al. Comparison of the accuracy of Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma. A prospective study. *Cancer* 2006;106:914-22.
23. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, et al. Invasive cervical carcinoma: Comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988;6:623-31.
24. Togashi K, Nishimura K, Sagoh T, et al. Carcinoma of the cervix: Staging with MR imaging. *Radiology* 1989;171:245-51.
25. Okuno K, Joja I, Miyagi Y, et al. Cervical carcinoma with full-thickness stromal invasion: Relationship between tumor size on T2-weighted images and parametrial involvement. *J Comput Assist Tomogr* 2002 Jan-Feb;26(1):119-25.
26. Jena A, Oberoi R, Rawal S, et al. Parametrial invasion in carcinoma of cervix: Role of MRI measured tumour volume. *Br J Radiol* 2005;78:1075-7.
27. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: A comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 2001 Aug;177(2):343-8.
28. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106:29-34.
29. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *Clin Oncol* 2005;23:2813-21.
30. Chung HH, Kang SB, Cho JY, et al. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? *Jpn J Clin Oncol* 2007 May;37(5):370-5.
31. Scheidler J, Heuck AF, Steinborn M, et al. Parametrial invasion in cervical carcinoma: Evaluation of detection at MR imaging with fat suppression. *Radiology* 1998 Jan;206(1):125-9.
32. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: Results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol* 2005;23:9329-37.
33. Hancke K, Heilmann V, Straka P, et al. Pretreatment staging of cervical cancer: is imaging better than palpation? Role of CT and MRI in preoperative staging of cervical cancer: Single institution results for 255 patients. *Ann Surg Oncol* 2008 Oct;15(10):2856-61.

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS INICIALES EN CÁNCER DE CÉRVIX

A. Reig Castillejo¹, M. Márquez García Salazar², I. Rodríguez Rodríguez³

¹Hospital de L'Esperança. Parc de Salut Mar. Barcelona

²Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

³Hospital Universitario La Paz. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la segunda neoplasia más frecuente en la mujer a nivel mundial (1). Un 83 % de los casos se dan en países en vías de desarrollo (1). En España, la incidencia se halla en el segmento bajo europeo, con una tasa poblacional media de 7,6 × 100.000 mujeres / año. Aproximadamente, el 75 % de los casos son diagnosticados en estadios precoces.

2. CLASIFICACIÓN

La clasificación de Bethesda del NCI (National Cancer Institute) revisada en 2001 creó una terminología uniforme en los resultados de las citologías y biopsias de cérvix con el fin de evitar definiciones ambiguas descriptivas anteriores y de significado clínico incierto. Existen 2 tipos de lesiones escamosas: las de bajo grado (LSIL) que incluyen las displasias leves (CIN 1), y las de alto grado (HSIL) que incluyen las displasias moderadas y severas (CIN 2-3) y el carcinoma (C) *in situ*.

El carcinoma *in situ* es claramente un precursor del carcinoma infiltrante. La incidencia máxima de los carcinomas invasivos de cérvix es en la 5.^a década, la de los carcinomas *in situ* en la 4.^a y las lesiones displásicas entre los 20 y 30 años (2).

La estadificación es clínica y se basa en la exploración física, debiendo incluir la palpación del tumor primario y la extensión a parametros y vagina. La exploración debe realizarse bajo anestesia en caso de imposibilidad diagnóstica por otros medios (EBA).

3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con citología (Papanicolaou) (3). Si la citología muestra displasia o células malignas, debe realizarse colposcopia con biopsia. La mayoría de pacientes con carcinoma de cérvix presentan una lesión visible por colposcopia que puede ser exofítica, endofítica o exoendofítica. Cuando no se ve lesión exofítica cervical y existe sospecha de lesión endocervical, debería realizarse una conización.

Tras la biopsia se procede a realizar un estudio histológico, mostrando mayoritariamente la presencia de un carcinoma escamoso, existiendo 2 variedades: el queratinizante y el no queratinizante; seguida del adenocarcinoma, carcinomas adenoescamosos, tumores neuroendocrinos (carcinoma de célula pequeña y carcinoma neuroendocrino de célula grande); para proseguir con el estudio de extensión debe realizarse una Rx de tórax y una TC abdominal y RM pélvica que permite visualizar la extensión extracervical y los parametros con una sensibilidad del 72 % y una especificidad del 96 % para la detección ganglionar.

La tomografía por emisión de positrones (TEP) y la disponibilidad actual de TEP/TC ha supuesto un gran avance en la práctica clínica, pudiendo modificar el volumen a irradiar debido a la capacidad diagnóstica de diseminación ganglionar (4).

4. CLASIFICACIÓN, FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (FIGO 2009)

La estadificación se realiza siguiendo los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 2009).

Tabla 1. Clasificación FIGO (2009)

ESTADIO FIGO	DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS	Correlación FIGO-TNM		
		T	N	M
	El tumor primario no puede ser determinado	Tx		
	No evidencia de tumor primario	T0	N0	M0
FIGO 0	Carcinoma <i>in situ</i> (preinvasivo o CIN III)			

(continúa en página siguiente)

Tabla 1. Clasificación FIGO (2009) (continuación)

ESTADIO FIGO	DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS	Correlación FIGO-TNM		
		T	N	M
FIGO I	Cárcinoma de cérvix confinado a útero (la extensión a cuerpo no cambia el estadio)			
IA	Cárcinoma invasivo diagnosticado solo con microscopio Todas las lesiones visibles macroscópicamente (incluso con invasión superficial) son IB/T1b	T1a	N0	M0
IA1	Invasión estromal < 3 mm en profundidad y < 7 mm en extensión horizontal	T1a1	N0	M0
IA2	Invasión estromal > 3 mm y < 5 mm en profundidad y < 7 mm en extensión horizontal El compromiso del espacio vascular, venoso o linfático, no altera el estadio	T1a2	N0	M0
IB	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica mayor que IA2/T1a2. La invasión de los espacios preformados no debe alterar el estadio, pero debe anotarse específicamente para determinar si afectará a las decisiones terapéuticas	T1b	N0	M0
IB1	Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión	T1b1	N0	M0
IB2	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión	T1b2	N0	M0
FIGO II	El tumor invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de vagina			
IIA	Invade vagina superior. Sin invasión de parametros	T2a	N0	M0
IIA1	Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión	T2a1	N0	M0
IIA2	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión	T2a2	N0	M0
IIB	Con invasión de parametros	T2b	N0	M0
FIGO III	El tumor se extiende a pared pélvica y/o invade el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes			
IIIA	El tumor invade el tercio inferior de vagina pero no la pared pélvica	T3a	N0	M0
IIIB	El tumor se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes	T1 T2 T3a T3b	N1 N1 N1 Cualquier N	M0
FIGO IVA	El tumor invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (la presencia de edema bulloso no es evidencia suficiente para clasificar el tumor como T4)	T4	Cualquier N	M0
FIGO IVB	Metástasis a distancia	Cualquier N	Cualquier N	M1

5. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Los tumores IA1-IA2 se tratan con cirugía, en cambio en los estadios IB-IIA el tratamiento difiere en función de algunos parámetros tales como: edad, estado general de la paciente, enfermedades asociadas. En general, estos estadios pueden ser tratados con cirugía o con radioterapia con resultados similares. Es crucial una buena selección de pacientes para evitar realizar cirugía y radioterapia, ya que las complicaciones de ambos procedimientos se multiplican por tres.

5.1. Estadios IA1-IA2

En el carcinoma *in situ* y en el IA1 la probabilidad de afectación ganglionar es de 0-1 % (5,6), por lo que el tratamiento puede ser la conización.

Los estadios IA2 tienen una probabilidad de afectación ganglionar del 4-10 % (7), estos estadios con 3 mm de invasión del estroma y sin permeación vascular pueden ser tratadas con conización ya que la probabilidad de afectación ganglionar es inferior al 1 % (6,8), pero existe un subgrupo de mayor riesgo que son cuando existe permeación del espacio linfovascular (9,10) e infiltración del estroma entre 3 y 5 mm (8), siendo el tratamiento de elección la histerectomía radical.

En pacientes que desean conservar la fertilidad, se puede realizar conización y un seguimiento estrecho.

Si existe contraindicación quirúrgica, los estadios IA1 se pueden tratar con radioterapia endocavitaria 70-75 Gy.

En estadios IA2 con infiltración de 3-5 mm y/o permeación linfovascular (9,10) se realizará radioterapia externa y radioterapia endocavitaria.

5.2. Estadios IB-IIA

La Conferencia de Consenso sobre cáncer de cérvix celebrada en 1996 concluyó que la histerectomía radical y la radioterapia son dos técnicas potencialmente curativas en estos estadios, siendo imprescindible una buena selección de las pacientes, debiendo ser tratadas con una u otra técnica, ya que el uso combinado de ambas aumenta los costes y la morbilidad (7,11-13).

Para Morris, se podría evitar la cirugía en pacientes con:

- TC sugestiva de afectación ganglionar.
- Tumor > 4 cm.
- Afectación del espacio linfovascular.

Para la selección de las pacientes podemos determinar el antígeno de células escamosas (SCC).

Takeshima (14) demostró que cuando el SCC es > 4 ng/ml, el 65 % de estas pacientes presentaban ganglios positivos.

Bolger (15) en 220 pacientes con tumores precoces de cérvix, demostró que a medida que aumentaba el SCC existía la probabilidad de hallar ganglios afectos, demostrando que con SCC > 2ng/ml, el valor predictivo positivo de afectación ganglionar fue del 51,4 % y que si era > 4 ng/ml era del 70 % y del 100 % si el SCC > 8,6 ng/ml.

El tipo de cirugía ha sido la realización de cirugía radical (Wertheim-Meigs) que consiste en realizar una histerectomía total, doble anexectomía, manguito vaginal y linfadenectomía pélvica (3).

El manejo quirúrgico tiene las siguientes ventajas sobre la radioterapia, ya que permite reservar la función ovárica en pacientes jóvenes, y mantener más íntegra la mucosa vaginal; sin embargo, no debería realizarse cirugía en tumores > 3-4 cm; tamaño tumoral > 3 cm con grado histológico 3 en la biopsia; tumor de 3 cm con permeación del espacio linfovascular en la biopsia así como pacientes con SCC > 2 ng/ml.

5.3. Radioterapia en estadios IB1-IIA no bulky

Se puede realizar radioterapia exclusiva. La dosis de radioterapia externa debe ser de 45-46 Gy y, posteriormente, radioterapia endocavitaria hasta una dosis total acumulada al punto A o en el CTV de 75-85 Gy.

5.4. Indicaciones de radioterapia adyuvante

Existen unos factores de riesgo de recidiva, que permite clasificar a las pacientes.

Grupos de riesgo de recidiva (según criterios anatomo-patológicos tras la cirugía)

- Alto riesgo (solo uno de ellos):
 - Márgenes positivos.

- Afectación ganglionar.
- Afectación parametrial microscópica.
- Riesgo medio (*al menos dos*):
 - Tamaño > 4 cm.
 - Infiltración profunda del estroma (> 1/3 del estroma).
 - Invasión del espacio linfovascular.

Existen 2 estudios randomizados del GOG en enfermas de riesgo intermedio y de alto riesgo de recidiva (16,17).

En el primero se incluyeron pacientes en estadios IB sin infiltración ganglionar, pero que tras el estudio de la pieza quirúrgica pertenecían a uno de los siguientes grupos:

- Tumor de cualquier tamaño con infiltración vascular e infiltración del tercio profundo del estroma.
- Tumor ≥ 2 cm con infiltración linfovascular y afectación del tercio medio del estroma.
- Tumor ≥ 5 cm con infiltración linfovascular y afectación del tercio superficial del estroma.
- Tumor ≥ 4 cm con infiltración del tercio medio o profundo del estroma y sin afectación del espacio linfovascular.

Este estudio con 2 brazos (cirugía + radioterapia pélvica *vs.* cirugía exclusiva) mostró que la radioterapia posoperatoria aumentaba la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Los efectos adversos grado 3 y 4 fueron de 7 y del 2,1 %.

En el segundo estudio se incluyeron enfermas que, tras la cirugía, mostraron alguno de los siguientes factores:

- Ganglios pélvicos positivos.
- Márgenes positivos.
- Infiltración microscópica del parametrio.

Estas pacientes de alto riesgo de recidiva fueron randomizadas a radioterapia pélvica *vs.* radioquimioterapia, y el estudio mostró que la asociación de radioquimioterapia mejoraba la supervivencia global (SG) y la libre de enfermedad (SLE).

6. VALOR DE LA LINFADENECTOMÍA DE ESTADIFICACIÓN

Está indicada en tumores precoces infiltrantes (IA2, IB1, IIA) que serán tratados con cirugía radical. La información de la linfadenectomía paraórtica nos servirá para la decisión del volumen de irradiación pélvico *vs.* extenso (18).

No existe ningún ensayo fase III que demuestre el valor terapéutico de la estadificación quirúrgica del retroperitoneo frente al clínico.

Actualmente no existe un procedimiento diagnóstico no invasivo que sea seguro en la valoración de los ganglios paraórticos. En un estudio prospectivo del GOG en el que se incluyeron 645 pacientes con tumores escamosos (IB clínico) manejados con cirugía radical se observaron ganglios infiltrados en el 15,5 % de las pacientes.

En un estudio prospectivo de la Universidad de Minnesota en el que antes del tratamiento radioterápico se realizó linfadenectomía extraperitoneal pélvica y paraórtica, se observaron los siguientes resultados: de 126 pacientes en estadios IB-IIA, 59 (47 %) fueron pN+.

En diferentes series retrospectivas, la incidencia de afectación ganglionar paraórtica por estadios es la siguiente: 5 en IB, 10 en IIA.

7. EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La toxicidad se produce en vagina, vejiga, recto e intestino delgado.

- *Vagina*: pierde elasticidad, la mucosa es más friable pudiendo producir telangiectasias. Se pueden provocar sinequias de la pared vaginal hasta el introito.
- Se aconsejan las siguientes recomendaciones: duchas vaginales con Rosalgin®, utilización de óvulos vaginales con ácido hialurónico.
- *Vejiga*: se puede producir tenesmo vesical, hematuria, y edema de la pared vesical.

El tenesmo vesical debe tratarse con antinflamatorios y antiespasmódicos, la cistitis con instilaciones de ácido hialurónico, la hematuria con instilaciones intravesicales de ácido hialurónico.

- *Recto*: tenesmo rectal y emisión de moco por el ano y rectorragias. Se tratará con enemas locales de corticoides, debe evitarse el estreñimiento.

- *Intestino*: la diarrea es lo más frecuente, recomendando dieta astringente y loperamida.

La toxicidad intestinal crónica más frecuente es la *enteritis rágida*.

Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal con episodios de suboclusión intestinal, alternando diarreas y estreñimiento. En caso de obstrucción intestinal y/o perforación será necesaria la cirugía.

8. CONCLUSIONES

Parece claro que el tratamiento quirúrgico, ya sea conización o histerectomía radical, es el tratamiento de elección en los estadios IA1-IA2; utilizando la radioterapia endocavitaria cuando existe contraindicación quirúrgica; en los estadios IB1-IIA, la histerectomía radical y la radioterapia son dos técnicas que ofrecen los mismos resultados, siendo imprescindible seleccionar bien a las pacientes con el fin de evitar el uso combinado de ambas para evitar aumentos de coste y morbilidad. El papel de la radioterapia y/o radioquimioterapia adyuvante, vendría determinado por la presencia de algunos factores de riesgo de recidiva, según criterios anatomo-patológicos tras la cirugía.

La linfadenectomía laparoscópica de estadificación se realizaría en tumores precoces infiltrantes, candidatas a cirugía radical; aunque no existe actualmente ningún ensayo fase III que demuestre el valor terapéutico de la estadificación quirúrgica frente a la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponce i Sebastiá J, Cortés Bordoy J, Martí Cardona L. Oncoguía: Cáncer de cuello uterino. Madrid: SEGO; 2008.
2. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, et al. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer. CA Cancer J Clin 2002;52:8-22.
3. 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 (feb15);71(4 suppl):1422-37.
4. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. Positron Emission Tomography for evaluating paraaortic nodal metastases in locally advanced cervical cancer before surgical staging: A surgicopathological study. J Clin Oncol 1999 (Jan)17(1):41-5.
5. Ueki M, Okamoto Y, Misaki O, et al. Conservative therapy for microinvasive carcinoma of uterine cervix. Gynecol Oncol 1994;53:109-13.
6. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: An anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. Gynecol Oncol 1996 (jul);62(1):19-24.
7. National Institute of Health Consensus Conference Cervical Cancer. Journal of NCI Monographs 1996;21.
8. Kolstad P. Follow up study of 232 patients with stage IA1 and 411 patients with stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma) Gynecol Oncol 1989;33:265.
9. Milam MR, Frumovitz M, dos Reis R, et al. Preoperative lymph vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;106:12-5.
10. Chernosfsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early stage squamous cancer of the cervix. Gynecol Oncol 2006;100:288-93.
11. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. Lancet 1997 (August 23);350 (9077):535-40.
12. Morris M. Early cervical carcinoma: Are two treatments better than one? Gynecol Oncol 1994;54:1-3.
13. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high risk cervical cancer. N England J Med 1999;340:1137.
14. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastases in cervical cancer. Gynecol Oncol 1998;68(3):263-6.
15. Bolger BS. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1997;65:309-13.
16. 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;73:177-83.
17. Peters WA, Liu PY, Barrett 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(8):1606-1.
18. Lai CH, Huang KG, Hong JH, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2003;89(1):160-7.

CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO

*J. Pérez-Regadera Gómez¹, I. Rodríguez Rodríguez², S. Sancho García³,
M. Márquez García Salazar⁴*

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Hospital Universitario La Paz. Madrid

³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

⁴Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

1. INTRODUCCIÓN

Los estadios avanzados en el cáncer de cérvix comprenden aquellos tumores que sobrepasan el cérvix (a partir de estadio II) y los tumores confinados a cérvix mayores de 4 cm o bulky (estadio IB2), de acuerdo con la clasificación actual de FIGO (1) y TNM (AJCC) (2). El cáncer de cérvix presenta un patrón epidemiológico bien conocido; en este sentido es característica la infección primaria por el virus del papiloma humano (VPH) que es detectado en más del 90 % de los carcinomas del cérvix. Existen más de 100 serotípos aislados, si bien los serotípos 16, 18, 31, 35 y 39 se asocian más frecuentemente con el proceso de transformación maligna (3). La infección por el serotípo 18 se ha correlacionado negativamente con la supervivencia.

En los países desarrollados la incidencia suele ser de 8 casos por cada 100.000 mujeres, lo que representa el 4 % de los cánceres en la mujer y tan solo el 2 % de las muertes por cáncer; por el contrario, en los países subdesarrollados representan la primera causa de muerte en la mujer por cáncer (4).

2. TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

2.1. Tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante

Hasta el año 1999 el tratamiento de elección en los estadios localmente avanzados de cáncer de cérvix era la radioterapia, utilizando radioterapia externa y braquiterapia. La supervivencia global a los 5 años de las pacientes oscilaba entre el 80-85 % para los estadios IB2-IIA y tan solo un 15-20 % para los estadios IVA. Entre 1998 y 1999 se publicaron 5 ensayos randomizados que demostraban el beneficio en la adición de quimioterapia al tratamiento con radioterapia. Esto hizo que, en febrero de 1999, el NCI americano publicara una alerta en la que se indicaba que el tratamiento estándar para el cáncer de cérvix debía ser la suma de radioterapia y quimioterapia, ya que esta combinación disminuía el riesgo de muerte entre un 30 y un 50 % según los estudios (5). En estos 5 ensayos, la quimioterapia estaba basada en platino y algunos de ellos añadían fluorouracilo. El beneficio de la quimioterapia se demostró en todos los ensayos, aunque la población seleccionada, el tratamiento local y la quimioterapia fueran diferentes.

Posteriormente, se han publicado múltiples ensayos clínicos en los que se utilizaba radioterapia junto con quimioterapia. Diferentes metanálisis de estos ensayos clínicos han demostrado que la combinación de radio y quimioterapia proporciona beneficio frente a la radioterapia exclusiva. La adición de quimioterapia produce una disminución del riesgo de muerte de un 19-31 %, lo que representa una mejoría absoluta en la supervivencia global a 5 años del 6-10 %, pasando de un 60 al 66-70 % de manera global, dependiendo de los ensayos incluidos en el metanálisis. Este beneficio es independiente del esquema de quimioterapia utilizado (incluyendo o no platino), de la frecuencia de administración de la quimioterapia o de la dosis de cisplatino utilizada. Tampoco hubo variaciones en la obtención de beneficio en función de la dosis de radioterapia o la duración del tratamiento. El factor que más influyó en la mejoría de la supervivencia fue el estadio tumoral; se demostró beneficio en todos los estadios, pero este fue mayor en los estadios más precoces (10 % para los estadios I-IIA, 7 % para el estadio IIB, disminuyendo a un 3 % para los estadios III y IV). Los diferentes análisis realizados también demostraron mejoría en supervivencia libre de progresión (entre un 8 y un 13 %), supervivencia libre de recurrencia locorregional y supervivencia libre de metástasis a distancia, aunque hubo más heterogeneidad entre los estudios en estos puntos, siendo la supervivencia libre de metástasis a distancia en la que se encontró un beneficio más límite (4 % a 5 años con una $p = 0,037$) (6,7).

Todos estos datos han hecho que en la actualidad el tratamiento estándar en los estadios avanzados del cáncer de cérvix sea la asociación de quimioterapia a la radioterapia radical.

El esquema más utilizado y recomendado es el de cisplatino 40 mg/m² administrado semanalmente durante la radioterapia externa.

2.2. Quimioterapia adyuvante

En estos análisis están incluidos 2 ensayos en los que además de la quimioterapia concurrente se administra posteriormente quimioterapia adyuvante. En estos 2 ensayos es en los que se encuentra un

mayor beneficio de la quimioterapia asociada a la radioterapia frente a la radioterapia exclusiva (mejoría de un 19 % de la supervivencia global a 5 años). Estos 2 ensayos tienen un número limitado de pacientes, con diseños diferentes y escaso seguimiento, por lo que los datos deben ser tomados con precaución y únicamente deben tenerse en cuenta para el diseño de futuros ensayos que investiguen si la quimioterapia adyuvante al tratamiento estándar actual de radioquimioterapia proporciona alguna ventaja.

2.3. Quimioterapia neoadyuvante

El papel de la quimioterapia fuera del tratamiento concurrente durante la radioterapia no está todavía establecido, ni como tratamiento neoadyuvante, ni adyuvante después de haber completado la radioquimioterapia concurrente.

Existen diferentes ensayos clínicos que investigan la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante, tanto antes de radioquimioterapia concurrente, como antes de cirugía. La base teórica para la utilización de la quimioterapia neoadyuvante es que puede reducir el tamaño tumoral y hacer resecable un tumor que previamente no lo era o facilitar la planificación de la radioterapia, producir control sobre la enfermedad micrometastásica y ser un tratamiento con menos toxicidad que la quimioterapia concurrente con la radiotherapy. La mayoría de los ensayos randomizados realizados investigando la quimioterapia neoadyuvante tienen un número reducido de pacientes y sus resultados son muy variables (desde un claro beneficio hasta un detrimiento en la supervivencia global con su utilización), aunque la mayoría de los ensayos de manera individual han demostrado resultados no concluyentes. Un metanálisis de los datos individuales de las pacientes incluidas en ensayos randomizados de quimioterapia neoadyuvante demuestra una gran heterogeneidad, encontrando únicamente beneficio en aquellos casos en los que se administra quimioterapia con platino en ciclos cortos (menos de 14 días de duración) y con dosis de cisplatino de al menos 25 mg / m² / semana, con un beneficio en la supervivencia global a 5 años de un 7 %, pero con un perjuicio de un 8 % en los casos en que la quimioterapia se administró a dosis más bajas o intervalos de tiempo más amplios. Esto podría explicarse por la biología tumoral, ya que el cáncer de cérvix presenta una proliferación muy elevada con tiempos de duplicación de 4-4,5 días, lo que haría que al administrar la quimioterapia a intervalos cortos tendríamos una respuesta tumoral sin tiempo para poder volver a replicarse las células; pero si los intervalos son más largos y las dosis más bajas, las células volverían a replicarse y además podrían seleccionarse líneas celulares menos sensibles tanto a la quimio como a la radioterapia (8). Por tanto, en función de los datos disponibles hasta la actualidad, no está justificada la utilización de la quimioterapia neoadyuvante en la práctica clínica diaria. Por otro lado, el brazo control utilizado en estos ensayos fue radioterapia exclusiva, que no es el tratamiento estándar en este momento.

3. CIRUGÍA DE RESCATE

En varios estudios se ha observado que la realización de cirugía tras radioterapia o radioquimioterapia demuestra la persistencia de tumor en aproximadamente el 50 % de las pacientes. En estos estudios se ha observado que la tasa de recidivas pélvicas es menor en las pacientes tratadas con cirugía (2-5 %) que en las que no se realizó rescate quirúrgico (15-20 %) (9,10), siendo tan solo uno de ellos un ensayo randomizado en el que se compara radioterapia exclusiva con radioterapia seguida de cirugía de rescate en estadios IB bulky. Este mejor control local; sin embargo, no se ha traducido en un claro impacto en la supervivencia global.

En base a estos datos no se puede considerar que la cirugía se deba realizar de manera rutinaria tras completar el tratamiento con radio/radioquimioterapia, pero debería tenerse en cuenta en aquellos casos en los que, no habiendo evidencia de afectación ganglionar al diagnóstico, presentan tumores cervicales muy grandes con una respuesta pobre al tratamiento inicial o que tienen una afectación importante del cuerpo uterino.

4. ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR

Aunque la estadificación de la FIGO no tiene en cuenta la afectación ganglionar, múltiples estudios determinan que la afectación ganglionar es uno de los factores pronóstico más importantes en el cáncer

de cérvix; así, mientras que la supervivencia global a los 5 años para los estadios IB-IIIB de la FIGO cuando no existen metástasis ganglionares es del 80-100 %, cuando están presentes disminuye a un 47-78 %. La localización de los ganglios afectados también tiene importancia en el pronóstico; en la serie de Kim (11) se observa una supervivencia a 5 años en estadios IB-IIIA con afectación ganglionar por debajo de la iliaca común y tan solo un 20 % cuando los ganglios afectados se localizan a nivel extrapélvico. Múltiples estudios también relacionan la supervivencia con el número de ganglios afectados.

La posibilidad de infiltración ganglionar pélvica y/o paraórtica del cáncer de cérvix se relaciona con el tamaño tumoral, la profundidad de infiltración del estroma, la infiltración del espacio linfovascular, la infiltración endometrial y la infiltración parametrial.

El patrón de diseminación ganglionar del cáncer de cérvix, en orden de frecuencia es a los ganglios obturadores, iliacos externos, iliacos internos e iliacos comunes. La diseminación hacia ganglios paraórticos en ausencia de afectación ganglionar pélvica es rara (1-3 %). La presencia de infiltración tumoral de ganglios paraórticos ensombrece el pronóstico.

Actualmente, no existe un procedimiento diagnóstico, no invasivo, eficaz en la valoración de los ganglios paraórticos. El GOG realizó un estudio prospectivo (12) en pacientes con estadios IIIB, III y IVA, y observó que tras la linfadenectomía el 21 % de los IIIB, el 31 % de los estadios III y el 13 % de los estadios IVA fueron pN+ paraórtico y globalmente el 24 % de los estadios IIIB-IVA.

En series retrospectivas agrupadas, la incidencia de afectación ganglionar paraórtica por estadios FIGO, es la siguiente (13): 5 % en IB, 10 % en IIA, 19 % en IIB, 20 % en IIIA, 29 % en IIIB y 30 % en IVA.

Actualmente, no existe un método de imagen que nos aporte una sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para considerarlo como el ideal para la estadificación ganglionar. La TC y la RM presentan especificidades que oscilan entre el 90 y el 96 %, pero con sensibilidades bajas (65-70 %), por lo que su exactitud diagnóstica es muy baja (43-60 %). La utilización de la TEP-TC con 18FDG ha mejorado la sensibilidad y la especificidad de los métodos de imagen (sensibilidad 79 % y especificidad 99 %, siendo un poco más bajas en la identificación de metástasis ganglionares paraórticas que pélvicas) (14).

4.1. Linfadenectomía laparoscópica

La linfadenectomía laparoscópica en la estadificación paraórtica de tumores avanzados es de utilidad teniendo en cuenta que, si existe infiltración ganglionar paraórtica, realizaremos radioterapia extendida a cadenas ganglionares paraórticas y, en caso contrario, solo nos limitaremos a irradiar la pelvis (nivel de evidencia 2).

La linfadenectomía retroperitoneal izquierda alta es la más adecuada y se realiza hasta la vena renal izquierda, ya que se puede seguir la vena ovárica izquierda hasta su desembocadura en la vena renal izquierda, a diferencia de la derecha, que lo hace en la cava inferior. Si bien la diseminación ganglionar suele ser ordenada, primero se afectan los ganglios pélvicos, luego los iliacos comunes y posteriormente los paraórticos, existe la posibilidad real de afectación paraórtica alta a través de la vena gonadal izquierda, que podría pasar desapercibida en vaciamientos retroperitoneales "bajos" y "derechos".

La información de la linfadenectomía laparoscópica nos servirá para la decisión del volumen de irradiación pélvico *versus* extendido e incluso se podría realizar un debulking de la enfermedad ganglionar grosera; sin embargo, no está demostrado su valor terapéutico. El único trabajo publicado en este sentido es el de Lai (15) que realizó un estudio aleatorizado de la estadificación clínica *versus* quirúrgica, en 61 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: FIGO IIIB-IVA, ECOG ≤ 2, sin evidencia de metástasis a distancia y con TC de la región paraórtica normal. En el grupo de estadificación clínica, a 29 pacientes con TC negativa paraórtica, se administró cisplatino y radioterapia pélvica, 44-45 Gy a 5 × 1,8 Gy y braquiterapia; en el grupo de estadificación quirúrgica paraórtica en 32 pacientes, el tratamiento fue igual que en el anterior, salvo si en la linfadenectomía se demostraban ganglios paraórticos, que se administraba radioterapia extendida a paraórticas (45 Gy a 5 × 1,8 Gy). 8 pacientes fueron pN+ paraórtico (25 %), 6 de ellas murieron por progresión de la enfermedad entre 6 y 31 meses después del tratamiento y las 2 restantes por complicaciones atribuibles a los tratamientos. La supervivencia global y la libre de enfermedad fueron significativamente peores en las pacientes estadificadas quirúrgicamente, concluyendo los autores que estos malos resultados podrían ser debidos a la posible situación de inmunosupresión que habría supuesto la cirugía y al retraso del inicio de la radioterapia. Por otra

parte, advierten de que el efecto deletéreo de este procedimiento, debería ser tenido en cuenta a la hora de realizar guías de práctica clínica y en el diseño de ensayos clínicos.

Por tanto, en el momento actual, no está claro cuál es el papel de la linfadenectomía pélvica y paraórtica en el cáncer de cérvix. Algunos grupos proponen su realización previa al tratamiento radioquimioterápico en los casos en los que se evidencia enfermedad ganglionar en las pruebas de imagen y otros lo proponen de manera rutinaria, independientemente del resultado de las pruebas radiológicas para seleccionar mejor el tratamiento posterior de las pacientes.

5. IRRADIACIÓN DE CADENAS GANGLIONARES

5.1. Radioterapia paraórtica electiva

No existen datos de estudios randomizados que aclaren cuál es el papel de la irradiación profiláctica de las cadenas ganglionares paraórticas en los casos de cáncer de cérvix de alto riesgo sin evidencia en pruebas de imagen de su afectación, ya que los ensayos que lo exploran no llegan a conclusiones claras. En 2 de estos ensayos se estudia la administración de radioterapia paraórtica y pélvica en comparación con la misma radioterapia sobre la pelvis. En el ensayo de la EORTC (16) no se encontraron diferencias entre los 2 grupos en cuanto control local, metástasis a distancia o supervivencia. En el estudio de la RTOG (8), sin embargo, se encontró una tasa de supervivencia global a 10 años mayor en el brazo de radioterapia sobre cadenas paraórticas (55 vs. 44 %) con tasas de control local similares. En ambos casos, la dosis administrada a las cadenas paraórticas fue de 45 Gy, aunque las pacientes incluidas en este estudio tenían tumores menos avanzados que en el de la EORTC. En ambos casos las toxicidades ≥ a grado 3 fueron más importantes en el grupo de radioterapia extendida.

El otro ensayo que analiza el valor de la radioterapia extendida es el RTOG 90-01 (17), pero en este se compara con radioterapia pélvica asociada a quimioterapia concurrente, demostrando una mejor supervivencia en el grupo de radioterapia pélvica asociada a quimioterapia, por lo que no sabemos si el añadir radioterapia extendida a las pacientes tratadas actualmente con quimioterapia concurrente aporta algún beneficio.

5.2. Pacientes con afectación ganglionar

No está claramente definido cuál es el abordaje terapéutico en las pacientes con afectación ganglionar macroscópica demostrada por métodos de imagen.

En varias series se ha visto beneficio en la supervivencia de las pacientes cuando, además del tratamiento radioterápico, asociado o no a quimioterapia, se hacía una cirugía de la enfermedad ganglionar, bien previa a la radioterapia o tras su finalización, indicando que el debulking de la enfermedad ganglionar puede desempeñar un papel en estos casos.

También se ha estudiado la opción de un aumento de la dosis de radioterapia sobre los ganglios afectados. Con las nuevas técnicas de radioterapia como la IMRT es posible administrar dosis de hasta 60 Gy con aceptable tolerancia, aunque no tenemos datos que nos indiquen que esto pueda contribuir en un mejor control.

En los casos en los que tenemos afectación metastásica paraórtica se han realizado estudios sobre la asociación de radioterapia extendida junto con quimioterapia concomitante. En el estudio de la RTOG (18) se realizaba tratamiento hiperfraccionado a 1,2 Gy por fracción hasta una dosis de 48 Gy, junto con quimioterapia hubo unas tasas de toxicidad, tanto aguda como tardía, sobre todo a nivel gastrointestinal, inaceptables (toxicidad > grado 3: 50 % aguda y 34 % tardía).

6. FACTORES PRONÓSTICOS

Existen diferentes factores pronósticos, tanto clínicos como relacionados con el tratamiento, que influyen en el control y supervivencia del cáncer de cérvix.

Dentro de los factores clínicos, los más importantes son el estadio tumoral, tamaño del tumor, infiltración del cuerpo uterino, presencia o no de afectación ganglionar y que la paciente presente anemia previa al inicio del tratamiento.

6.1. Anemia

La presencia de anemia se ha relacionado desde hace tiempo con una mala evolución de las pacientes, pero no se conoce exactamente el mecanismo de dicho efecto. No existen ensayos correctamente realizados que demuestren que la corrección de la anemia, bien por medio de transfusiones o con la utilización de agentes eritropoyéticos influya en la evolución. Los ensayos con transfusiones tuvieron un gran número de violaciones al protocolo, transfundiéndose pacientes del brazo de observación y los planificados con factores eritropoyéticos se suspendieron prematuramente por una alta aparición de fenómenos tromboembólicos en el brazo experimental (19).

6.2. Duración del tratamiento

En cuanto a los factores relacionados con el tratamiento uno de los más importantes es la duración total del mismo. Existen varios estudios en los que se observa que una prolongación del tiempo de tratamiento conlleva una mayor tasa de recaída pélvica y menor supervivencia cáncer específica (20). En relación con estos datos hay que tener en cuenta que son análisis retrospectivos de series de casos y, por tanto, el dato de la duración del tratamiento siempre es un valor subrogado, lo que puede reflejar de manera indirecta características de mal pronóstico tanto del tumor como de la paciente, más que un valor propio. Por otra parte, muchas de estas series son de pacientes tratadas únicamente con radioterapia exclusiva; en los metanálisis de tratamientos combinados con radioquimioterapia se observa beneficio independientemente de la duración de la radioterapia, por lo que no sabemos exactamente si este factor influye de manera decisiva en el tratamiento estándar actual. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que el Grupo de Braquiterapia de la SEOR recomienda realizar el tratamiento de radioquimioterapia con braquiterapia en un lapso menor a 8 semanas (21).

7. BRAQUITERAPIA

La utilización de la braquiterapia como parte integral del tratamiento del cáncer de cérvix es el principal factor pronóstico en el control local de la enfermedad (22).

Teniendo en cuenta la extensa publicación sobre este tema que se ha desarrollado en el libro *Guía de Braquiterapia* y, en particular, los aspectos técnicos, se recomienda su lectura en el capítulo de "Cáncer ginecológico", epígrafes 6.2.1 a 6.2.4 (23).

Respecto a la evidencia disponible comparando técnicas como LDR o HDR, en un reciente metanálisis que incluyó 5 estudios aleatorizados se analizaron: tasas de recurrencia, supervivencia global y tasas de complicaciones entre ambas tasas de dosis, el metanálisis incluyó 2.065 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix EI-II y III, los resultados mostraron resultados equivalentes para todas las variables estudiadas entre LDR y HDR (24).

BIBLIOGRAFÍA

1. FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gyn Obs 2009;105:103-4.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. (Eds.). TNM classification AJCC. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
3. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Eng J Med 1992;327:1272-8.
4. Pisan P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the world-wide mortality from 25 cancers in 1990. Int J Cancer 1999;83:18-29.
5. NCI issues clinical announcement on cervical cancer: Chemotherapy plus radiation improves survival, 22 de febrero de 1999.
6. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and metaanalysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008 Dec 10;26(35):5802-12.

7. Reducción de las incertidumbres acerca de los efectos de la quimiorradioterapia para el cáncer de cuello de útero: Metanálisis con datos de pacientes individuales. Biblioteca Cochrane Plus 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: www.update-software.com
8. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA). Quimioterapia neoadjuvante para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: www.update-software.com
9. Decker MA, Burke JJ 2nd, Gallup DG, et al. Completion hysterectomy after radiation therapy for bulky cervical cancer stages IB, IIA, and IIB: complications and survival rates. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):654.
10. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):343.
11. Kim PY, Monk BJ, Chabria S, et al. Cervical cancer with paraaortic metastases: Significance of residual paraaortic disease after surgical staging. *Gynecol Oncol* 1998;69(3):243.
12. Rotman M, Pajak TF, Chol K, et al. Prophylactic extended-field of paraaortic in stages IIB and bulky IB-IIA cervical carcinoma. Ten years treatments results of RTOG 79-20. *JAMA* 1995;274:387-93.
13. Perez C. Uterine cervix. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW (Eds.). *Principles and practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998.
14. Delpach Y, Tulpin L, Bricou A, et al. Stadification ganglionnaire des cancers du col utérin avancé. Lymph node surgical staging for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:30-5.
15. Lai CH, Huang JH, Lee CL, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89:160-7.
16. 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(2):101.
17. 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(15):1137.
18. Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG, et al. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(4):817.
19. Thomas G, Ali S, Hoebers FJ, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):317.
20. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, et al. 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(5):1275.
21. Guinot JC, Pérez-Calatayud J, Rodriguez S, et al. Consensus on 3D treatment planning in gynecologic brachytherapy of the Radiation Oncology Spanish Society (SEOR) Brachytherapy Group. *Clin Transl Oncol* 2010;12:181-7.
22. Logsdon MD, Eiffel PJ. GIFO EIII squamous cell carcinoma of the cervix: An analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:763-75.
23. Guinot JL, Lanzós E, Muñoz V, et al. (Eds.). *Guía de Braquiterapia (SEOR)*. Madrid: MPG (Medical Practice Group)/SEOR; 2008.
24. Viani GA, Manta GB, Stefano EJ, et al. Brachytherapy for cervix cancer: Low-dose rate or high-dose rate brachytherapy-A meta-analysis of clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:47.

CÁNCER DE CÉRVIX: INDICACIONES DE RADIOTERAPIA POSOPERATORIA

J. Pérez-Regadera Gómez¹, M. Márquez García Salazar², I. Rodríguez Rodríguez³

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

³Hospital Universitario La Paz. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de la radioterapia posoperatoria es limitar la tasa de recidivas tras cirugía. En este capítulo intentaremos caracterizar la probabilidad de recidiva en función de hallazgos de la anatomía patológica, de evidencias clínicas previas y de estudios prospectivos bien diseñados. Intentaremos definir poblaciones de bajo riesgo para recidiva, de riesgo intermedio y de alto riesgo y buscaremos en la bibliografía disponible el tratamiento más adecuado.

2. ENFERMAS IB pN-

Hasta el año 1990 no teníamos criterios objetivos para efectuar el tratamiento radioterápico posoperatorio, pero en ese año se publicó el estudio de Delgado, realizado en el seno del GOG (1); en él se seleccionaron enfermas con cáncer epidermoide de cérvix en estadio IB, en las que se tenía previsto realizar cirugía radical (Wertheim-Meigs). De las 732 enfermas operadas se comprobó, tras estudio histológico, que 645 fueron pacientes en estadio IB de la FIGO con ganglios negativos (IB, pN-). El objetivo de este trabajo fue identificar los factores pronóstico involucrados en la supervivencia libre de enfermedad. Una vez identificados se construyó un nomograma que ayudaba a pronosticar la probabilidad de recidiva en función de los riesgos relativos de cada uno de ellos; los factores pronóstico con impacto en la SLE fueron:

1. Tamaño tumoral clínico.
2. Presencia de infiltración linfovascular en la pieza quirúrgica.
3. Infiltración en profundidad de la pared del cérvix combinando hallazgos de la profundidad de infiltración de la pared cervical por tercios (interno, medio y externo), con la infiltración medida en milímetros (Tabla 1).

Es importante comentar que, de las 732 enfermas iniciales, se excluyeron 87 por ser pacientes con enfermedad avanzada (bien por enfermedad grosera pélvica y/o pN+ paraórtico). Pues bien, de entre todas las pacientes seleccionadas inicialmente, el grupo de pacientes con mayor posibilidad de ser excluidas por enfermedad avanzada, fueron las que tenían un estado general de 1-2 en la escala ECOG, con tumor clínico > 3 cm y pobremente diferenciado (G3), de este grupo se excluyeron el 47 % de las pacientes (8/17); el grupo con menor riesgo de exclusión por enfermedad avanzada fueron las pacientes con ECOG 0, tumor clínico < 3 cm y bien diferenciado (G1), de este grupo de bajo riesgo únicamente se excluyeron el 4 % de las pacientes (3/70).

Posteriormente, en el seno del GOG se realizó un ensayo fase III (GOG 92) (2) que exploró la eficacia de la RT posoperatoria en las enfermas IB pN-; en él se incluyeron enfermas con estadios IB pN-, y que tras el estudio de la pieza quirúrgica, pudieran incluirse en alguno de los siguientes grupos:

1. Tumor de cualquier tamaño con infiltración linfovascular e infiltración del tercio profundo del estroma.
2. Tumor ≥ 2 cm con infiltración linfovascular y afectación del tercio medio del estroma.
3. Tumor ≥ 5 cm con infiltración linfovascular e infiltración del tercio superficial del estroma.
4. Tumor ≥ 4 cm con infiltración de tercio medio o tercio profundo del estroma y sin infiltración del espacio linfovascular.

En este estudio, con dos brazos de cirugía exclusiva, *versus* cirugía + RT pélvica (46-50,4 Gy a fraccionamiento clásico) se demostró que la administración de radioterapia posoperatoria benefició a las enfermas en supervivencia libre de enfermedad, reduciéndose la tasa de recidivas del 28 al 15 %. Los efectos adversos (grados 3 y 4) fueron mayores en el grupo de cirugía y radioterapia que en el de cirugía exclusiva, 6 y 2, 1%, respectivamente.

Es interesante referenciar el estudio de Plante (3) sobre 140 pacientes en las que se intentó realizar una traquelectomía radical vaginal, con la finalidad de preservar la fertilidad. Lógicamente, la selección de pacientes fue muy estricta para que el tratamiento quirúrgico fuera seguro desde el punto de vista oncológico y, además, desde el punto de vista de fertilidad, limitando extraordinariamente la posibilidad de tener que administrar RT adyuvante. El 21 % de las pacientes eran IA2 y el 69 % eran IB1. Pues bien, el tratamiento quirúrgico previsto tuvo que abandonarse en 15 pacientes (11 %), bien por infiltración ganglionar o bien por infiltración endocervical extensa; comprobándose que el abandono de la técnica se produjo en enfermas con tumores G3, con infiltración del espacio linfovascular, o con tumores > 2 cm.

Tabla 1. Riesgos relativos (RR) de progresión tumoral a 3 años en función de infiltración de la pared del cérvix (por tercios y mm), infiltración linfovascular y tamaño tumoral clínico (Delgado [1])

INFILTRACIÓN DE 1/3 INTERNO DE PARED (EN MM)	COEFICIENTE DE REGRESIÓN	RIESGO RELATIVO (RR)
3	0,000	1,0
4	1,09	3,0
5	1,97	7,2
6	2,62	14
7	3,06	21
8	3,27	26
10	3,04	21
INFILTRACIÓN DE 1/3 MEDIO DE LA PARED (EN MM)	COEFICIENTE DE REGRESIÓN	RIESGO RELATIVO (RR)
5	3,02	20
6	3,09	22
7	3,16	23
8	3,22	25
10	3,35	28
12	3,47	32
14	3,58	36
INFILTRACIÓN DE 1/3 EXTERNO DE LA PARED (EN MM)	COEFICIENTE DE REGRESIÓN	RIESGO RELATIVO (RR)
7	3,35	28
8	3,40	30
10	3,52	34
12	3,62	37
14	3,72	41
16	3,81	45
18	3,90	49
20	3,98	54
INFILTRACIÓN LINFOVASCULAR EN LA PIEZA	COEFICIENTE DE REGRESIÓN	RIESGO RELATIVO (RR)
No	0,00	1,0
Sí	0,554	1,7
TAMAÑO TUMORAL CLÍNICO (CM)	COEFICIENTE DE REGRESIÓN	RIESGO RELATIVO (RR)
Oculto (no visible)	0,00	1,0
1	0,456	1,6
2	0,659	1,9
3	0,863	2,4
4	1,07	2,9
6	1,47	4,4
8	1,88	6,6

El valor de “p” para cada uno de ellos, fue de 0,001, 0,025 y 0,005, respectivamente. De las 125 pacientes, en las que finalmente se realizó la traquelectomía, únicamente recidivaron 6 (4,8 %). El único factor que se asoció significativamente con la posibilidad de recidiva, fue el tamaño tumoral > 2 cm ($p = 0,001$).

En resumen, podemos identificar subgrupos de pacientes con bajo riesgo de recidiva tras cirugía: entre las que estarían las pacientes del estudio de Plante (3) con tumor menor de 2 cm, y las pacientes IB pN- con score < 40 del estudio de Delgado (1) (Tabla 2); en estas enfermas no habría que administrar radioterapia posoperatoria, ya que su riesgo de recaída, a 3 años, es < 5 % y además la toxicidad G3-G4 de los dos tratamientos, combinados, sería del 6 %.

Tabla 2. Probabilidad de SLE de enfermas (IB pN-), tratadas con cirugía radical, según grupos de riesgo creados con el nomograma de Delgado (1)

GRUPO DE RIESGO	N.º DE PACIENTES SIN RECIDIVA	N.º DE PACIENTES CON RECIDIVA	N.º TOTAL DE PACIENTES	SLE A 3 AÑOS
Riesgo ultrabajo ≤ 7,5	90	1	91	99 %
Riesgo bajo 7,6-40,0	133	9	142	95 %
Riesgo intermedio				
40,1-70,0	107	21	128	86 %
70,1-120,0	108	22	130	82 %
Riesgo alto > 120,1	83	58	141	60 %

Ejemplo (datos): tumor de 6 cm (RR = 4,4); con infiltración del 1/3 medio de la pared (12 mm), (RR = 32); con infiltración linfovascular (RR = 1,7). Puntuación acumulada = 4,4 × 32 × 1,7 = 239; Grupo de riesgo alto (> 120,1), probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE), a 3 años, del 60 %.

Necesitarían radioterapia adyuvante, las enfermas IB, pN-1, con riesgo intermedio de recaída (puntuación entre 40 y 120 [SLE a 3 años del 82-86 %]) y las de alto riesgo (puntuación > 120 [SLE a 3 años del 60 % +]). Los resultados del ensayo GOG 292, confirmaron su utilidad en términos de SLE.

3. ENFERMAS DE ALTO RIESGO DE RECIDIVA

En el ensayo fase III del GOG (n.º 109) (4) se incluyeron enfermas en estadio clínico IA2, IB y IIA, en las que, tras cirugía radical, se demostraron alguno o varios de los siguientes hallazgos patológicos:

1. Ganglios pélvicos positivos (pN+).
2. Márgenes positivos.
3. Infiltración microscópica del parametrio.

Estas enfermas, con alto riesgo de recidiva, fueron randomizadas a radioterapia pélvica *versus* radioquimioterapia (cisplatino 70 mg/m² i.v. + 5-fluorouracilo en infusión continua de 96 horas, 1.000 mg/m²/día cada 3 semanas, × 4 ciclos, los dos primeros concurrentes con radioterapia). En este estudio se demostró que la asociación de quimioterapia mejoraba la supervivencia global y libre de enfermedad; la toxicidad grado G4, fue mayor en el grupo de QT + RT (21 de 122 enfermas), que en el grupo de RT exclusiva (4 de 112 enfermas).

4. CÁNCER DE CÉRVIX INADVERTIDAMENTE TRATADO CON HISTERECTOMÍA SIMPLE

No es excepcional que en enfermas manejadas con histerectomía simple por patología benigna (miomas) se pueda encontrar, tras el estudio de la pieza quirúrgica, un cáncer infiltrante de cérvix. Generalmente, estas pacientes tienen una baja carga tumoral que ha pasado desapercibida en la exploración clínica. Los hallazgos histológicos deberán ser cuidadosamente valorados para tomar la mejor decisión para la paciente: si el tumor infiltrara < 3 mm el estroma y tuviera una extensión menor de 7 mm, se trataría de una paciente con un estadio FIGO IA1 y la histerectomía simple sería suficiente como tratamiento curativo. Si se tratara de una paciente en estadio IA2 (< 5 mm de infiltración en profundidad y menos de 7 mm de extensión superficial), el riesgo de infiltración ganglionar (5) es del 7,4 %, siendo las tasas de recidiva de las pacientes con y sin infiltración del espacio linfovascular del 9,7 vs. 3,2 %, respectivamente, por lo que en pacientes con tumores IA2 sin infiltración linfovascular y con estudio de imagen negativa probablemente la observación sea una opción segura. En el resto de los casos IA2 con infiltración linfovascular y en los casos IB1, con imagen y exploración clínica negativa, se podría optar

por linfadenectomía y extirpación parametrial o bien por RT pélvica. En los casos en los que además hubiera infiltración de bordes, o por imagen se observaran ganglios positivos, se podría realizar radioterapia y quimioterapia con cisplatino. La braquiterapia vaginal se podría administrar si existiera, además, infiltración de la cicatriz de colpectomía, si no se hubiera realizado manguito vaginal, o el borde vaginal libre estuviera a menos de 5 mm.

5. CONCLUSIONES

Desde nuestro punto de vista, y a la vista de lo estudiado anteriormente, deberán recibir radioterapia pélvica posoperatoria las siguientes enfermas:

1. Las enfermas de riesgo intermedio y alto riesgo del estudio de Delgado (1) (puntuación > 40 y > 120, respectivamente).
2. Las enfermas de riesgo intermedio (IB pN-) del estudio GOG n.º 92.
3. Las enfermas manejadas inadvertidamente con histerectomía simple, en las que se descubre un tumor de cérvix en estadio IA2 con infiltración linfovascular o IB1.
4. Las enfermas de alto riesgo del estudio GOG n.º 1094, en este caso asociándose quimioterapia con un esquema base de cisplatino.
5. Sería una indicación relativa y controvertida, a tomar en consideración con otros factores clínico-patológicos, la ausencia de un número suficiente de ganglios linfáticos en la linfadenectomía (¿al menos 10?).

Además, parece de sentido común administrar braquiterapia posoperatoria en los siguientes casos: borde vaginal infiltrado (micro o macro), con carcinoma *in situ*, borde vaginal libre menor de 5 mm, o cuando no se haya realizado manguito vaginal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado G, Bundy B, Zaino 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 Sep;38(3):352-7.
2. 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;73:177-83.
3. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, et al. The vaginal radical trachelectomy: An update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011 May 1;121(2):290-7.
4. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, 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 Apr;18(8):1606-1.
5. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, et al. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996 Oct;63(1):4-9.

DETERMINACIÓN DE VOLÚMENES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX CON RADIOTERAPIA EXTERNA

N. Bascón Santaló¹, M.^a L. Fernández¹, F. Casquero Ocio²

¹Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

²Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los volúmenes era un problema en las pacientes con cáncer de cérvix que ha sido ampliamente esclarecido en esta última década. En este capítulo trataremos la delimitación del GTV, CTV y PTV.

2. GANGLIOS PÉLVICOS

La incorporación de la resonancia magnética nuclear con las partículas ultrarrápidas (USPIO) ha permitido realizar un mapeo detallado de los ganglios linfáticos pélvicos y su relación con estructuras vasculares incluidas en el área pélvica. El acceso limitado en nuestro medio a la RM para realizar planificación ha inspirado a autores como la Dra. Taylor (1) a localizar estructuras vasculares visibles en imágenes de TC y establecer unos márgenes dentro de los cuales con gran probabilidad se encuentren contenidas las áreas ganglionares de interés (CTV).

Estos márgenes varían en función el grupo ganglionar a contornear. Se diferencian cinco grupos ganglionares problema: iliacos comunes, iliacos externos, pélvicos, obturadores y presacos.

La Dra. Taylor, en base a su estudio, hace unas recomendaciones para delimitar el CTV ganglionar pélvico, que se recogen en la Tabla 1 y Fig. 1 (1,2).

La aplicación de estas recomendaciones a las imágenes de TC se traduce en el siguiente atlas de volúmenes ganglionares pélvicos:

La inclusión de los ganglios iliacos externos anteriores completos implica una ampliación del campo de tratamiento con el incremento de volumen de intestino delgado irradiado. El índice de recidivas ganglionares en esta localización es bajo (3,4) por lo que se recomienda su inclu-

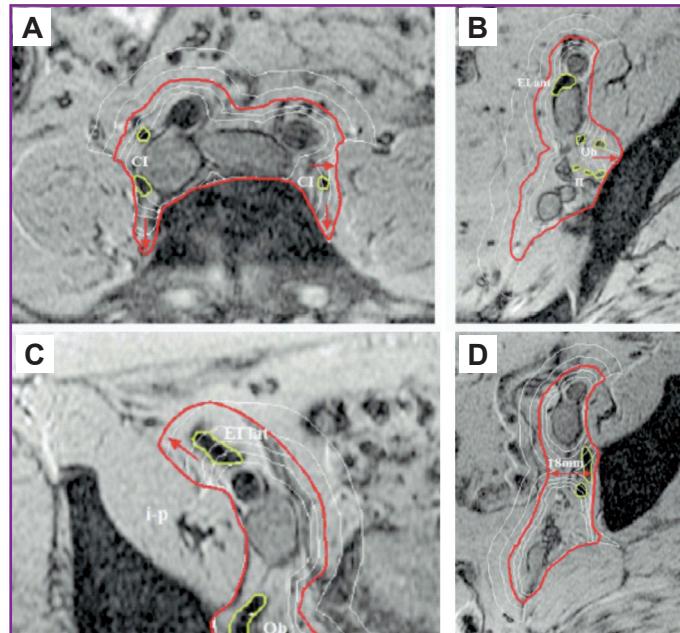


Figura 1. Asegurar la cobertura de los grupos ganglionares modificando los 7 mm de margen (línea roja). (A) Los ganglios iliacos comunes pueden apoyarse en los espacios lateral y posterior. (B) El contorno debe comprender en su totalidad la pared pélvica. (C) La cobertura de los ganglios iliacos externos laterales distales requiere ampliar el límite anterior a lo largo del músculo psoas ilíaco (i-p en la figura) con 10 mm adicionales. (D) La cobertura de la región obturadora se consigue ampliando el contorno alrededor de los vasos iliacos externos en sentido medial y posterior paralelo a la pared pélvica, uniéndose al contorno del área iliaca interna. Esta banda debe tener una anchura de 18 mm.
CI iliaco común; II iliaco interno; EI lat iliaco externo lateral; EI iliaca externa anterior; EI med iliaco externo medial; Obt obturador (Taylor, 2005).

Tabla 1. Márgenes recomendados

GRUPO GANGLIONAR	MÁRGENES RECOMENDADOS (*)
Iliaca común	7 mm margen alrededor de los vasos; extensión posterior y límite lateral a psoas y cuerpo vertebral
Iliaca externa	7 mm margen alrededor de los vasos; extender límite anterior 10 mm adicionales anterolateral a lo largo del músculo psoas ilíaco para incluir ganglios iliacos externos laterales
Obturador	Unir regiones iliaca externa e interna con una banda de 18 mm de ancho a lo largo de la pared pélvica
Iliaca interna	7 mm margen alrededor de los vasos; extender límite lateral a pared pélvica
Presacro	10 mm banda por encima del área sacra anterior

(*) Incluir cualquier ganglio visible.

sión únicamente en casos de afectación de ganglios iliacos externos.

Para la inclusión de ganglios paraórticos en la técnica de "radioterapia extendida" se ampliará el margen superior del CTV hasta D12. El incremento de toxicidad gastrointestinal por esta ampliación de volumen hace recomendable el uso de técnicas de IMRT e IGRT.

Existen guías de consenso americanas para delimitar CTV en tratamientos posoperatorios que se basan en la localización de estructuras anatómicas fácilmente reconocibles (5).

Los márgenes de PTV recomendados están entre 7 y 10 mm ya que las estructuras ganglionares son poco móviles.

La incorporación del FDG-TEP/TC al arsenal diagnóstico y las herramientas de fusión de las que están dotados los planificadores de radioterapia externa nos permiten conocer con mayor precisión los ganglios afectados por la enfermedad, pudiendo administrar dosis más elevadas en áreas problema (6).

3. ÚTERO Y TUMOR PRIMITIVO

La delimitación del GTV se realiza con una combinación de exploración clínica e imagen. La mejor valoración de la afectación del estroma cervical y tejido parametrial se obtiene con las imágenes T2 de RM.

Las áreas potenciales de diseminación de la enfermedad (CTV) incluyen cérvix, parametros, ligamentos útero sacros proximales y tercio superior de vagina. La extensión de la enfermedad a tercio inferior de vagina condiciona la ampliación del CTV ganglionar a ganglios inguinales y la extensión tumoral hacia posterior aumenta el riesgo de afectación de ganglios presacros.

La delimitación del PTV debe tener en cuenta tres factores:

- La posición del útero.
- La regresión del tumor.
- Variaciones en el recto y la vejiga.

Diferentes estudios ponen de manifiesto que el útero es una estructura móvil que modifica su forma y posición en la paciente entre fracciones (7). La regresión tumoral también contribuye a estas modificaciones. La Dra. Blunt cuantifica esta regresión en un grupo de pacientes tras la administración de 30 Gy con radioterapia externa siendo de 39 cc de media con un rango entre 0 y 110 cc (8).

El recto y la vejiga están en estrecho contacto con el cérvix. El contenido de estos órganos se ve modificado interfracción e intrafracción y, por tanto, su volumen (9,11). Esto condiciona la movilidad del tumor.

Por estas razones se recomiendan unos márgenes de PTV entre 10 y 25 mm (media de 15 mm) (10). La tendencia a márgenes en el rango alto se recomienda con volúmenes de recto mayores de 70 cc, sobre todo en sentido posterior (9).

La incorporación de IGRT a la reproducción de tratamientos permite ajustar los márgenes de PTV (11). Esto se traduce en una mayor exclusión de intestino delgado, recto y vejiga y, por tanto, una menor

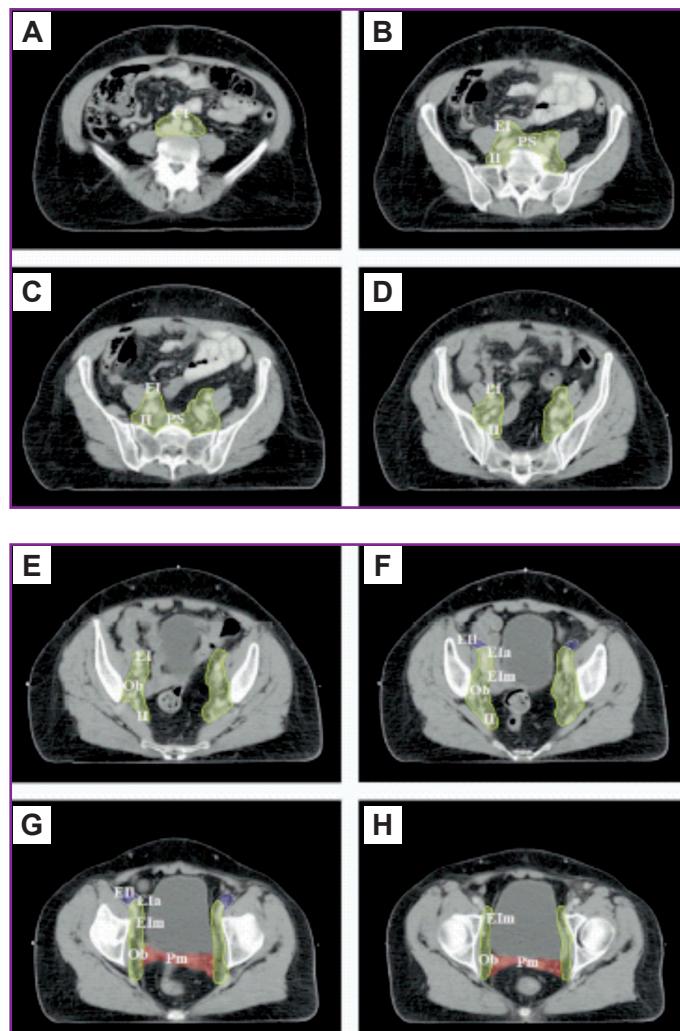


Figura 2. EI: Iliaca común. PS: Presacros. II: Iliacos internos. Ob: Obturador. ELa: Iliaco externos anteriores. Elm: Iliaco externos medios. Azul: Modificación para incluir completamente iliacos externos anteriores. Rojo: Área parametrial (Taylor, 2005).



Figura 3. Rojo: tumor primario. Azul turquesa: útero. Naranja: vejiga. Rosa: recto. Azul: intestino.

toxicidad. Sin embargo, la variabilidad en el comportamiento de estos órganos en cada paciente hace necesario un seguimiento con imágenes portales estrecho para evitar que áreas tumorales queden subdosisificadas durante el tratamiento.

Podemos decir que la delimitación de volúmenes para el tratamiento con radioterapia externa de pacientes con cáncer de cérvix se ha enriquecido de la evolución de las técnicas de imagen. La combinación de RM con diferentes USPO y TEP en la planificación requiere de estudios a más largo plazo para conocer el beneficio terapéutico aportado a esta patología.

4. ÓRGANOS DE RIESGO

Los órganos en riesgo en el tratamiento de los tumores de cervix son: recto, vejiga, intestino delgado, cabeza y cuello femorales, y, en caso de irradiación paraórtica, ambos riñones. Las dosis para los diferentes órganos se enumeran a continuación (12-16).

4.1. Recto

Volumen a incluir: desde esfínter anal hasta la primera reflexión sigmoidea, contorneando la pared externa.

La dosis administrada al recto se mantendrá en los siguientes límites:

- V70 ≤ 25 %.
- V60 ≤ 40 %.
- V50 ≤ 60 %.

4.2. Vejiga

Volumen a incluir: toda la vejiga contorneada por la pared externa. Se suele visualizar correctamente en TC, pero si se considera necesario puede utilizarse contraste vesical.

La dosis administrada a la vejiga se mantendrá en los siguientes límites:

- V70 < 25 %.
- V65 < 50 %.
- V60 < 40 %.

4.3. Intestino delgado

Volumen a incluir: todas las asas de intestino delgado en bloque, sin separar las asas individualmente. Para realizar una evaluación completa del intestino delgado y estimar los histogramas dosis volumen correctamente, es necesario extender la TC de planificación en todos los pacientes hasta T11-T12. Algunos autores, incluyendo la RTOG, recomiendan contornear únicamente el intestino hasta 2 cm por encima del PTV.

La dosis administrada al intestino delgado se mantendrá en los siguientes límites:

- V45 < 25 %.
- V40 < 30 %.

4.4. Cabezas y cuello femoral

Volumen a incluir: cabeza y cuello femoral bilateral.

La dosis administrada se mantendrá en los siguientes límites:

- V50 < 5-10 %.

4.5. Riñones

En caso de irradiación de cadenas lumboaorticas se deben contornear ambos riñones.

Volumen a incluir: ambos riñones sin incluir la pelvis renal.

La dosis administrada en los riñones se mantendrá en los siguientes límites:

- Protegiendo al menos 2/3 de uno de ellos, que no recibirá nada de radiación y limitando la dosis al otro no más de 20 Gy en sus 2/3 partes.
- 2/3 de un riñón no recibirá nada de radiación y V22 < 33 %.
- V20 < 25 %.
- Dosis media < 18 Gy.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor A, Taylor A, Rockall AG, Reznek RH, et al. Mapping pelvic lymph nodes: Guidelines for delineation in IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(5):1604-12.
2. Taylor A, Rockall AG, Powell ME. An Atlas of the pelvic lymph node regions to aid radiotherapy target volume definition. Clin Oncol 2007;19:542-50.
3. Cherry CP, Glucksmann A, Dearing R, et al. Observations on lymph node involvement in carcinoma de cervix. J Obst Gynaecol Br Emp 1953;60:368-77.
4. Henriksen E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus: A study of 420 necropsies. Am J Obstet Gynecol 1949;58:924-42.
5. Small W, Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume IMRT pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(2):428-34.
6. Esthappan J, Chaudhari S, Santanam L, et al. Prospective clinical trial of PET/CT scanning IMRT for cervical carcinoma con positive para-aortic lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(4):1134-9.
7. Hugh SJ, Park W, Han Y, et al. Interfractional variation in position of the uterus during radical radiotherapy for cervical cancer. Radiother Oncol 2004;71:73-9.
8. van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M, et al. Conventional, conformal and IMRT treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(1):189-96.
9. Buchall A, Koswig S, Dinges S, et al. Impact of filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. Radiother Oncol 1999;52:29-34.
10. Taylor A, Powell ME. Conformal and IMRT for cervical cancer. Clin Oncol 2008;20:417-25.
11. Lim K, Kelly V, Stewart J, et al. Pelvic radiotherapy for cancer of the cervix: Is what you plan actually what you deliver? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(1):304-12.
12. Hervas A, Cordoba S, Sancho S. Tumores de cérvix y cuerpo uterino. En: Ramos A (Ed). Simulación virtual y radioterapia conformada 3D. Guía práctica para la delimitación de volúmenes. Madrid: Grupo Editorial Entheos; 2006. p. 119-26.
13. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:111.
14. Burman C, Kutcher GK, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data on an analytic function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:123-35.
15. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76 (3):S116-22.
16. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(3):S123-9.

PLANIFICACIÓN CON RESONANCIA MAGNÉTICA EN CARCINOMA DE CÉRVIX

S. Rodríguez¹, A. Tormo²

¹Hospital Clínica Benidorm. Benidorm, Alicante

²Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo es la descripción de la técnica de braquiterapia (BT) en cáncer de cérvix, empleando exclusivamente la resonancia nuclear magnética (RM) como imagen en la planificación, realizando la dosimetría 3D según las recomendaciones de GYN GEC-ESTRO (1-3).

La definición de los volúmenes está basada en la suma de la exploración clínica y de la imagen. En la exploración clínica las descripciones antero-posterior y laterales de la extensión tumoral son fáciles de definir al igual que la afectación longitudinal de la vagina, siendo más imprecisa la extensión longitudinal endocervical o uterina. La incorporación de la TC a la BT ginecológica supone una importante mejora en la definición de volúmenes, principalmente con respecto a los órganos de riesgo. La RM permite conocer tridimensionalmente la extensión tumoral y su relación topográfica con el propio cérvix, útero, vagina y parametros, así como con los órganos cercanos, recto y vejiga, con resoluciones muy superiores a las aportadas por la TC (4-11).



Figura 1.

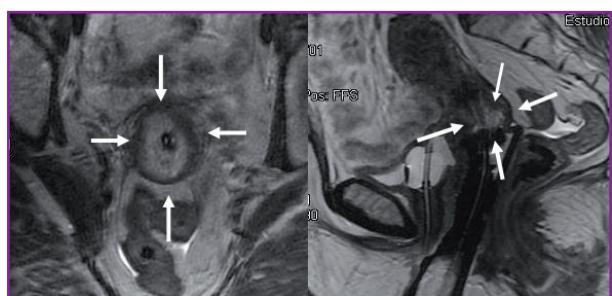


Figura 2.

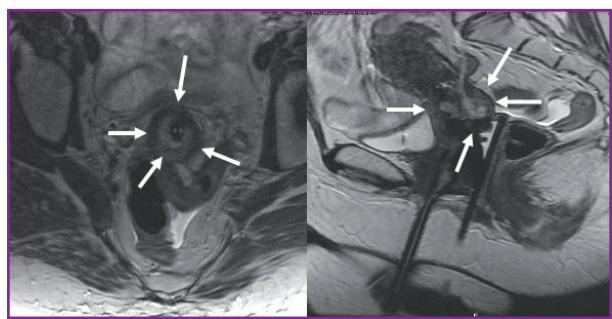


Figura 3.

Desde el año 2000, el grupo de GYN GEC-ESTRO trabaja en las definiciones de volúmenes basadas en RM en BT de cérvix, también denominada BT 3D, apoyándose en la experiencia de ginecólogos, radiólogos, oncólogos radioterápicos y radiofísicos de diversas instituciones europeas. Los primeros resultados fueron plasmados con las publicaciones de las recomendaciones de este grupo en los años 2005 y 2006 respectivamente (12,13), estando en marcha un protocolo internacional, "EMBRACE" (International Study on MRI Guided Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer), que validará en control de enfermedad y toxicidad el importante paso realizado con esta estrategia: *BT guiada por imagen*.

En la BT 3D es imprescindible conocer la afectación tumoral al diagnóstico y en cada aplicación de BT, tanto evidenciada clínicamente como en las secuencias axiales, coronales y sagitales de la RM, adaptando en cada aplicación las dosis prescritas según la anatomía de cada paciente, teniendo en cuenta no solamente los órganos de riesgo, sino también la respuesta tumoral obtenida con los tratamientos previos (radioterapia externa y quimioterapia). Esta conformación al volumen en el tiempo es conocida como *BT adaptativa 4D* (Figs. 1, 2 y 3).

Debido a los cambios entre el aplicador, tapónamiento, cérvix y órganos de riesgo, es recomendable en cada aplicación realizar una nueva planificación a combinar con las previas con cálculo de dosis.

2. ASPECTOS TÉCNICOS

2.1. Aplicadores

Para su realización son necesarios aplicadores compatibles con RM. Existen diferentes aplicadores que permiten la inclusión completa del volumen de tratamiento deseado, sonda intrauterina con ring o colpostatos y, de forma más reciente, con la posibilidad de añadir vectores para la complementación con braquiterapia intersticial (14) (Fig. 4).

2.2. Procedimiento

- Preparación rectal con enema de limpieza.
- Sedación o raquianestesia.
- Sondaje vesical. Llenar el globo con 7 cc de aire (facilita su identificación al contrastar con el contenido de la vejiga).
- Limpieza vaginal.
- Histerometría y elección de sonda intrauterina (SIU).
- Colocación de SIU, colpostatos o ring ± catéteres intersticiales.
- Puede emplearse de forma indistinta taponamiento o retractor rectal, o incluso ambos.

En el primer caso se empapará la gasa con gadolinio diluido (2/10) para la mejor visibilidad de los fórnix vaginales.

2.3. RM

- La cantidad de líquido (suero fisiológico) en vejiga es variable, no existiendo un acuerdo unánime. Debe individualizarse en cada institución, la realización de la RM y en todos los tratamientos según la decisión tomada, con la vejiga vacía o llena (Figs. 5 y 6). Su llenado contribuye definitivamente a minimizar la dosis a nivel intestinal, recto y sigma, estructuras mucho más dosis limitantes a la irradiación que la propia vejiga (15).
- Secuencias T2 sin contraste coronales, sagitales y axiales para visualizar el área tumoral y cérvix en sus máximas dimensiones y su relación con vejiga y recto.
- Cortes cada 3 mm con espaciado 0 entre ellos.
- Secuencias en T2 turbo spin Eco con un FOV de 27 cm (sin supresión grasa).
- SNR 100 % y NEX 2,8 con bobina corporal.

Aunque la definición de volúmenes es realizada en cortes axiales, existen zonas más problemáticas de identificar, por ejemplo la unión cérvico-uterina o la afectación de vagina. En estos casos, los cortes sagitales o paracoronales son útiles, aunque la posibilidad de emplearlos depende de las características del sistema de planificación utilizado (Fig. 7).



Figura 4.

Diferencia BT1-2 a nivel mismo corte

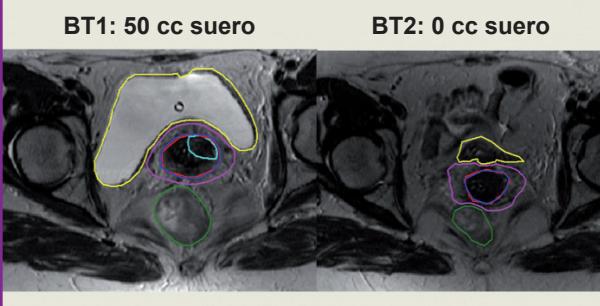


Figura 5.

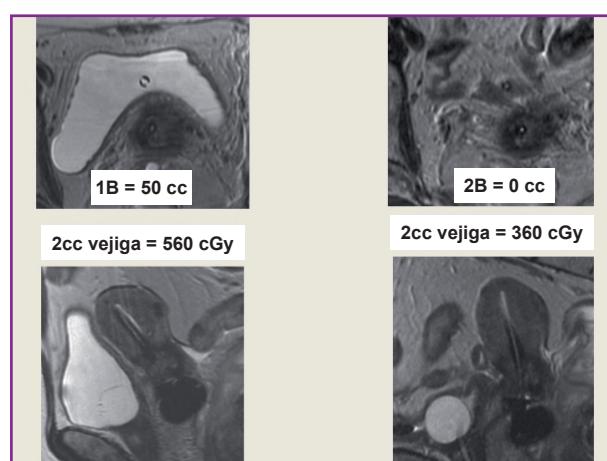


Figura 6.



Figura 7.

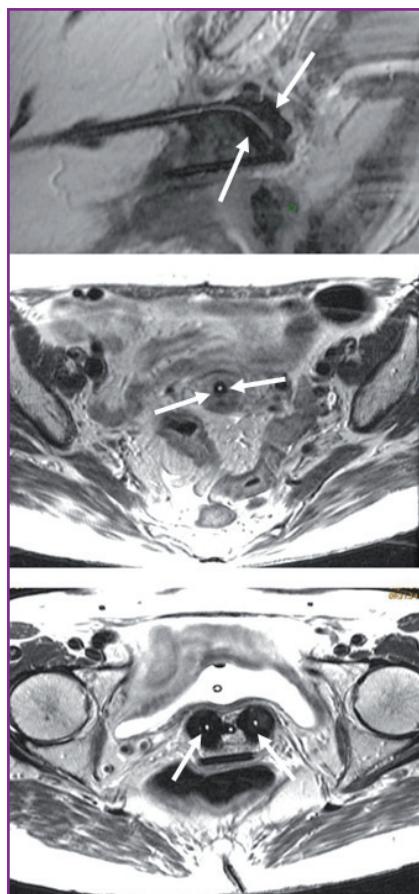


Figura 8.

2.4. Reconstrucción de la geometría del implante

Es imprescindible el reconocimiento de las posiciones de la fuente en los aplicadores. Las dummies (fuentes ficticias) habitualmente empleadas son útiles para su reconstrucción en radiografías ortogonales (2D) o en la TC, no pudiéndose emplear en la RM por incompatibilidad y artefactos.

- *Reconstrucción por fusión:* de RX-RM o TC-RM, implica una mayor carga de trabajo y mayor tiempo de permanencia de la paciente con el aplicador, lo que puede conducir a modificaciones del implante e incertidumbres en el proceso de registro. Es imprescindible el reconocimiento de las posiciones de la fuente en los aplicadores.
- *Reconstrucción exclusiva con RM:* hay diferentes métodos descritos para el empleo exclusivo de RM (catéteres con gadolinio, vitamina A, aceites vegetales o suero fisiológico con Betadine®) con incremento del diámetro del canal del aplicador permitiendo la incorporación de dummies plásticas que conllevan su perfecta visibilidad (16) (Fig. 8).

3. DEFINICIÓN DE VOLÚMENES

3.1. Volúmenes

La GEC-ESTRO define 3 volúmenes basados en la suma de la exploración clínica y RM diagnóstica y en cada aplicación de BT:

- *GTV braquiterapia (GTV_B):* enfermedad macroscópica clínica y radiológica (RM) en el momento de la BT (en la secuencia T2 de la RM se evidencia en blanco) (Fig. 9).



Figura 9.

- *High risk CTV (HR-CTV):* enfermedad macroscópica clínica y radiológica (RM) en el momento de la BT (GTV_B) más la totalidad del cérvix. Se incluirán todas las induraciones palpables y zonas residuales visibles en la RM (zonas grises) *sin márgenes*.

- *Intermediate risk CTV (IR-CTV):* el IR-CTV debe incluir siempre la enfermedad macroscópica clínica y radiológica (RM) *al diagnóstico* (GTV_D) sin margen y el HR-CTV con un margen variable entre 5 y 15 mm según respuesta (los márgenes anterior y posterior vienen definidos por las barreras anatómicas de la vejiga y el recto, respectivamente) (Fig. 10).

3.2. Contorneo

El contorneo es realizado en las secuencias axiales (al eje de la paciente o a la sonda intrauterina) e idealmente paracoronales, parasagitales y axiales según el planificador que se disponga (Figs. 11 y 12).

En la práctica diaria nos encontramos con casos de tumores bulky endofíticos al diagnóstico con buenas o excelentes respuestas cuya regresión hace retornar prácticamente a la anatomía normal del cérvix. Carece de sentido la definición conceptual y en estos casos los volúmenes son adaptados a la anatomía, definiéndose el margen más adecuado (5, 10 o 15 mm) según criterio.

Situaciones opuestas son los tumores infiltrativos o con mala respuesta en los cuales deberá hacerse boost parametrial o braquiterapia combinada con componente intrauterino e intersticial.

Órganos de tolerancia

El contorneo se realizará por la pared externa de:

- Vejiga.
- Recto (desde esfínter anal a flexura recto-sigmoidea).
- Sigma (de flexura recto-sigmoidea hasta 2 cm por encima del parametrio y/o útero).

Volúmenes de tratamiento

El contorneo se realizará de la suma de la exploración clínica y RM:

- GTV_B.
- Cervix.
- GTV_D.
- HR-CTV.
- IR-CTV.

4. PRESCRIPCIÓN DEL PLAN DE TRATAMIENTO

4.1. Dosis

4 fracciones de 700 cGy prescritas al volumen de HR-CTV con dosis totales definidas en EQD2 ($\alpha/\beta = 10$ para tumor y 3 para órganos de riesgo) tras la suma de la radioterapia externa de:

- HRCTV: D₉₀ = 75-96 Gy.
- IRCTV: D₉₀ = 65-75 Gy.

Las 4 fracciones pueden ser administradas 2 veces en semana con 4 aplicaciones diferentes o en 2 semanas con 2 aplicaciones con 2 fracciones cada una. En este último caso, una alternativa de administración contempla el ingreso hospitalario durante una noche, con el aplicador en posición, administrándose una sesión y la otra al día siguiente.

Los criterios de aceptabilidad de la dosimetría en órganos a riesgo se consideran los 2 cc más desfavorables del tratamiento completo de vejiga, sigmoide y recto pero, además, sería conveniente el cálculo de los puntos históricos, aunque solo se utilicen como constraints primeros.

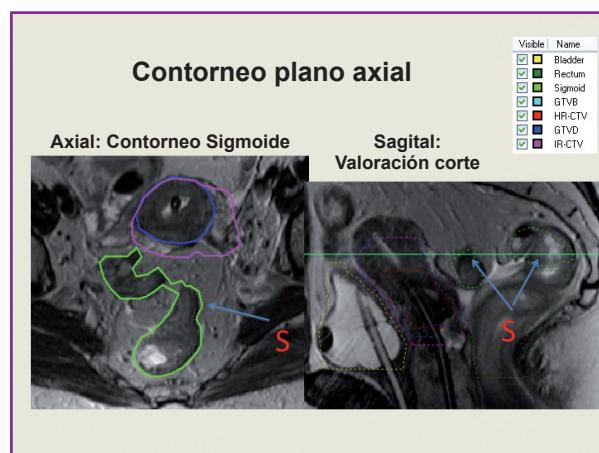


Figura 11.

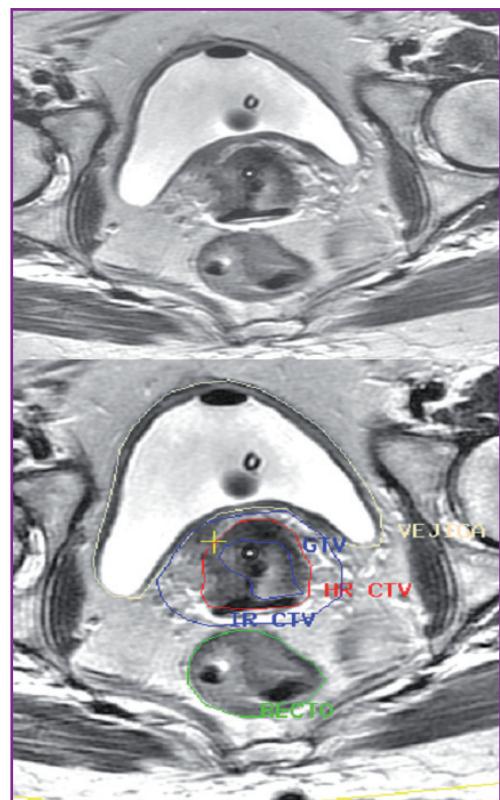


Figura 10.

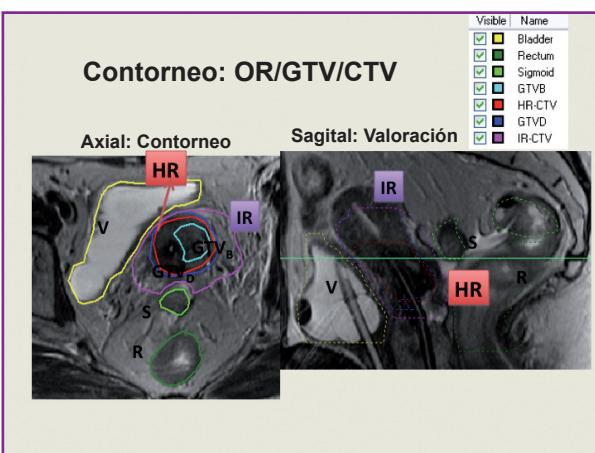


Figura 12.

4.2. Constraints

- Vejiga: D 2 cc ≤ 90 Gy.
- Recto: D 2 cc ≤ 70-75 Gy.
- Sigma: D 2 cc ≤ 75 Gy.
- Icru rectal: histórico.
- Icru vesical: histórico.

5. SEGUIMIENTO

- *Valoración de respuesta:* completa, parcial, estable o progresión a los 3 meses mediante RM, exploración clínica y citología.
- *Exploración y citología:* cada 3-6 meses los 2 primeros años, cada 6 meses entre 3 y 5 años, y luego anual. Rx de tórax y RM anual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briot E, de Crevoisier R, Petrow P, et al. Dose-volume histogram analysis for tumour and critical organs in intracavitary brachytherapy of cervical cancer with the use of MRI. Annual Brachytherapy Meeting GEC/ESTRO. Radiother Oncol 2001;60:S3.
2. Lang S, Nulens A, Briot E, et al. Intercomparison of treatment concepts for MR assisted guided brachytherapy of cervical carcinoma based on GYN GEC-ESTRO recommendations. Radiother Oncol 2006;78:185-93.
3. Nulens A, Lang S, Briot E, et al. Evaluation of contouring concepts and dose volume parameters of MR based brachytherapy treatment plans for cervix cancer: Results and conclusions of the GYN GEC ESTRO working group delineation workshops. Radiother Oncol 2005;75:S9.
4. Burghardt E, Hofman HM, Ebner F, et al. Magnetic resonance imaging in cervical cancer: A basis for objective classification. Gynecol Oncol 1989;33:61-7.
5. Dimopoulos J, Schard G, Kirisits C, et al. Systematic evaluation of MRI and clinical findings in cervical cancer at diagnosis and at time of brachytherapy: Potential of MRI on delineation of GTV, pathoanatomical structures and organs at risk. Radiother Oncol 2004;71:S9.
6. Fellner C, Potter R, Knocke TH, et al. Comparison of radiography-and computed tomography-based treatment planning in cervix cancer in brachytherapy with specific attention to some quality assurance aspects. Radiother Oncol 2001;58:53-62.
7. Kirisits C, Potter R, Lang S, et al. Dose and volume parameters for MRI based treatment planning in intracavitary brachytherapy of cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:901-11.
8. Lin LL, Mutic S, Daniel A, et al. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;67(1):91-6.
9. Mayr NA, Yuh WTC, Zheng J, et al. Tumor size evaluated by pelvic examination compared with 3-D MR quantitative analysis in the prediction of outcome for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:395-404.
10. Viswanathan A, Dimopoulos J, Kirisits C, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: Results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:491-8.
11. Wachter S, Gerstner N, Lefaza D, et al. The impact of MRI on the delineation of gross tumour volume in cervical cancer treatment planning: An interobserver analysis. Radiother Oncol 2001;60:S3.
12. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group* (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 2005;74:235-45.
13. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol 2006;78:67-77.
14. Dimopoulos J, Kirisits C, Petric P, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: Clinical feasibility and preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(1):83-90.
15. Kim R, Shen S, Lin H, et al. Effects of bladder distension on organs at risk in 3D image based planning of intracavitary brachytherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(2):484-9.
16. Pérez-Calatayud J, Kuipers F, Ballester F, et al. Exclusive MRI-based tandem and colpostats reconstruction in gynecological brachytherapy treatment planning. Radiother Oncol 2009;91:181-6.

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS EN CÁNCER DE CÉRVIX

A. Reig Castillejo¹, I. Rodríguez Rodríguez², S. Córdoba Largo³

¹Hospital de L'Esperança. Parc de Salut Mar. Barcelona

²Hospital Universitario La Paz. Madrid

³Hospital Clínico San Carlos. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 70 % de pacientes diagnosticadas de neoplasias de cérvix, reciben radioterapia en el curso de su tratamiento. Aproximadamente existe un 10-20 % de recidivas en los estadios IB-IIA sin afectación ganglionar, llegando a un 70 % en pacientes con ganglios positivos. Perez y cols. (1) han mostrado una tasa de recidiva pélvica de un 10 % en los estadios IB, 17 % en los IIA, 23 % en el IIB, 42 % en el III y 74 % en el IVA después de radioterapia sola (2).

Igualmente, la incidencia de metástasis a los 10 años es del orden del 3 % en el estadio IA, del 16 % en el IB, 31 % en el IIA, 26 % en el IIB, 39 % en el III y 75 % en el IV (3).

La localización más frecuente de las mismas es pulmón (21 %), ganglios paraórticos (11 %), cavidad abdominal (8 %) y ganglios supraclaviculares (7 %).

Las recidivas ocurren generalmente durante los 2 primeros años tras el diagnóstico (2), siendo el pronóstico malo.

Las decisiones terapéuticas han de valorarse en función del *performance status* de la paciente, localización de la recidiva, presencia o no de metástasis a distancia, extensión de la enfermedad y tratamiento previo realizado (2).

Para el diagnóstico precoz de las recidivas, se han utilizado la TC y la RM. La sensibilidad de la TC es del 68,2 %, y la especificidad es del 87 %. La sensibilidad de la TEP en la detección de recidivas es del 79,5 % y la especificidad del 73,9 %. La integración TEP/TC es una mejor técnica de imagen para detectar las recidivas.

2. RECIDIVA TRAS RADIOTERAPIA RADICAL

La mayoría de pacientes que recidivan no pueden recibir más radioterapia, y la exanteración pélvica en determinados casos es la única solución (2).

En 1948, Brunschwig fue el primer cirujano que realizó la exanteración pélvica.

Determinados factores, tales como intervalo libre de enfermedad superior a 6 meses, tamaño de la recidiva inferior a 3 cm y ausencia de fijación a la pared pélvica lateral, son indicativos de mejor pronóstico. Tras la exanteración pélvica, la tasa de supervivencia a los 5 años es del orden del 30-60 % siendo la mortalidad perioperatoria inferior al 10 % (2).

3. RECIDIVA TRAS CIRUGÍA

Las opciones terapéuticas en estos casos son la radioterapia o la exanteración pélvica. Las tasas de supervivencia oscilan entre 6-77 %. Existe una serie de factores pronósticos que se asocian a la supervivencia y son intervalo libre de enfermedad, localización de la recidiva y tamaño de la misma.

La radioterapia estará indicada en recidivas locales tras la cirugía, asociando la externa y la braquiterapia.

Puede considerarse asociar quimioterapia concomitante y la exanteración pélvica puede ser una alternativa en pacientes seleccionados (2).

4. RECIDIVAS PARAÓRTICAS

Recidivas aisladas paraórticas tras radioterapia pélvica se han descrito en un 3 % de casos (1). El tratamiento es con radioterapia externa y quimioterapia concomitante y la supervivencia a los 3 años es del orden del 19 %.

5. QUIMIOTERAPIA EN LAS RECIDIVAS

Existen diferentes agentes que han mostrado alguna actividad en el cáncer cervical metastásico (2).

5.1. Cisplatino

Muestra unas tasas de respuestas de alrededor del 20-30 % y una mediana de supervivencia de unos 7 meses (2).

5.2. Poliquimioterapia

Se han hecho diferentes combinaciones con otros agentes quimioterápicos y el cisplatino. El grupo GOG (2) utilizó la combinación de CDDP con ifosfamida, observando unas tasas superiores de respuestas y mayor supervivencia libre de progresión con la combinación, aunque mayor toxicidad.

Otras combinaciones en ensayos fase II han sido con paclitaxel, vinorelbina, irinotecán y gemcitabina.

El cisplatino es el agente más activo. Las combinaciones con cisplatino aumentan la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión, sin modificar la supervivencia global y a expensas de un aumento de toxicidad.

5.3. Terapias biológicas

Las terapias biológicas no tienen en la actualidad ningún papel a menos que se esté dentro de un ensayo clínico.

5.4. Cetuximab

En el año 2007 se postuló el papel del cetuximab en esta enfermedad dada la sobreexpresión del EGFR en estos tumores. Actualmente, existe un ensayo fase II del GOG 0076 para evaluar el cetuximab con cisplatino en el cáncer recidivante de cérvix. Todavía no hay datos.

5.5. Trastuzumab

El hallazgo de sobreexpresión del HER2 en el cáncer recidivante de cérvix indica la necesidad de evaluar este tratamiento en tumores recidivantes.

5.6. Bevacizumab

En el año 2006 se evaluó un ensayo retrospectivo de bevacizumab y 5-FU o capecitabina.

Los resultados obtenidos mostraron unas tasas de respuestas del 34 %, siendo el tiempo medio hasta la progresión de 4 meses, sugiriendo estos datos que quizás esta combinación pudiera tener algún papel en el cáncer de cérvix recurrente.

5.7. Sunitinib

Se ha iniciado un ensayo fase II con esta molécula. Si se demuestra algún tipo de actividad, deberán realizarse futuros estudios para verlo.

5.8. Reirradiación

Estaría indicada solamente en casos muy seleccionados y, evidentemente, debería valorarse el riesgo de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardenes H, Perez CA. Treatment of recurrent carcinoma of the cervix. In: Perez CA, Brady LW (Eds.). Principles and practice of radiation oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2012. p. 107-20.
2. Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002;7:342-7.
3. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:197-204.

SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX

E. González Patiño¹, H. A. González Suárez², A. M.^a Varela Pazos³

¹Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

²Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

³Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix continúa siendo una de las neoplasias más comunes en la mujer. En países en vías de desarrollo es la neoplasia más frecuente, diagnosticándose unos 400.000 nuevos casos cada año. En el año 2007 se registraron 11.150 nuevos casos en EE. UU., con una estimación de 3.670 muertes anuales (1). Su pronóstico depende, en gran medida, del estadio de la enfermedad al diagnóstico. En el momento actual, el tratamiento estándar para los estadios IB2 o mayores, de la clasificación FIGO, es la radioterapia con intención radical en concomitancia con quimioterapia semanal, generalmente con esquemas basados en cisplatino. Sin embargo, la evaluación a la respuesta al tratamiento y el seguimiento de estas pacientes es un tema todavía a debate.

El seguimiento rutinario de las pacientes con cáncer tiene tres objetivos básicos: detección y tratamiento temprano de las recurrencias, diagnóstico de complicaciones en relación con el tratamiento y proporcionar apoyo psicológico al paciente. Concretamente, en el cáncer de cérvix, el rol de las diferentes pruebas usadas en el seguimiento de estas pacientes está todavía en cuestión (1). Los protocolos habituales de seguimiento parecen tener un beneficio limitado y el impacto real que este pueda tener en términos de supervivencia sigue siendo motivo de debate en varios estudios (2).

Asimismo, los protocolos varían de unas instituciones a otras. De forma global, podrían basarse en visitas con una periodicidad variable, examen pélvico, test de Papanicolaou, radiografía de tórax, TEP, TC y RM (3). El verdadero papel de cada una de las pruebas complementarias mencionadas es objeto de análisis en diferentes estudios que se pormenorizan a continuación.

La recidiva del cáncer de cervix es más frecuente en los primeros años tras la finalización del tratamiento: el 60 % de las pacientes que desarrollan una recidiva lo hacen en los 2 primeros años y el 90 % en los 5 años. El 74 % de las recidivas ocurren en la pelvis y las localizaciones más frecuentes son los fondos vaginales, cérvix, parametros y pared pélvica. Una detección temprana de la recidiva es importante para identificar qué grupo de pacientes pueden ser candidatas a un rescate quirúrgico.

2. CLÍNICA

El síntoma de presentación más frecuente es la hemorragia vaginal anormal. Cuando el tumor crece, la paciente puede presentar una secreción vaginal hemática, amarillenta o maloliente. En los casos más avanzados, la paciente presenta dolor lumbar, pélvico o síntomas urinarios (4).

Instruir a la paciente para que sea capaz de relacionar esta clínica con una posible recidiva de su enfermedad es, sin duda, una de las funciones más importantes del oncólogo radioterápico durante el seguimiento de pacientes con antecedentes de cáncer de cérvix.

3. EXAMEN GINECOLÓGICO, TEST DE PAPANICOLAOU Y RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Los tres pilares en los que clásicamente se ha basado el seguimiento del cáncer de cérvix han sido: el examen ginecológico, test de Papanicolaou y radiografía de tórax. Son varios los estudios que han analizado el papel de estas pruebas diagnósticas.

Bodurka y cols. (5) analizaron retrospectivamente 1.096 pacientes con cáncer de cérvix, estadio IB de FIGO, en cuanto a localización de la recidiva, presencia o ausencia de síntomas, método de detección y supervivencia. De las 133 pacientes (12,1 %) que presentaron recidiva, solo el 14 % (18 pacientes) eran asintomáticas, de ahí la importancia de educar a las pacientes sobre síntomas potencialmente relacionados con la reaparición de la enfermedad. El 100 % de las recurrencias pélvicas asintomáticas se detectaron con un examen pélvico. El 100 % de las metástasis pulmonares asintomáticas, la mayoría entre los 2 y 4 años, se diagnosticaron con una radiografía de tórax. La detección de recurrencias asintomáticas está asociada a una mayor supervivencia global que en pacientes sintomáticas. No obstante, si bien este es el estudio que se ha tomado como referencia por el elevado número de pacientes incluidas, existen otros trabajos que cuestionan aspectos tratados por Bodurka, comparando la supervivencia entre pacientes asintomáticas y sintomáticas al diagnóstico de la recurrencia, con resultados diversos (6).

Por otra parte, respecto a la utilidad del test de Papanicolaou, en el trabajo de Bodurka y cols. se destaca que esta técnica no pudo detectar ninguna recidiva asintomática. Esta idea está en consonancia con otros autores, que cifran la sensibilidad de este test entorno al 13 % (7). Sin embargo, a pesar de su baja sensibilidad, en los trabajos revisados (5,7,8) se sigue postulando su uso en el seguimiento del cáncer de cérvix debido a su simplicidad y bajo coste y atendiendo a las últimas recomendaciones de expertos y guías clínicas (9,10).

En cuanto a la utilidad de la radiografía de tórax, existiendo discrepancias acerca de su utilidad según el estudio analizado (5,7,8), Larson y cols. (8) sugieren que el estudio radiológico de tórax debe reservarse para las pacientes sintomáticas.

4. ANTÍGENO DE LAS CÉLULAS ESCAMOSAS (SCC)

La utilidad del SCC como marcador pronóstico ha quedado demostrada en varios trabajos. Así, se observó que niveles séricos persistentemente elevados después de radioterapia suponían un predictor fuertemente positivo de fallo, tanto local como a distancia (14). En la misma línea, existe un estudio japonés en el que la normalización de los niveles de SCC tras el tratamiento se asoció a mayor supervivencia libre de enfermedad a los 2 años que en aquellos casos en los que el SCC permanecía elevado (74,3 *versus* 56 %, p < 0,001).

Sin embargo, la verdadera utilidad que pueda tener la determinación sistemática de SCC en el seguimiento de cáncer de cérvix, todavía está pendiente de dilucidar. En este sentido, Esajas y cols. observaron, en base al seguimiento de 225 pacientes con carcinoma epidermoide de cérvix en estadios precoces, que la determinación de SCC presenta una sensibilidad del 74 % para detectar recurrencias locales, pero a costa de, aproximadamente, un 12 % de falsos positivos. Además, estos autores concluyen que la determinación de SCC durante el seguimiento no mejora la curación de pacientes que finalmente desarrollarán una recurrencia (16).

No obstante, existen trabajos recientes que orientan hacia que la realización de una TEP en pacientes asintomáticas con elevación de SCC, puede permitir en algunos casos diagnosticar de forma temprana algunas recidivas, con efecto positivo en la supervivencia de estas pacientes (15).

5. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (TEP)

Diferentes autores han evaluado la utilidad de la TEP en el seguimiento del cáncer de cérvix. En un estudio de Havrilesky y cols. (11) la TEP parece ofrecer mejores resultados para la detección de recidivas que la TC, con una sensibilidad del 86 % y especificidad del 87 %. De ahí que este y otros estudios apoyen el uso de la TEP cuando existe sospecha clínica de recurrencia (12,18).

Un reciente estudio llevado a cabo por Brooks y cols. (13) evalúa la supervivencia después de la detección de recidiva de cáncer de cérvix por TEP en pacientes sintomáticas frente a asintomáticas. Concluyeron que la TEP podía detectar recidivas asintomáticas y que existía mayor supervivencia a 3 años causa-específica en asintomáticas (59 %) frente a sintomáticas (19 %), aproximándose esta diferencia al límite de la significación patológica (p = 0,09). En consonancia con estos resultados, en la reciente versión de las NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, se recomienda la realización de TEP/TC en pacientes en las que existe sospecha clínica de recidiva (9) y pueden ser de utilidad en detectar recidivas aisladas que pueden ser susceptibles de tratamiento quirúrgico.

6. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) Y RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Tanto la TC como la RM tienen un papel establecido en la estadificación y evaluación de la extensión local y ganglionar en el cáncer de cérvix. Clásicamente también se han utilizado para el seguimiento, detección de la recidiva y evaluación de las complicaciones secundarias al tratamiento. Las localizaciones típicas de recurrencia local en el cáncer cervical son la cúpula vaginal y los ganglios linfáticos. Clásicamente las pruebas de imagen cuyo uso se ha postulado para la detección de dichas recidivas han sido la RM y TC (17,18).

La RM pélvica presenta una alta sensibilidad (90-91 %) en la detección de las recidivas pélvicas, pero tiene una baja especificidad (22-38 %). Durante los primeros meses postratamiento, la dilatación del canal endocervical, la hiperseñal del estroma cervical debida al edema e inflamación y la fibrosis inicial con abundante tejido de granulación pueden sugerir falsas imágenes de recidiva tumoral. En las pacientes en las que se observa una recuperación completa de la señal en el estroma cervical puede excluirse una recidiva con un valor predictivo negativo de más del 95 % (19).

Aunque se ha utilizado ampliamente para la detección de la recidiva, la TC tiene muchas limitaciones en este sentido. Además, ambas técnicas son inespecíficas para evaluar la respuesta tumoral en ganglios irradiados y solamente aportan información si los ganglios están aumentados de tamaño, siendo técnicas inespecíficas para determinar si el tumor está presente o no en ganglios que no han variado de tamaño.

Aunque ambas técnicas de imagen se han utilizado ampliamente en el seguimiento del cáncer de cérvix, no existen estudios concluyentes que demuestren su utilidad en este sentido, de ahí que no se contemplen en la rutina de seguimiento recomendada por las guías habitualmente consultadas (9).

7. CONCLUSIONES

Desafortunadamente los estudios de que disponemos respecto al seguimiento del cáncer de cérvix son estudios retrospectivos en los que debemos tener en cuenta dos sesgos importantes. El *sesgo de anticipación* por el que la anticipación del diagnóstico simplemente extiende el tiempo de supervivencia durante el cual la paciente es consciente de su enfermedad y el *sesgo de evolución* por el que las pacientes con enfermedad lentamente progresiva son más susceptibles de diagnóstico por medio de test de screening. Estos dos factores hacen difícil alcanzar conclusiones a partir de estudios retrospectivos. Establecen, por tanto, la necesidad de desarrollar estudios prospectivos que ayuden a dilucidar el verdadero papel del seguimiento en el cáncer de cérvix (18). Hasta el momento no hay revisiones sistemáticas de ensayos controlados o que comparen una estrategia de seguimiento con otra y la comparación de diferentes intervalos de tiempo de seguimiento.

Existen diferentes recomendaciones y guías para el seguimiento de pacientes tras el tratamiento del cáncer de cérvix, algunas de reciente publicación como las del National Comprehensive Cancer Network (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer) (9) y del Cancer Care Ontario (CCO Evidence-based series: Gynecology Cancer Evidence-based Series and Practice Guidelines) (20). Todas ellas hacen especial énfasis acerca de la importancia de la educación de las pacientes en los síntomas que deben conocer y relacionar con la enfermedad, ya que la mayoría de las mujeres presentan los signos o síntomas de recurrencia fuera de las visitas programadas.

Una estrategia razonable de seguimiento podría ser la programación de visitas cada 3-4 meses durante los 2 primeros años y cada 6 meses hasta los 5 años. Posteriormente, las visitas pueden realizarse anualmente.

Como mínimo, las visitas de seguimiento deberían incluir: historia clínica y exploración física completa. Se debe interrogar a la paciente acerca de su estado general, presencia de dolor de espalda, especialmente si se irradia hacia miembros inferiores, sangrado vaginal, pérdida de peso, etc. La mayoría de las pacientes que presentan una recaída de un cáncer de cérvix previamente tratado no son curables. Sin embargo, en aquellas que presentan una recidiva pélvica central, sin evidencia de enfermedad a distancia, pueden ser potencialmente curables, por lo que es importante realizar una exploración adecuada, mediante exploración bimanual de la pelvis y especuloscopia vaginal.

La contribución de los métodos de imagen (TC abdomino-pélvico, RM, TEP, ecografía) como parte de la rutina de seguimiento no ha sido plenamente evaluado en estudios prospectivos (18,20), al igual que el papel de los marcadores séricos (SCC, CA-125) en el seguimiento de las pacientes después del tratamiento.

Finalmente, el seguimiento de las pacientes con cáncer de cérvix que han sido tratadas con intención curativa incluye la identificación y manejo de las complicaciones relacionadas con el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, et al. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2007;107:S241-7.
- Duyn A, Van Eijkelen M, Kenter G, et al. Recurrent cervical cancer: Detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:351-5.

3. van Nagel JR, Rayburn WR, Donaldson ES, et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1979;44:2354-61.
4. Barnhill D, O'Connor D, Farley J, et al. Clinical surveillance of gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol* 1980;46:275-80.
5. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: An outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000;78:187-93.
6. Zola P, Fuso L, Mazzola S, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107:S150-4.
7. Soisson AP, Geszler G, Soper JT, et al. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990;76:106-9.
8. Larson DM, Copeland LJ, Malone JM Jr, et al. Diagnosis of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1988;71:6-9.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Cervical cancer. v1, 2011.
10. ACOG Technical Bulletin. Cervical cytology: Evaluation and management of abnormalities. No. 183, Chicago, American College of Obstetricians and Gynecologists, August 1993.
11. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, et al. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:186-90.
12. Sun SS, Chen TC, Yen RF, et al. Value of whole body 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent cervical cancer. *Anticancer Res* 2001;21:2957-61.
13. Brooks RA, Rader JS, Dehdashhti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;112:104-9.
14. Hong JH, Tsai CS, Chang JT, et al. The prognostic significance of pre- and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:823-30.
15. Chang WC, Hung YC, Lin CC, et al. Usefulness of FDG-PET to detect recurrent cervical cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels-A preliminary report. *Cancer Invest* 2004;22:180-4.
16. Esajas MD, Duk JM, de Brujin HWA, et al. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clinical Oncol* 2001;19:3960-6.
17. Sahdev A, Reznek R. Magnetic Resonance Imaging of endometrial and cervical cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2008;19:214-32.
18. Zanagnolo V, Mining LA, Gadducci A, et al. Surveillance procedures for patients for cervical carcinoma: A review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(3):306-13.
19. Rafat KR, Reinhold C, Abe H, et al. Magnetic resonante imaging of the cervix. *Cancer Imaging* 2007;7:69-76.
20. Elit L, Fyles A, Fung-Kee-Fung M, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol* 2010 Jun;17(3):65-9.

CONSENSO DEL GRUPO DE BRAQUITERAPIA DE LA SEOR SOBRE LA PLANIFICACIÓN 3D EN BRAQUITERAPIA GINECOLÓGICA

*J. L. Guinot¹, J. Pérez Calatayud², S. Rodríguez³, A. Tormo², V. Crispín¹,
J. C. Menéndez⁴ en nombre del Grupo de Braquiterapia de la SEOR*

¹Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia

²Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

³Hospital Clínica Benidorm. Benidorm, Alicante

⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

1. INTRODUCCIÓN

Estamos asistiendo a un incremento de cánceres ginecológicos por los cambios de población. La radioterapia (RTE) es la principal arma terapéutica cuando no se puede realizar cirugía, por problemas anestésicos, causas médicas o por diagnosticarse en estadios localmente avanzados. En estos se debe acompañar de quimioterapia concomitante. La braquiterapia es esencial, pues son tumores dosis dependientes, consiguiéndose mayor control local cuanto más alta sea la dosis administrada. La utilización de la braquiterapia es el principal factor pronóstico para el control del carcinoma de cérvix (1). Todo tratamiento con intención curativa de un carcinoma ginecológico debe asociar RTE y braquiterapia.

Tradicionalmente se ha utilizado la braquiterapia de baja tasa de dosis o LDR (*low dose rate*). Es un tratamiento que obliga a mantener a las pacientes postradas en cama durante varios días, aisladas en habitaciones blindadas. En la mayoría de los casos se utiliza un equipo LDR de carga diferida automática siendo minoritaria la carga manual de las fuentes radiactivas. Actualmente se está imponiendo la braquiterapia de alta tasa de dosis o HDR (*high dose rate*) en la mayoría de centros, permitiendo una mejora muy importante en la optimización de la dosis y el confort de las pacientes, ya que, aunque se administran más sesiones, se pueden dar en muchos casos de forma ambulatoria.

Con LDR la planificación se ha realizado habitualmente mediante placas ortogonales de modo que la prescripción de dosis se hacía a unos determinados puntos obtenidos a partir de relaciones geométricas respecto a los aplicadores visibles en las placas (2). En algunos centros todavía se utilizan los puntos A de Manchester (3) como referente para especificar la dosis, pero las dosis reales que reciben los órganos de riesgo o el cérvix son solo aproximadas (4,5). Los avances técnicos de imagen y dosimetría han permitido pasar a utilizar la TC y RM como medios para localizar el tumor y los órganos de riesgo y realizar una planificación basada en una anatomía realista. Se trata de planificar en 3D, tal como ya se considera estándar en técnicas de RTE.

El cambio en la planificación supone dibujar volúmenes para irradiar y volúmenes de riesgo para proteger. Existen recomendaciones de la Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS) para HDR en cáncer de cérvix (6) publicadas en 2000 (basadas en la dosimetría por puntos de protocolo), del grupo americano de imagen en braquiterapia para braquiterapia intracavitaria basada en la imagen (7), en 2004, y recomendaciones del grupo europeo de braquiterapia de la ESTRO (GEC-ESTRO) (8,9) para planificación 3D con énfasis en la RM, publicadas en 2005 y 2006. A pesar de ello, no se ha llegado a un acuerdo para que todos utilicemos un lenguaje común para dar el paso de dosis totales en puntos A, de los que tenemos experiencia, a volúmenes. En nuestro país son muy pocos los centros que han comenzado a utilizar RM, y existe una cierta reticencia a dar el paso para utilizar la TC.

El 6 de marzo de 2009 se celebró en Santander la VII Reunión de Consenso del Grupo de Braquiterapia de la SEOR, reuniendo a un centenar de expertos de toda España, físicos y médicos, con el título de "Planificación 3D en braquiterapia ginecológica". Se trató de llegar a un consenso en diez apartados: tipo de braquiterapia, fraccionamiento y dosis por fracción, tipo de aplicadores, implante, técnicas de imagen para planificación, contorneo de volúmenes y órganos de riesgo, prescripción de la dosis, dosimetría, descripción de la dosis administrada y recogida de datos.

2. TIPO DE BRAQUITERAPIA

Se puede usar braquiterapia tanto de LDR como de HDR, y pulsada (PDR). La HDR no se considera el estándar, pero cada vez hay más centros que disponen de esta técnica. La braquiterapia intersticial con agujas metálicas o de plástico se considera opcional cuando exista afectación de parametrio, de pared vaginal, en recidivas en cúpula, OCE desestructurado que impida la colocación de la sonda intrauterina o cérvix restante de pequeño volumen en los que no se pueda abarcar el tumor con braquiterapia endocavitaria.

3. FRACCIONAMIENTO Y DOSIS POR FRACCIÓN

La dosis por fracción con HDR se recomienda entre 4 y 7 Gy. No se recomiendan dosis menores para no incrementar el número de aplicaciones, ni mayores para reducir el riesgo de complicaciones. En braquiterapia intersticial la dosis por fracción puede ser distinta.

El número de fracciones total se recomienda entre 4 y 5 (de 3 a 6). El número de fracciones por semana es de 1 cuando se asocia con RTE y ese día no se dará sesión de RT. Cuando se comienza después de la RT pélvica se recomiendan 2 por semana. El estudio EMBRACE utiliza el esquema de Viena, París (Institut Gustave Roussy) y Lovaina, con dos implantes separados una semana, pero manteniendo la aplicación 24 horas para dar 2 fracciones en 2 días seguidos, en total 4 fracciones de 7 Gy. Se considera que ese fraccionamiento debe usarse dentro de un estudio controlado.

Se considera adecuado iniciar la braquiterapia a partir de la segunda semana en carcinomas precoces. En casos avanzados se recomienda esperar hacia el final de la RT externa pélvica para que haya reducción tumoral, sea más fácil de canalizar el orificio cervical externo del cérvix (OCE) durante el implante, para abarcar con más seguridad el resto tumoral en la dosimetría y se consiga una reducción de la afectación parametrial.

El tiempo máximo total de tratamiento recomendable sumando RT y braquiterapia será no superior a 8 semanas (55 días) (10). Se intentará imbricar la braquiterapia en la última semana de RT pélvica o bien durante la sobreimpresión para acortar el tiempo total. La quimioterapia se usa concomitante, habitualmente cisplatino 40 mg/m² semanal 5 o 6 semanas, evitando que coincida el mismo día de la braquiterapia.

4. TIPO DE APLICADORES

Cualquier aplicador es válido si permite la reconstrucción espacial de los fantomas de las fuentes con la precisión adecuada, así como su caracterización en el cálculo en el sistema de planificación y permitan visualizar los órganos de riesgo sin ocultar el volumen blanco a irradiar.

5. IMPLANTE

Se considera adecuado utilizar cualquier tipo de sedación, analgesia o anestesia que permita el confort de la paciente y facilite la inserción del aplicador. Se considera útil poner contraste (1 cc) diluido en el balón de la Foley (hasta 7 cc), para la planificación por TC. Cuando se utiliza RM se coloca exclusivamente aire o agua bidestilada. Se considera conveniente implementar el uso de la ecografía como método para realizar implante dirigido por imagen. La braquiterapia guiada por imagen (IGBT, *Image guided brachytherapy*) permite canalizar con más precisión el OCE, evitar perforaciones y tomar medidas del diámetro del cuello que complementan las imágenes que se obtendrán en la TC-RM. El taponamiento se utiliza para mantener la posición del aplicador, si se utiliza impregnado en contraste debe ser muy diluido para evitar distorsiones en la imagen. El separador rectal puede ser útil siempre que no haya afectación vaginal que aleje la dosis de la pared afecta y para estabilizar el aplicador.

6. TÉCNICAS DE IMAGEN PARA PLANIFICACIÓN

La planificación con radiografías realizadas en un simulador con placas ortogonales aún se utiliza en muchos hospitales. Aunque la dosimetría es en 3D, no hay posibilidad de saber la dosis real que reciben los órganos de riesgo, el tumor o el cérvix. Por ello la pauta de tratamiento es a puntos teóricos. Actualmente no se concibe un tratamiento de RTE si no es planificado mediante técnicas de imagen (TC, RM, TEP-TC [11]). Del mismo modo se acuerda que, a partir de este consenso, es obligatorio utilizar TC para poder ver bien órganos de riesgo y perfilar un volumen blanco en 3D. Aquellos centros que aún utilizan planificación basada en radiografías ortogonales deben adecuar sus procedimientos para implementar una planificación basada en TC en braquiterapia ginecológica.

La separación y grosor de corte en la TC no debe ser mayor de 5 mm y con un espesor entre 1-3 mm para minimizar la distorsión cuando se usan aplicadores metálicos. Es muy útil el uso de los escanogramas para la determinación del offset existente entre el comienzo de los catéteres y el corte de TC, lo que evita la incertidumbre asociada al espesor de corte. Es útil vaciar la vejiga e instilar entre 50 y 100 cc de suero fisiológico con una pequeña cantidad de contraste (1-2 cc) pues se visualiza mejor la vejiga y no se llenan los recesos vesicales. Una limpieza previa del recto, mediante enemas, puede ser útil para evitar que se acumulen las heces y aproximen la pared anterior rectal al aplicador.

La tendencia actual es a planificar mediante RM, pero hay escasa disponibilidad para acceder a ella. Se estimula a que cada vez más centros traten de llevarla a cabo, pues la definición del tumor restante que se consigue con RM es imposible de alcanzar con la TC (12). En RM se recomienda obtener imágenes en T2 con un espesor de 3-4 mm. El aplicador se visualiza mejor en T1.

Es recomendable calcular todas las aplicaciones para obtener una dosis real en órganos de riesgo. Se debe reproducir la posición de la paciente en la unidad de tratamiento tal como se colocó en la TC.

7. CONTORNEO DE VOLÚMENES, ÓRGANOS DE RIESGO

Existen recomendaciones del GEC-ESTRO para delimitar volúmenes en braquiterapia ginecológica mediante RM (6,7). Quien planifica mediante TC no puede utilizar estos términos ya que no tiene posibilidad de visualizar algunas estructuras. Si se utiliza TC, no se puede distinguir el GTV, se dibujará un solo volumen: CTV o volumen blanco (*target*). En braquiterapia el CTV se considera el mismo que el PTV, ya que no existe variación por *set-up*. El CTV incluye el cérvix, útero y vagina superior. El límite del útero no llega a abarcar el fondo uterino, ya que no es área de riesgo, salvo que en la RM de inicio se demuestre una extensión hacia el cuerpo uterino. El límite de vagina es la superficie de vagina superior hasta la mitad de los colpostatos o más allá si se usan cilindros porque existía afectación vaginal. La extensión en parametrio no se puede delimitar con TC.

Si se utiliza RM se seguirán las recomendaciones del GEC-ESTRO (7,8):

- GTVD (*gross tumour volume*): el tumor visible en RM en el momento del diagnóstico previo a la QT-RT externa.
- GTVB1, B2... (*gross tumour volume*): el tumor visible en RM en el momento de cada aplicación de braquiterapia.
- HR-CTV (*high risk-clinical target volume*): el volumen blanco clínico de alto riesgo, incluye el GTVB previo a cada una de las aplicaciones, el cérvix, las zonas grises residuales y las zonas de afectación clínica valoradas por la exploración, sin margen.
- IR-CTV (*intermediate risk-clinical target volume*): el volumen blanco clínico de riesgo intermedio, incluye el HR-CTV con un margen entre 5 y 15 mm, con la barrera de la vejiga, el recto y el sigma y fluidos. El margen hacia cuerpo uterino se situará 1,5 cm por encima del GTV.

Los órganos de riesgo (OAR, *organs at risk*) en braquiterapia ginecológica son la vejiga, el recto, el sigma y el intestino. La vejiga se debe pintar en su contorno externo, siendo de utilidad el contraste diluido. El recto se pinta en su contorno externo. Se demuestra que el mínimo de dosis en un volumen de 2 cc en la región de dosis altas del histograma dosis-volumen a partir del contorneo externo es una buena estimación de la dosis en la pared del recto (13). El sigma se pinta desde la reflexión del recto hasta 2 cm por encima del útero. El intestino se considera órgano en movimiento y no es obligatorio dibujarlo.

8. PRESCRIPCIÓN DE LA DOSIS

Toda la experiencia clínica con baja tasa se basa en la prescripción de la dosis, mediante placas ortogonales, a los puntos A de Manchester. Con el cambio a alta tasa se continuó con la pauta a puntos, definiéndose unos puntos H similares a los A (6). Para fijar la optimización se propuso añadir más puntos laterales a la misma distancia de 2 cm, pero siguiendo la longitud de la sonda endouterina salvo en su extremo, de modo que la curva de dosis típica con forma de "pera" tenga siempre una forma estándar que se modifica según la dosis que llega a los órganos de riesgo.

Hace años que la comunidad científica en braquiterapia plantea la necesidad de prescribir a volúmenes en vez de a puntos, adecuándose a las técnicas de imagen mediante TC y RM, pero no se ha llegado a un consenso. Prescribir a un volumen puede motivar que en tumores grandes las dosis centrales sean mucho más elevadas de las que estamos habituados a dar. En el caso de planificación en volumen a CTV (TC) o HR-CTV (RM) debe tenerse especial precaución en prescribir la dosis más allá de los puntos A-H (es decir, que en esos puntos llegue más dosis que la obtenida por el D90), debido a los volúmenes de sobredosificación en las regiones próximas al aplicador. La experiencia clínica obtenida respecto a esos volúmenes ha sido la basada en pautas a los puntos A-H por lo que CTV o HR-CTV que impliquen superar esa distancia debe ser excepcional.

Se llega al acuerdo de que se debe prescribir donde se considere, de manera que se abarque el tumor o el cuello, pero con la precaución adecuada, evaluando la dosis que reciben los puntos A para poder comparar con la experiencia previa. En casos de tumores muy voluminosos es aceptable pautar la dosis límite a recto y vejiga según el histograma dosis volumen (HDV). Si no existe afectación parametrial, se considerará la posibilidad de cirugía extrafascial a las 4-6 semanas.

Cuando se aprecie afectación parametrial y la curva de prescripción no llega a cubrir el volumen blanco se plantearán alternativas como la braquiterapia intersticial mediante agujas plásticas adaptadas a los colpostatos o anillo (14), implantes tipo MUPIT o proseguir tratamiento mediante RTE con sobreimpresión parametrial, ya sea con campos opuestos o IMRT.

Es útil marcar puntos vaginales en la superficie de los colpostatos, de los cilindros o del anillo para saber la dosis que recibe la vagina.

9. DOSIMETRÍA

La reconstrucción de los aplicadores con TC o RM es esencial para una correcta dosimetría. La longitud de la carga en la sonda mediante TC será hasta el fondo uterino, desde la primera posición. En RM se puede dibujar un IR-CTV por lo que no es necesario cargar más allá. Habitualmente la sonda se carga desde su intersección con los colpostatos, que a su vez suelen cargarse una longitud de 1,5 cm. La dosis total más aceptada que se pauta para el punto A o el volumen blanco (suma entre la RT externa y la braquiterapia) está entre 85 y 90 Gy. Dado que no siempre es posible abarcar el 100 % del volumen blanco, se decide utilizar la D90, la dosis que cubre el 90 % del volumen blanco pintado en la TC como dosis de pauta. En caso de utilizar RM se consideran intervalos aceptables para HR-CTV 75-96 Gy y para el IR-CTV 60-75 Gy, sumando dosis EQD2 (15,16).

Para sumar la dosis se requiere buscar una dosis equivalente entre ambas, a la luz del modelo radiobiológico lineal-cuadrático. Se ha utilizado el ERD (*extrapolated response dose*) o el BED (*biologically effective dose*) para encontrar una cifra equivalente que permita comparar RT externa o braquiterapia de alta tasa con la braquiterapia de baja tasa. Las recomendaciones del GEC-ESTRO proponen la dosis isoefectiva, EQD2, que es la dosis equivalente a fracciones de 2 Gy con RTE, y que se obtiene a partir del BED o ERD (17). Se llega al consenso de utilizar a partir de ahora la EQD2 para especificar la dosis dada. Se utilizará un equivalente tomando alfa/beta de 10 Gy cuando nos refiramos al tumor o volumen blanco, y un alfa/beta de 3 Gy cuando se busca el equivalente en órganos de riesgo.

La dosis en órganos de riesgo se valorará en volúmenes, no en puntos. Para ello se realizará un histograma dosis volumen (HDV) para cada órgano, obteniéndose la dosis que reciben 2 cc. La dosis límite para órganos de riesgo en EQD2 se recomienda que no sobrepase en vejiga 90 Gy (DV2cc), en recto 70-75 (DR2cc) y sigma 75 Gy (DS2cc). Es conveniente registrar la dosis de sobredosificación V150 y V200 (volumen que recibe el 150 y el 200 % de la dosis de pauta, respectivamente).

10. DESCRIPCIÓN DE LA DOSIS DADA

Una vez realizado el tratamiento hay que describir la dosis dada (*reporting* o especificación) para poder comparar aplicaciones entre sí y tratamientos de centros diferentes. Hay que especificar el tipo de braquiterapia, tipo de aplicadores con su diámetro e histerometría, exploración clínica, el número y la fecha de las aplicaciones, método de imagen usado para la planificación (TC/RM). Especificar dosis por fracción a la D90 del volumen blanco o CTV (TC) o al HR-CTV (RM), concretando que este volumen incluye cérvix o tumor restante, y la dosis total sumando RTE y todas las fracciones de braquiterapia en EQD2. Es conveniente especificar la dosis por fracción que reciben los puntos A o puntos H para poder comparar casos. Se debe reportar la dosis total a 2 cc del volumen de los órganos de riesgo DV2cc, DR2cc y DS2cc.

11. RECOGIDA DE DATOS

Se plantea la posibilidad de realizar en un futuro una base de datos de casos de braquiterapia de cérvix de todos los miembros de la SEOR. Se propone realizar una recogida de casos con complicaciones G3-4 para definir dosis máximas recomendables a órganos de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Logsdon MD, Eifel PJ. FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: An analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Mar 1;43(4):763-75.
2. ICRU Report 38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology, 1985.
3. Tod M, Meredith W. Treatment of cancer of the cervix uteri. A revised Manchester method. *Br J Radiol* 1953;26:252-7.
4. Shin KH, Kim TH, Cho JK, et al. CT-guided intracavitary radiotherapy for cervical cancer: Comparison of conventional point A plan with clinical target volume-based three-dimensional plan using dose-volume parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Jan 1;64(1):197-204.
5. Fellner C, Potter R, Knocke TH, et al. Comparison of radiography-and computed tomography-based treatment planning in cervix cancer in brachytherapy with specific attention to some quality assurance aspects. *Radiother Oncol* 2001;58:53-62.
6. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):201-11.
7. Nag S, Cardenes H, Chang S, et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: Report from image-guided brachytherapy working group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Nov 15;60(4):1160-72.
8. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005 Mar;74(3):235-45.
9. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006 Jan;78(1):67-77.
10. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, et al. 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;25:391-7.
11. Lin LL, Mutic S, Low DA, et al. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):91-6.
12. Viswanathan A, Dimopoulos J, Kirisits C, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: Results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:491-8.
13. Olszewska AM, Saarnak AE, de Boer RW, et al. Comparison of dose-volume histograms and dose-wall histograms of the rectum of patients treated with intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2001 Oct;61(1):83-5.
14. Dimopoulos J, Kirisits C, Petric P, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: Clinical feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):83-90.
15. Kirisits C, Potter R, Lang S, et al. Dose and volume parameters for MRI based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Jul 1;62(3):901-11.
16. Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C, et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Sep 1;75(1):56-63.
17. Lang S, Nulens A, Briot E, et al. Intercomparison of treatment concepts for MR assisted guided brachytherapy of cervical carcinoma based on GYN GEC-ESTRO recommendations. *Radiother Oncol* 2006;78:185-93.

ESTADO ACTUAL DE LA QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE CÉRVIX

M.^a T. Curiel García, J. F. Cueva Bañuelos,

M.^a Vieito Villar, E. González Patiño

Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

1. INTRODUCCIÓN

La Sociedad Americana de Oncología Médica estima que en EE. UU. se diagnosticaron 10.370 nuevos casos de cáncer de cérvix invasivo en el año 2005. Representa un 1,3 % de todas las muertes debidas a cáncer en la mujer y el 13 % de las muertes por cáncer ginecológico. La mortalidad ha disminuido en más del 70 % desde 1930, fundamentalmente por la generalización del cribado rutinario; sin embargo, continúa siendo elevada en mujeres de nivel sociocultural bajo especialmente en América Latina, África e India (1).

La histología más frecuente es la escamosa, que presenta un patrón típico de transmisión sexual, habiéndose determinado su relación causal con la infección continuada por el virus del papiloma humano (VPH), lo que finalmente ha conducido a la reciente disponibilidad de vacunas que han demostrado ser capaces de reducir las infecciones por determinados virus VPH (fundamentalmente, 16 y 18) y consiguientemente la incidencia de tumores *in situ* e infiltrantes, de modo que en un futuro apreciaremos muy probablemente un descenso aún mayor de la mortalidad por esta enfermedad, al menos en los países occidentales.

Hay también estudios recientes que muestran un incremento de la histología de adenocarcinoma en pacientes de entre 20 o 30 años, asociándose epidemiológicamente con el uso de anticonceptivos.

Un gran número de factores pueden influir en la elección del tratamiento incluyendo histología, afectación linfática o no, presencia o ausencia de otros factores de riesgo, o preferencias de la paciente. Pero el factor clave tanto a la hora de tomar decisiones terapéuticas como de reportar resultados de estudios continúa siendo la estadificación clínica FIGO (2).

Su defecto principal, en una época en la que existen alternativas útiles a la cirugía, es que no considera la situación ganglionar. El refinamiento actual de los estudios de imagen como TC, RM e incluso la TEP ha hecho que muchos autores tengan en cuenta previamente a las decisiones terapéuticas la situación ganglionar y que se planteen el uso del sistema de estadificación TNM (4).

Como norma general, el cáncer de cérvix es un tumor moderadamente quimiosensible, con tasas de respuesta con monoterapia del 25 % con cisplatino en la enfermedad avanzada y de alrededor del 45 % con dobletes con platino.

Asimismo, los fármacos utilizados en cáncer de cervix, especialmente los platino, presentan una elevada sinergia con la radioterapia, alcanzándose tasas de respuesta de hasta un 80 % en la enfermedad localmente avanzada.

Las posibles indicaciones de la quimioterapia (QT) en cáncer de cérvix, que revisaremos brevemente a continuación, son cuatro:

- Tratamiento adyuvante o complementario a cirugía, a RT o QT-RT.
- Tratamiento neoadyuvante previo a cirugía y/o RT-QT o RT.
- Tratamiento concomitante con radioterapia (QT-RT).
- Tratamiento paliativo en enfermedad avanzada y/o recurrente.

2. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

El cáncer de cérvix precoz, el que presentan la mayoría de las pacientes en los países occidentales, es candidato a un tratamiento quirúrgico de entrada, pero con este enfoque nos encontramos habitualmente *a posteriori* factores de riesgo que incrementan de manera importante el índice de recidivas locales como son los márgenes positivos y la afectación ganglionar y/o parametrial, por lo que un tratamiento adyuvante con RT y QT basada en cisplatino, ha demostrado un beneficio en el control local a nivel pélvico y una mayor supervivencia (5).

En aquellas pacientes con 2 o más factores de riesgo intermedio como invasión del estroma cervical mayor de 1/3, invasión del espacio linfovascular o tamaño mayor de 2 cm, la combinación de QT-RT parece mejorar el control local y la supervivencia libre de progresión con una toxicidad aceptable, pero sin impactar de forma significativa en la supervivencia global en los escasos estudios publicados hasta el momento (6).

La QT adyuvante no ha demostrado por sí sola ningún beneficio en cáncer de cérvix en estadios iniciales después de cirugía, aunque existen ensayos en los que después de un tratamiento de QT-RT en estadios localmente avanzados (la llamada quimioterapia de consolidación) ofrece beneficio frente a un tratamiento de RT exclusiva, aunque esta aproximación combinada impide conocer qué parte de beneficio se debe a la fase de radioquimioterapia y cuál a la consolidación.

3. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Existe una estrategia de quimioterapia neoadyuvante que se basa en iniciar de forma precoz un tratamiento sistémico de la enfermedad y conseguir una respuesta que pueda permitir un tratamiento más efectivo a nivel local.

Así pues, se han ensayado estrategias en las que la QT se emplea como puente hacia la cirugía en estadios intermedios con un beneficio claro cuando se las compara con la radioterapia (HR 0,65, 95 % CI= 0,53-0,80, P = 0,0004), aunque la radioterapia exclusiva no puede considerarse ya como un tratamiento estándar (7). Actualmente, hay al menos 2 ensayos fase III que compararán QT seguida de cirugía con la utilización de QT-RT en cáncer de cérvix estadio IB2 y II.

En un metanálisis Cochrane de 2010 (8), se compara QT seguida de cirugía con la cirugía en estadios que se consideran quirúrgicos de entrada, se aprecia un aumento en la supervivencia libre de progresión (HR 0,76, 95 % CI 0,62-0,94), con una tendencia a una mayor supervivencia que, sin embargo, no resultó estadísticamente significativa.

El uso de QT antes de RT-QT en estadios localmente avanzados o en tumores bulky para reducir los campos de RT, y con ello la toxicidad, han tenido resultado contradictorio. Un metanálisis de NACCC-MA (9) en 2003 intentó aclarar este tema, encontrando gran heterogeneidad entre los estudios según los esquemas de quimioterapia y los tiempos de tratamiento; sin embargo, con ciclos menores de 15 días (HR 0,83, 95 % CI = 0,69-1,00, P = 0,046) e intensidades de cisplatino mayores de 25 mg/m² semanales (HR 0,91, 95 % CI = 0,78-1,05, P = 0,20) parece haber una tendencia a un beneficio a favor de la QT neoadyuvante.

4. QT-RT CONCOMITANTE

Los estudios que utilizan la RT y la QT en el tratamiento de los tumores cervicales localmente avanzados lo hacen para aprovechar el control local de la enfermedad, gracias a una mayor tasa de respuesta y para controlar el riesgo de diseminación a distancia que llega a ser significativo en la enfermedad localmente avanzada. Disponemos desde principios de la década pasada de varios estudios en fase III que demuestran un incremento de la supervivencia si las pacientes se tratan con radioterapia y quimioterapia concomitante con esquemas que incluyan cisplatino (Tabla 1).

Estos estudios y otros fueron recogidos en un metanálisis realizado por Cochrane (10) en el que la quimiorradioterapia disminuye en un 19 % el riesgo de muerte, incrementa en un 22 % la supervivencia libre de progresión y un 6 % la supervivencia a los 5 años.

Un segundo metanálisis publicado en JCO en 2007 confirma el beneficio incluso para esquemas no basados en platino y a partir de estadios precoces, aunque estudiando los análisis de subgrupos se aprecia que son aquellos estadios localizados (IB y II) los que parecen beneficiarse más (11).

Tabla 1. Estudios de radioterapia y quimioterapia concomitante

GRUPO	ESTADIO	ESTUDIO	ESQUEMA	MEDIANA DE SEGUIMIENTO	SUPERVIVENCIA A 3 AÑOS
GOG	IIB; III; IVA	120	I: RT ext + B + CDDP / s 6 s II: Rtext + B + CDDP + 5-FU + HY III: RT ext + B + B + HY oral	34,7 meses	65 % 65 % 47 %
GOG + SWOG	IIB, III, IVA	85 8.695	I: RT ext + B + 5-FU + CDDP II: RT ext + B + HY	8,4 años	67 % 57 %
RTOG	IIB, IV, IB*, IA*	9.001	I: RT ext + B + 5-FU + CDDP II: Rtex extensat + B	43 meses	75 % 63 %
SWOG	IA, IB, IIA **	8.797	I: RT + CDDP + 5-FU	43 meses	87 %
INTER		0107	II: RT ext		77 %
GOG		109			
RTOG		9.112			
GOG	IB bulky	123	I: RT ext + B + CDDP + C*** II: Rtext + B + C	35,7 meses	83 % 74 %

Así pues, basándonos en estos estudios utilizaremos QT concomitante siempre que empleemos RT, en tanto el estado general de la paciente lo permita. No parece que emplear una combinación de agentes citotóxicos ofrezca un mayor beneficio que la monoterapia con cisplatino, por lo que este es el estándar.

5. QUIMIOTERAPIA EN ENFERMEDAD RECURRENTE O AVANZADA

El fallo del tratamiento inicial está íntimamente relacionado con el estadio de la enfermedad al diagnóstico. Se han publicado tasas de recurrencia del 10, 17, 23, 42 y 74 % en 322 mujeres que recibieron radioterapia para estadios IB, IIA, IIB, III y IVA, respectivamente. La mayoría de las recurrencias se presentan en los 2 primeros años tras el tratamiento inicial y el pronóstico depende del lugar de recidiva, pero la gran mayoría de las locales y todas aquellas con enfermedad diseminada resultan incurables. El objetivo fundamental entonces del tratamiento es paliativo, importando fundamentalmente el control de síntomas y si es posible retrasar la progresión de la enfermedad, y solo muy excepcionalmente, la intención será curativa (10). En este sentido tratamientos agresivos con cirugía y/o radioterapia podrían estar indicados.

En casos de recurrencia pélvica central y de pequeño tamaño, las pacientes pueden ser candidatas a un tratamiento potencialmente curativo mediante histerectomía radical y vaginectomía parcial. En los casos de recurrencias centrales de gran tamaño o si la cirugía inicial ya ha sido histerectomía y ha recibido radioterapia, puede plantearse la exanteración pélvica.

Las opciones terapéuticas de la enfermedad recurrente tratada inicialmente con cirugía sin radioterapia incluyen la radioterapia o la exanteración pélvica aunque si esta última no es posible, la quimiorradioterapia concomitante con cisplatino debe ser considerada.

Pero la realidad es que en la mayoría de las ocasiones el objetivo fundamental del tratamiento de la enfermedad avanzada (recurrencia locorregional o diseminada), es el control de los síntomas con tratamientos médicos y, ocasionalmente, RT localizada.

5.1. Monoquimioterapia

Varios citotóxicos en monoterapia o en combinación han mostrado actividad en enfermedad recurrente y/o metastásica. Los fármacos más activos son los platino, con una tasa de respuestas en torno al 25 %, seguidos de ifosfamida, topotecán y paclitaxel con un 20 % y vinorelbina, irinotecán y pemetrexed con un 15 % (12). Sin embargo, las respuestas que se obtienen suelen tener una duración corta, con unas supervivencias libres de progresión (SLP) y global (SG) de alrededor de 4 y 9 meses respectivamente (para el cisplatino) (11,12).

5.2. Poliquimioterapia

Múltiples combinaciones de citotóxicos han sido estudiadas en pacientes con enfermedad avanzada con la intención de mejorar los resultados, más bien pobres, observados con la monoterapia.

El beneficio de la poliquimioterapia frente a monoterapia con cisplatino está claro en lo que respecta a la tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión. En un estudio del grupo americano GOG (el más activo en cáncer ginecológico), cisplatino 50 mg/m² cada 21 días, se comparó con cisplatino 50 mg/m² día 1 + dibromodulcitol 180 mg/m² días 2-6 o + ifosfamida 5 g/m² en infusión de 24 horas/día 1, ambas combinaciones administradas cada 3 semanas. Comparado con cisplatino, la asociación con ifosfamida mostró mayor tasa de respuestas (31 vs. 18 %) y la mediana de tiempo a progresión (TPD) fue de 4,6 vs. 3,2 meses, pero no hubo diferencias en SG y la toxicidad fue muy superior con la poliquimioterapia. En otro estudio más reciente del mismo grupo, el GOG 1 (14), se randomizaron 280 pacientes a recibir cisplatino 50 mg/m² cada 3 semanas o la misma dosis de cisplatino con paclitaxel 135 mg/m² 24 horas, ambos cada 3 semanas, × 6 ciclos. La combinación presentó mayor tasa de respuestas (36 vs. 19 %) y la mediana de SLP fue de 4,8 vs. 2,8 meses, respectivamente, pero de nuevo sin diferencias en SG. Similares tasas de respuesta y TPD se demostraron en estudios con carboplatino y taxol (15).

Hay, sin embargo, un estudio que ha mostrado beneficio en SG con poliquimioterapia. En él se randomizaron 356 pacientes con enfermedad avanzada a recibir cisplatino 50 mg/m² cada 3 semanas solo o combinado con topotecán 0,75 mg/m² días 1-3 cada 3 semanas. El grupo que recibió cisplatino-topotecán presentó una diferencia significativa frente al cisplatino solo, en tasa de respuestas (27 vs. 13 %), SLP (4,6 vs. 2,9 meses) y mediana de SG (9,4 vs. 6,5 meses) (15), a costa de mayor toxicidad que, sin embargo, no impactó en la calidad de vida.

Un estudio clave en un intento de determinar la mejor combinación con platino es el GOG 204, que randomizó a 513 pacientes con cáncer de cérvix avanzado a cuatro brazos de tratamiento asociados con cisplatino 50 mg/m² cada 21 días, uno de ellos con paclitaxel 135 mg/m²/21 días, otro con gemcitabina 1.000 mg/m² d1-8/21, un tercero con vinorelbina 30 mg/m² y el último con topotecán 0,75 mg/m² d1,2,3/21 (16). El estudio se interrumpió de manera precoz cuando un análisis interino apuntó a un beneficio en supervivencia del brazo con paclitaxel (SG 12,87 vs. 10-10,3 meses en el resto de esquemas, aunque no se llegó a conseguir la significación estadística), que se tomó desde entonces como referencia por el grupo GOG para sus estudios posteriores. Es interesante señalar que a pesar de que este estudio no incluye un brazo control con monoterapia basada en platino, si comparamos las medianas de supervivencia, observamos que resultan superiores para las combinaciones, especialmente en el caso de la combinación de cisplatino y paclitaxel. El perfil de toxicidad entre los brazos fue distinto, con más alopecia, náuseas y neuropatía en el brazo de paclitaxel, y menos toxicidad hematológica en el brazo de gemcitabina. Hoy en día, los esquemas más utilizados son cisplatino + topotecán días 1-3 cada 3 semanas; cisplatino + paclitaxel cada 3 semanas; y, sobre todo, carboplatino AUC 5-6 + paclitaxel 150-175 cada 3 semanas.

Otro aspecto fundamental es identificar qué tipo de pacientes se benefician más de un tratamiento combinado con platino. A partir de los datos de varios ensayos de GOG se ha propuesto un score (17) a partir de factores que predicen una pobre respuesta al tratamiento estándar con platino y que podrían beneficiarse teóricamente, por tanto, de un tratamiento sin dicho fármaco: uso de platino previo en combinación con radioterapia, recurrencia antes de 1 año, raza negra, enfermedad pélvica (y, por tanto, en zona con radioterapia previa) y PS mayor de 0.

6. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA

La toxicidad aguda que con más frecuencia se presenta durante el tratamiento de quimioterapia en cáncer de cérvix es la hematológica, especialmente, la anemia, más frecuente durante tratamiento concomitante con radioterapia o en la enfermedad avanzada en las pacientes previamente radiadas (la mayoría hoy día). La combinación cisplatino-topotecán presenta una toxicidad hematológica grado 3/4 significativamente superior que con cisplatino en monoterapia o la combinación carboplatino-paclitaxel, en cuanto a neutropenia, trombocitopenia y anemia. La astenia es otro efecto secundario frecuente, a menudo asociado a la anemia. Las náuseas y vómitos secundarios a cisplatino son cada vez menos frecuentes gracias a los nuevos tratamientos de soporte, pero aún se pueden presentar y pueden afectar a la calidad de vida. Con la utilización de esquemas que incluyen taxanos es más frecuente la aparición de neuropatía periférica y la alopecia. Otras toxicidades ya menos frecuentes son la renal, hepática, pulmonar, y las reacciones de hipersensibilidad.

7. TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Si consideramos el techo de la supervivencia global para la quimioterapia convencional en torno a los 13 meses de la combinación entre cisplatino y paclitaxel, tenemos un gran margen de mejora en el que el papel de los medicamentos biológicos puede tener una importancia futura. El bevacizumab demostró cierta actividad en un ensayo fase II (18) del grupo GOG, en segunda y tercera línea con un 11 % de respuestas y un 24 % de estabilizaciones mantenidas que han conducido a estudios ya en marcha en combinación con quimioterapia y en primera línea. En ASCO 2013 se presentó el ensayo fase III GOG 240 en primera línea que randomizaba a 452 pacientes a un esquema de quimioterapia (cisplatino 50 mg/m² y paclitaxel 135-175 mg/m² o topotecán 0,75 mg/m² paclitaxel 175 mg/m²) con o sin la adición de bevacizumab 15 mg/kg. Se observó un beneficio en supervivencia global (17 vs. 13,3 meses) y

un aumento de la tasa de respuesta (48 vs. 36 %) (19) a expensas de un aumento de toxicidad como los sangrados (5 vs. 1 %) y los eventos tromboembólicos (9 vs. 2 %). Esto supondría un cambio en el esquema de primera línea.

Finalmente, en un ensayo en fase II de los inhibidores de tirosina quinasas orales lapatinib y pazopanib, se demostró una tasa de respuestas modestamente mayor para pazopanib (9 vs. 5 %), pero con SLP similares (18 y 17 semanas), y sin una actividad sinérgica en eficacia, pero sí con más toxicidad cuando se combinaban entre ellos.

8. RESUMEN E INDICACIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIOS FIGO

- *IA* y *IB1*: la cirugía sigue siendo estándar y debe incluir linfadenectomía pélvica y al menos muestreo paraórtico.
Existe posible indicación de QT-RT adyuvante en las situaciones en las que existan datos de riesgo alto tras la cirugía (SWOG 8797): metástasis en ganglios pélvicos, afectación de parametros, márgenes positivos y afectación del espacio linfovascular, y puede valorarse en aquellos con varios factores de riesgo intermedio.
- *IB2* (*IB bulky*): el grupo terapéuticamente más conflictivo. Las opciones son: histerectomía radical con linfadenectomía seguida de QT-RT; QT-RT seguida de cirugía o solamente QT-RT en casos seleccionados.
- *IIA*: QT-RT como tratamiento único o histerectomía radical con linfadenectomía y QT-RT, si existen datos de mal pronóstico tras la cirugía.
- *IIB*: QT-RT como tratamiento único.
- *IIIA* y *IIIB*: QT-RT como tratamiento único.
- *IVA*: QT-RT como tratamiento único valorando en casos muy seleccionados la exanteriorización pélvica.
- *IVB*: QT paliativa. Debemos decidir el esquema de quimioterapia en función del estado general de la paciente, el tipo de tratamiento utilizado previamente y el intervalo transcurrido, la toxicidad previa y las preferencias de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60(5):277-300.
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2005. Atlanta: American Cancer Society; 2005.
3. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO Annual Report vol. 26, Int J Gynaecol Oncol 2007;95(s1):S43-103.
4. Edge EB, Byrd DR, Compton CC, et al. Cervical Cancer. In: AJCC Staging Cancer handbook. 7th ed. New York: Springer; 2009.
5. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, 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(8):1606-13.
6. Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: A clinical-pathologic analysis of a gynecologic oncology group/southwest oncology group/radiation therapy oncology group trial. Gynecol Oncol 2005;96(3):721-8.
7. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, 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.
8. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jan 20;(1):CD007406.
9. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer 2003;39:2470-86.
10. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Individual patient data meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jan 20;(1): CD008285.
11. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: State of the art and future directions. J Clin Oncol 2007;25:2952-65.
12. Long III HJ. Management of metastatic cervical cancer: Review of the literature. J Clin Oncol 2007;25:2966-74.
13. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaïdis E, et al. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2007;33:24-38.
14. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of Cisplatin with or without Paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2004;22:3113-9.

15. Long III HJ, Bundy BN, Grendys jr EC, et al. Randomized phase III trial of Cisplatin with or without Topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-33.
16. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649-55.
17. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:44-9.
18. Moore DH, Tian C, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1069-74.
19. Tewari KS, Sill M, Long HJ, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. A phase III randomized trial of the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 2013 suppl;abstr 3.

CUIDADOS LOCALES EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE CÉRVIX Y CORPUS UTERINO TRATADO CON RADIOTERAPIA

H. A. González Suárez¹, E. González Patiño², N. Bascón Santaló³

¹Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

²Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

³Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

1. INTRODUCCIÓN

La radioterapia pélvica y la braquiterapia intracavitaria constituyen una de las fases del abordaje terapéutico del cáncer del cuerpo uterino, tanto si consideramos su uso como única modalidad terapéutica (radical o paliativo) como su uso formando parte de un enfoque multidisciplinar con otros abordajes como el quirúrgico o el médico.

La indicación precisa en cada estadio y la técnica de radioterapia utilizada evitarán en gran parte la toxicidad de la terapia por radiaciones ionizantes, pero nadie es ajeno a que la radioterapia tiene toxicidades que condicionan la vida de nuestras enfermas, no solo durante el tiempo que hacen tratamiento radioterápico, sino que prolongados en el tiempo afectan a la calidad de vida de las pacientes y constituyen una parte fundamental de nuestro labor como oncólogos.

2. TOXICIDAD GENERAL DEL TRATAMIENTO

La radiación ejerce su acción terapéutica a través de un mecanismo que transforma los efectos físicos y químicos de las radiaciones ionizantes en efectos biológicos a nivel celular y, como consecuencia de ello, obtenemos la modificación del patrón de muerte celular, tanto a nivel de las células tumorales como de las células normales, obteniendo con ello un doble efecto, terapéutico por un lado y tóxico por otro.

La alteración de las células de recambio rápido de las mucosas y la piel, las células sanguíneas, vellosidades intestinales, células germinales, etc., ocasiona efectos secundarios que aparecen rápido en el tiempo y que condicionan la toxicidad aguda del tratamiento.

En cambio, células maduras con recambio lento como tejidos adultos maduros conectivos, musculares, nerviosos, etc., ocasionan efectos secundarios que se manifiestan tiempo después de finalizar el tratamiento de radioterapia y que serán los que condicione de forma importante la vida de las pacientes sometidas a este tipo de tratamiento.

3. TOXICIDAD AGUDA

La irradiación pélvica ocasiona efectos secundarios a nivel local que podríamos resumir como:

- *Intestino delgado*: enteritis aguda y sus manifestaciones (náuseas, vómitos, diarrea, dolor cólico abdominal, flatulencia y malabsorción).
- *Recto*: proctitis aguda y sus manifestaciones (tenesmo rectal, descarga mucosa, dolor, disminución de la consistencia y aumento del número de deposiciones, urgencia y rectorragias).
- *Vejiga urinaria y uretra*: cistitis, uretritis y sus manifestaciones (disuria, nicturia, frecuencia y urgencia urinaria).
- *Vagina*: vaginitis y vaginosis.
- *Piel*: dermatitis aguda (enrojecimiento, hiperpigmentación, ulceración, necrosis, prurito y dolor).

4. TOXICIDAD CRÓNICA

Los efectos tardíos que podemos esperar que aparezcan como consecuencia de la irradiación pélvica son:

- *Intestino delgado*: enteritis crónica (manifestándose con síntomas como dolor abdominal, diarrea, malabsorción grasa con estatorrea y estenosis intestinal en diferentes grados).
- *Recto*: proctitis aguda (tenesmo rectal, descarga mucosa, dolor, disminución de la consistencia y aumento del número de deposiciones, urgencia y rectorragias). Úlcera rectal y fistula recto-vaginal.
- *Vejiga urinaria y uretra*: hematuria indolora, frecuencia y espasmo vesical doloroso. Incontinencia urinaria.
- *Vagina*: vaginitis crónica, estenosis vaginal, sequedad y dispareunia.
- *Piel*: dermatitis crónica, telangiectasias, fibrosis y úlcera crónica.

5. TOXICIDAD DIGESTIVA Y SU MANEJO

La irradiación abdominal ocasiona de forma aguda alteraciones a nivel de la mucosa, las vellosidades y de las arterias y arteriolas que conducen a la sintomatología propia de la enteritis aguda que se manifiestan en sintomatología de náuseas, vómitos, flatulencia, dolor cólico abdominal y diarrea acuosa.

Ante una paciente con diarrea debemos proceder a una valoración inicial que consistirá en una historia clínica encaminada a la valoración del hábito intestinal previo, si existen síntomas asociados como moco, sangre o pus, y el impacto sobre la calidad de vida de la paciente.

Una serie de pruebas analíticas que incluyan función renal y electrolitos y radiología simple en bipedestación nos ayudarán al diagnóstico diferencial con otras situaciones patológicas.

El primer manejo de la paciente con enteritis rácica debería encaminarse hacia los cuidados dietéticos, restringiendo alimentos como vegetales crudos, disminuir la ingesta de comida prefabricada, pasteles y bollos industriales, alimentos fritos y ricos en grasas, embutidos y frutos secos y bebidas estimulantes como el té y el café.

Implementar el uso de alimentos y productos bajos en residuos, favorecer la utilización de frutas como plátano y manzana, patata (cocida y en puré), vegetales cocidos como zanahorias y espinacas. Utilizar pescado y carne blanca cocida, al horno o a la parrilla. Abundante ingestión de agua o bebidas no carbonatadas o con pocas burbujas. Ingestión de yogures y productos lácteos fermentados.

En casos especialmente graves de enteritis rácica deberá recurrirse a dietas parcial o totalmente digeridas que en caso de persistencia obligarían a establecer una pauta de nutrición parenteral.

En caso de que los cuidados dietéticos no sean suficientes para controlar la sintomatología, proponemos la utilización de preparados probióticos como Ultralevura® liofilizada que en muchas ocasiones controla la diarrea.

Si persiste la diarrea, la utilización de antidiarreicos como la loperamida podría estar indicada, aunque tenemos que tener la precaución de efectos secundarios como la parálisis intestinal y la aparición de crisis subocclusivas por ileo paralítico.

Otros fármacos indicados en el tratamiento de la diarrea actínica como la colestiramina.

Fármacos análogos de somatostatina podrían aportar cierto beneficio, según algunos autores, aunque esta indicación no está aprobada.

La flatulencia asociada a la enteritis está ocasionada por la alteración de la flora intestinal y la consiguiente alteración en la absorción de los hidratos de carbono. Se indica el uso de la dimeticona, sola o asociada con procinéticos o enzimas digestivas.

En el dolor cólico abdominal indicamos los antiespasmódicos como la hioscina en casos leves; si la sintomatología es más grave, indicaríamos opioides débiles y, en casos refractarios, opiáceos mayores, siempre con especial cuidado de no provocar efectos secundarios con la disminución de la motilidad intestinal.

Solo un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan enteritis crónica, considerando algunos autores que solo un 1 % de los pacientes que reciben radioterapia pélvica a dosis de 45-50 Gy la desarrollan y que este porcentaje aumenta hasta el 5 % cuando la dosis recibida por el intestino es superior a 70 Gy.

La sintomatología incluye dolor abdominal, diarrea y esteatorrea por malabsorción de grasas, casos especialmente graves incluyen diferentes grados de estenosis de la luz intestinal y consecuentemente crisis de suboclusión u oclusión intestinal.

Los cuidados con antidiarreicos, dietas bajas en residuos, grasas y lactosa serían adecuados para controlar la diarrea y la esteatorrea. En casos graves, la inclusión de dietas predigeridas y complementos nutricionales para la malabsorción serían adecuadas. En situaciones de no mejoría se recomienda el uso de colestiramina y enzimas pancreáticas.

Si la clínica no remite, deberían utilizarse corticoides por vía general.

En casos contados se necesitaría recurrir a la cirugía para aliviar la sintomatología de la obstrucción intestinal o casos de hemorragia digestiva baja.

6. TOXICIDAD RECTAL Y SU MANEJO

La radioterapia pélvica ocasiona en numerosas ocasiones inflamación de la ampolla rectal que se manifiesta por dolor, descarga de mucosa rectal, tenesmo, aumento del número de deposiciones, disminución y consistencia de las deposiciones, urgencia y rectorragias.

Aunque el tratamiento ideal no se ha encontrado, la mayoría de los autores recomienda corticoides tópicos en enema, enemas de sucralfato, mesalazina local o ácido hialurónico tópico.

El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 2 semanas y continuarse durante varias semanas más.

Ninguna molécula ha demostrado su utilidad en la prevención de la proctitis r谩dica cr贸nica, aunque se ha preconizado el uso de mesalazina oral o t贸pica sin encontrar ninguna evidencia cl谩nica sobre su beneficio.

Estudios aleatorizados con pocos pacientes y algunos ensayos cl谩nicos parecen atribuir cierto beneficio en el uso de la orgoteina como profil谩ctico y terap茅utico en caso de proctitis.

Cuando la rectorragia es el s铆ntoma predominante en la proctitis, se indica el uso de 韶ido aminocaproico como hemost谩tico.

En aquellos casos en que el tratamiento conservador no tenga 芦xito, se indicar谩 tratamiento mediante coagulaci贸n o l谩ser, si bien habr谩 que tener especial cuidado por el alto riesgo de complicaciones como 芦leras y fistulas en pacientes sometidos a tratamiento combinado con radioterapia externa y braquiterapia.

7. TOXICIDAD URINARIA Y SU MANEJO

Toxicidad vesical

La radiaci贸n sobre la vejiga urinaria ocasiona irritabilidad por mucositis, originando s铆ntomas como frecuencia, urgencia, nicturia y disuria.

Los s铆ntomas asociados por la cistitis aguda pueden ser dif铆ciles de diferenciar de los s铆ntomas producidos por los espasmos vesicales; una buena historia cl谩nica nos orientar谩 m谩s hacia un tipo u otro de patolog铆a.

As铆, la disuria durante toda la micci贸n nos orientar谩 m谩s hacia una cistitis r谩dica, mientras que la disuria inicial en la micci贸n nos orientar谩 m谩s hacia espasmos vesicales.

En casos de disuria muy importante nos obligar谩 a descartar la existencia de una infecci贸n urinaria.

El alivio de la sintomatolog铆a dis煤rica puede hacerse con fenazopiridina o a煤adir AINE, aunque su eficacia cl谩nica no est谩 probada.

Los espasmos vesicales los trataremos con antiespasm髍icos urol贸gicos como tolterodina, oxibutinina o flavoxato. Tambi茅n estar谩 indicado el uso de antiespasm髍icos generales como la hioscina.

La orgoteina intravesical est谩 indicada para la prevenci贸n y el tratamiento de la cistitis r谩dica.

La toxicidad cr贸nica aparece como consecuencia de la fibrosis intersticial y la endoarteritis obliterante, manifestándose cl谩nicamente como hematuria indolora, frecuencia y espasmo vesical.

Aunque poco frecuentes, los s铆ntomas asociados por la cistitis act煤nica cr贸nica deben manejarse con extremo cuidado por su gravedad e influencia en la calidad de vida de los enfermos.

En caso de hematuria macrosc贸pica por una cistitis r谩dica los procedimientos terap茅uticos a valorar ser铆an:

- Valorar el ingreso hospitalario en caso de repercusi贸n hemodin谩mica.
- Sonda vesical de tres v铆as para el lavado vesical con suero fisiol贸gico.
- 韶ido aminocaproico intravenoso durante 16 horas y posteriormente pasar a terapia oral.
- Valorar cistoscopia para extracci贸n de co脿ulos y terapia espec铆fica como electrocoagulaci贸n.

En caso de cistitis cr贸nica no hemorr谩gica no hay tratamiento espec铆fico, pero para aliviar el dolor y la urgencia miccional se recomiendan instilaciones de 韶ido hialur贸nico intravesical.

En un reciente estudio comparativo entre diferentes productos que producen una restituci贸n de los glicosaminoglicanos en la cistitis intersticial con AR-GAG por instilaci贸n vesical sugiere que Cystistat[®] posee un efecto superior a los dem谩s productos y al placebo en la disminuci贸n del dolor, de las tasas de respuesta m谩s elevadas, con mejor coste-efectividad y posiblemente con mejor coste-eficacia.

La incontinencia urinaria constituye una complicaci贸n extraordinaria en pacientes sometidas a radioterapia p煤lvica; no obstante, este problema es de una gran importancia en el contexto de pacientes portadoras de tumores ginecol贸gicos.

Medidas generales como la disminuci贸n de la ingesta de l煤quidos, tener un f谩cil acceso al ba煤o y tratamientos de base de la cistitis o el espasmo vesical pueden contribuir a minimizar los efectos.

En caso de ser causado por incompetencia del esfinter, ser铆a conveniente realizar ejercicios de suelo p煤lvico.

Casos especialmente graves tendr铆an indicaci贸n para utilizar t茅cnicas quir煤rgicas de la incontinencia.

En caso de hiporreactividad del m谩sculo detrusor, el sondaje vesical permanente se vuelve obligatorio.

8. TOXICIDAD GENITAL Y SU MANEJO

La vagina presenta en las semanas iniciales de la radiación una mucositis similar a la que se observa en otras mucosas que son irradiadas y en pacientes sometidas a radioterapia vaginal posoperatoria no se observan a las dosis utilizadas mucositis graves; no obstante, conviene mantener una adecuada higiene para evitar la sobreinfección.

Se ha preconizado la utilización de ácido hialurónico tópico intravaginal como protector y cicatrizante de la mucosa vaginal.

En aquellos pacientes con abundantes secreciones por lesiones tumorales, cuando la radioterapia se utiliza con intención radical, está indicada la prescripción de antisépticos tópicos como la povidona iodata o la bencidamina como medida higiénica necesaria para el mal olor provocado por las secreciones y la sobreinfección.

La mucosa vaginal presenta en la mayor parte de las ocasiones un aspecto adelgazado y brillante con telangiectasias como lesiones crónicas secundarias a radioterapia que requiere de unos cuidados locales encaminados a disminuir el sangrado y la estenosis vaginal y facilitar las relaciones sexuales.

La estenosis vaginal secundaria a la radioterapia constituye un problema importante para las pacientes y el personal sanitario, debiendo recomendarse el uso de tampones o dilatadores de goma para evitar adherencias vaginales que impidan las relaciones sexuales o la exploración ginecológica, en pacientes que mantienen relaciones sexuales podría omitirse la utilización de los dilatadores.

La utilización de cremas tópicas como lubricantes al agua o cremas de estrógenos, estas últimas a debate, facilita la adhesión de las pacientes al uso de los dilatadores.

9. TOXICIDAD CUTÁNEA

La moderna radioterapia pélvica con el uso de fotones de alta energía produce poca toxicidad cutánea, la toxicidad aguda provoca eritema, calor y prurito, existiendo en el mercado numerosos productos tópicos para promover la hidratación y la reparación cutánea sin que existan estudios con evidencia clínica suficiente que permitan elegir una sustancia sobre otra.

En cuanto a los cuidados generales de la piel se recomienda agua templada y jabón neutro, secar la piel por empapamiento, no utilizar productos agresivos que lesionen la piel como colonias o desodorantes íntimos, utilizar ropa interior de algodón y no exponer la zona irradiada al sol.

La toxicidad crónica es excepcional y la mayoría de los casos son de fibrosis subcutánea, estando en fases experimentales estudios con pentoxifilina, vitamina E y superóxido dismutasa cobre-cinc.

En caso de úlceras crónicas, el objetivo es limpiar la herida, evitar la infección, analgesia, desbridamiento quirúrgico de la necrosis y evitar el mal olor.

BIBLIOGRAFÍA

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). Cancer: Principios y práctica de oncología. 5.^a ed. Filadelfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 2705-806.
- Flay LD, Matthews JH. The effects of radiotherapy and surgery on the sexual function of women treated for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:399-404.
- Grisby PW, Russell A, Bruner D, et al. Late injury of cancer therapy on female reproductive tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1281-99.
- Norelle LJ, Philip AMJ. Palliative care and pain management. In: Berek JS, Hacker NF (Eds.). Practical gynecologic oncology. 4th ed. Philadelphia: LWW; 2005. p. 835-62.
- Oncology Nursing Society. Latest evidence to treat mucositis. ONS News 2005;20:1-16.
- Pérez Romasanta LA, Calvo FA (Eds.). Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica. Barcelona: Masson; 2004. p. 143-68.
- Rotman M, Johnson DJ, Wasserman TH. Supportive care and quality of life in radiation oncology. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al. (Eds.). Principles and practice of radiation. 4th ed. Philadelphia: LWW; 2005. p. 2426-41.
- Wolf KJ. Prevention and treatment of vaginal stenosis resulting from pelvic radiation therapy. Community Oncol 2006;3:665-71.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

CARCINOMA DE ENDOMETRIO. MÉTODOS DE IMAGEN

C. Holguera Blázquez
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

En España los cánceres más frecuentes en la mujer son el cáncer de mama, los tumores colorrectales, el cáncer de útero, ovario y el de estómago (1). El carcinoma de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente (6,7 %) seguido de ovario (4,7 %) y de cérvix (4,5 %). Los factores de riesgo conocidos son la nuliparidad, terapia hormonal sustitutoria no combinada, hiperplasia adenomatosa, síndrome de ovarios poliquísticos, diabetes, hipertensión y obesidad. El tamoxifeno también ha demostrado que se asocia a mayor riesgo de carcinoma de endometrio. La mayoría de las pacientes son posmenopáusicas y se presentan con sangrado en un 75-90 % de los casos. Entre el 1 y el 25 % de las pacientes con sangrado posmenopáusico en función de la edad y factores de riesgo tiene carcinoma de endometrio. El pico de incidencia es en la 6.^a década, pero también ocurren hasta en un 5 % en pacientes menores de 40 años.

Alrededor del 90 % de los carcinomas de endometrio son adenocarcinomas. Otros subtipos histológicos incluyen carcinomas epidermoides, de células claras y papilares. Menos del 5 % son sarcomas. Los tumores pueden ser focales con un crecimiento polipoideo o exófítico o crecer difusamente y mostrar una invasión extensa del miometrio. Los tumores difusos pueden extenderse a través del miometrio, al cérvix y fuera del útero hacia los órganos adyacentes. Las metástasis linfáticas son a ganglios pélvicos, paraórticos e inguinales. Las metástasis a distancia asientan más a menudo en el peritoneo, pulmones, hígado y ganglios supraclaviculares.

El pronóstico depende de la invasión miometrial, extensión al cuello, de las metástasis linfáticas y del grado histológico del tumor. La incidencia de adenopatías está en íntima relación con el grado de invasión miometrial. Solo el 5 % de las pacientes con invasión miometrial superficial tendrán ganglios positivos frente al 40 % de las pacientes con invasión miometrial profunda (2). La diseminación tumoral ocurre vía extensión directa, ganglionar, siembra peritoneal transtubárica y hematogena.

Los objetivos de los métodos de imagen son la detección del tumor, estadificación y seguimiento. También se usan los distintos métodos de imagen para valorar la respuesta al tratamiento y para diferenciar recidivas de las distintas alteraciones producidas por los tratamientos recibidos.

2. ECOGRAFÍA

2.1. Introducción

La ecografía transvaginal (ETV) es una excelente técnica de imagen para el estudio de pacientes con sangrado posmenopáusico y sospecha de carcinoma de endometrio.

La mayoría de las pacientes con carcinoma debutan con sangrado, pero hay otras causas de sangrado además del cáncer y el sangrado posmenopáusico, es una patología con una alta prevalencia ya que afecta hasta al 10 % de las mujeres mayores de 50 años. Es muy importante, por tanto, contar con una técnica universalmente disponible, no invasiva y con una alta sensibilidad para la detección del cáncer.

La ETV presenta unos falsos negativos similares o ligeramente menores que la biopsia endometrial para la detección del cáncer y, aunque no se puede obtener tejido, la ecografía es muy útil porque el carcinoma casi siempre se asocia con engrosamiento y heterogenicidad endometrial. Además, el carcinoma de endometrio prácticamente se excluye si el endometrio no está engrosado (3,4).

Entre las ventajas que presenta la ecografía frente a otros test de primera línea como la biopsia endometrial es que no es invasiva, generalmente es indolora, las mediciones del espesor endometrial son reproducibles y no tiene complicaciones. Sin embargo, la biopsia endometrial en ocasiones no se puede llevar a cabo por estenosis cervical o intolerancia y en un 5-15 % de las pacientes la muestra obtenida no puede excluir con certeza la presencia de un carcinoma.

Una de las limitaciones de la ecografía para la detección del carcinoma de endometrio es que los hallazgos son inespecíficos. No siempre es posible distinguir entre un pólipos, una hiperplasia benigna y el cáncer. Además, en un 5-10 % de los casos no se puede distinguir el endometrio y esas mujeres necesitan otras pruebas diagnósticas (5).

Entre las limitaciones de la ETV para la estadificación del carcinoma de endometrio están el campo de visión pequeño (que impide valorar adecuadamente la invasión parametrial y las adenopatías), el contraste tisular subóptimo de manera que la tumoración, la comorbilidad asociada y el miometrio

adyacente pueden verse iguales y el hábito corporal, de manera que una obesidad mórbida o un cuello orientado verticalmente pueden dificultar la valoración.

La ecografía es útil para valorar los estadios I, en particular para detectar la invasión miometrial profunda. La precisión de la ecografía para diferenciar una invasión miometrial profunda (IC) de una superficial o ausente (IA o IB) varía del 69 al 93 % (6, 7).

2.2. Técnica

Para obtener un resultado óptimo, la exploración ha de realizarse con la vejiga vacía y con una sonda transvaginal con transductores de 5-10 MHz. Se deben obtener planos transversos y longitudinales, incluyendo el cuello y las porciones fúndica y ambos cuernos uterinos. Si es posible, se deben ver ambos ovarios (pueden no ser visibles en mujeres posmenopáusicas).

La medición del espesor se debe realizar en el punto de máximo espesor en el plano sagital, excluyendo el líquido endometrial que pudiera haber y el miometrio interno hipoeocoico. Si hay líquido endometrial, el grosor será el resultado de la suma de las medidas de las dos capas endometriales. Si no se puede identificar con claridad todo el endometrio o los márgenes para medir el espesor del endometrio, la ecografía no debe considerarse adecuada y debe realizarse otro tipo de prueba que valore el endometrio.

La sonohisterografía es una técnica novedosa que consiste en infundir suero salino estéril en la cavidad endometrial vía un catéter transcervical. No requiere anestesia y permite detectar lesiones focales casi con la misma sensibilidad que la histeroscopia. Si en la ecografía transvaginal se detecta una posible lesión focal, la sonohisterografía permite confirmar su naturaleza focal y definir mejor su naturaleza (8).

2.3. Patología

En una mujer con sangrado posmenopáusico se debe excluir un cáncer si el endometrio está engrosado.

Se ha determinado el espesor mínimo que hemos de considerar sospechoso para excluir de manera razonable la presencia de cáncer. La ecografía mostró en un metanálisis de 85 estudios que incluyen 5.892 mujeres una sensibilidad del 96 % y una especificidad del 61 % para la detección del carcinoma de endometrio en pacientes posmenopáusicas con sangrado y usando como umbral un espesor endometrial de 5 mm (3). Si se usa como límite un espesor de 4 mm, se aumenta de manera despreciable la sensibilidad; pero disminuye la especificidad (más falsos positivos).

Hay que tener en cuenta que, aunque en un 10 % de los casos de sangrado posmenopáusico hay un carcinoma de endometrio, en un 40 % de los casos se encuentran pólipos, hiperplasia o miomas.

Se deben estudiar los engrosamientos focales, la presencia de masas o las inhomogeneidades visibles en la ecografía transvaginal.

El engrosamiento endometrial puede ser homogéneo, bien definido y uniformemente ecogénico, en cuyo caso es indistinguible de los pólipos y las hiperplasias endometriales.

Si el engrosamiento tiene una ecogenicidad inhomogénea y márgenes irregulares o mal definidos, aumenta la posibilidad de un carcinoma. La presencia de quistes suele verse en la atrofia, hiperplasia y pólipos, pero estos hallazgos se solapan con los del carcinoma donde también pueden verse. Si hay una obstrucción del canal endometrial, se puede ver hidro o hematometra.

Si los hallazgos no permiten excluir un carcinoma, se debe realizar una biopsia endometrial por aspiración (cánula Pipelle o similares) o bien histeroscopia y biopsia dirigida. Ambas se pueden realizar de manera ambulatoria en consulta.

3. TC

La TC incluso con técnica helicoidal con múltiples detectores tiene muchas dificultades por su pobre resolución tisular para valorar la invasión miometrial y la extensión a cuello. En un reciente artículo (9), realizado con una TC helicoidal, la sensibilidad y especificidad para la invasión miometrial profunda (estadio IC) fue del 83 y 42 %, respectivamente y para determinar la invasión cervical (estadio II) la sensibilidad fue del 25 % y la especificidad del 70 %.

La TC puede tener cierta utilidad en estadios muy avanzados. Demuestra la invasión de la pared pélvica, invasión parametrial, ganglios linfáticos aumentados de tamaño (mayores de 10 mm) y metástasis hepáticas y pulmonares. Sin embargo, las sensibilidades son pobres siendo del 50, 60 y 57 % para la detección de adenopatías, invasión de anejos y citología peritoneal positiva respectivamente (10).

4. RM

4.1. Introducción

La resonancia magnética (RM) es una herramienta de trabajo muy útil en la patología de la pelvis femenina. La RM permite valorar de manera no invasiva la patología benigna y maligna del útero. En la mayoría de los casos se muestra superior al examen clínico, a la ecografía y a la TC dada la capacidad multiplanar y la discriminación tisular por su diferente intensidad de señal.

Los continuos avances en la RM de la pelvis que incluyen nuevas secuencias y antenas, el uso de diferentes medios de contraste (gadolinio, contrastes ferromagnéticos) y la mayor experiencia de los radiólogos trabajando en coordinación con el resto de especialistas implicados en el manejo de los pacientes con carcinoma de endometrio, han desarrollado las posibilidades de la RM como un método eficaz para el diagnóstico con un importante impacto en el coste-eficacia y las alternativas terapéuticas.

4.2. Técnicas, secuencias y planos

4.2.1. Secuencias y planos

Si bien, y en función de los equipos y disponibilidad de bobinas, se puede realizar el estudio con la bobina de cuerpo, la utilización de antenas específicas permite aumentar de manera muy significativa la señal y disminuir el FOV (*field of view* o campo de exploración) hasta 16 cm y el espesor de corte hasta 3-4 mm para obtener la mayor resolución posible. Estas antenas multicanal mejoran de manera muy significativa la señal de la imagen.

Un protocolo estándar para el útero debe incluir cortes desde los hilios renales hasta la síntesis del pubis para descartar adenopatías. Hoy en día con antenas con amplio FOV se pueden realizar cortes desde los diafragmas sin necesidad de resituar la antena. Además, debe de incluir secuencias potenciadas en T2 en los planos sagital y axial de pelvis, así como oblicuos axiales perpendiculares al plano sagital del útero precontraste y secuencias T1 rápidas 2D o 3D tras la administración de contraste intravenoso.

4.2.2. Contraste

Los estudios dinámicos con gadolinio con secuencias eco de gradiente potenciadas en T1 han demostrado su superioridad a la hora de definir la invasión miometrial frente a las secuencias potenciadas en T2 y en T1 con contraste con precisiones del 85, 58 y 68 % respectivamente, y, por tanto, deben realizarse siempre que se sospeche un carcinoma de endometrio. La importancia del gadolinio viene dada porque en pacientes donde la división zonal del miometrio es más difícil de visualizar (pacientes posmenopáusicas con mayor incidencia por otra parte de carcinoma), la no visualización de la zona de unión no interfiere a la hora de delimitar el grado de invasión miometrial.

Por otra parte los contrastes basados en gadolinio han demostrado una gran seguridad y tolerancia. Recientemente, sin embargo, la aparición de un grupo de pacientes que han desarrollado una enfermedad denominada *fibrosis sistémica nefrogénica* obliga a descartar previamente la existencia de insuficiencia renal (11). Es este el único caso en el que se debe valorar en su caso el riesgo-beneficio a la hora de suministrar contraste intravenoso.

La administración de contrastes basados en nanopartículas de hierro (USPIO) es una herramienta novedosa en investigación con ensayos en fase III en la actualidad que permite detectar de manera no invasiva las metástasis linfáticas en ganglios no aumentados de tamaño, lo que permitiría aumentar la sensibilidad y la especificidad para la detección de las micrometástasis (12).

4.2.3. Supresión de artefactos

Las pacientes deben acudir en ayunas de 4 a 6 horas. Se deben minimizar los artefactos por movimiento al mínimo, utilizando compensación respiratoria y compensaciones de flujo para suprimir los artefactos de pulsación. También es útil una banda que apriete el hemiabdomen inferior, limitando los movimientos de las partes blandas de la pelvis. Otras alternativas para reducir los movimientos peristálticos son suministrar glucagón o buscapina, salvo que haya contraindicación médica.

4.3. Anatomía por RM

El útero es un órgano que se sitúa anterior al recto y posterior a la vagina. Se divide en fundus, cuerpo y cérvix y mide de 7-9 cm de longitud.

En las secuencias potenciadas en T2 se distinguen 4 zonas bien diferenciadas en mujeres en edad reproductiva. De dentro a afuera son el endometrio, la zona de unión, la zona intermedia gruesa y una zona subserosa fina miometrial (Fig. 1).

El endometrio es homogéneamente hiperintenso en T2. El líquido en la cavidad endometrial se ve aún más hiperintenso, que el propio endometrio. El grosor del endometrio varía durante el ciclo menstrual. Es más fino durante la menstruación y aumenta de espesor progresivamente durante la fase proliferativa. El grosor máximo se alcanza en la fase secretora (hasta 14 mm). En mujeres que toman anovulatorios, el endometrio es fino (1-3 mm). En las posmenopáusicas, debido a la falta de estímulos hormonales, el endometrio es atrófico con una media de 2-3 mm.

La zona de unión es la zona interna, basal o subendometrial del miometrio y se ve en RM como una región hipointensa. Tiene menor contenido en agua y una mayor celularidad del músculo liso que la zona intermedia, lo que da lugar a que se vea más hipointensa y claramente definida respecto a la zona intermedia. La zona de unión mide un máximo de 12 mm con una media de 5 mm. La interfase con el endometrio es nítida. No tanto así con la zona intermedia. En mujeres posmenopáusicas la zona de unión está ausente o es incompleta.

Tras administrar gadolinio, el miometrio muestra un realce precoz e intenso mientras que el endometrio se realza más progresiva y moderadamente. La zona de unión muestra solo un débil realce.

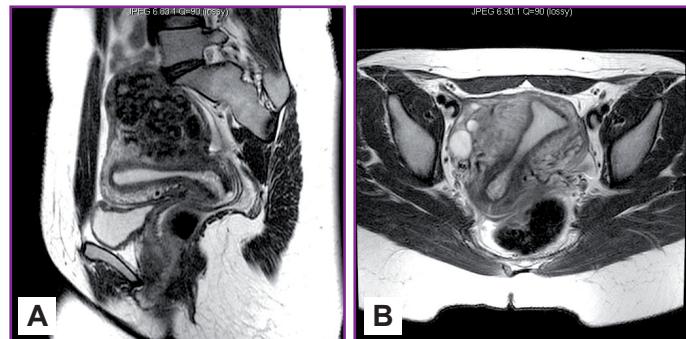


Figura 1. Anatomía normal. Imágenes sagital (A) y axial (B) T2. Se distinguen el endometrio hiperintenso, el miometrio basal o zona de unión hipointensa, la zona intermedia de intensidad intermedia y la subserosa hipointensa.

4.4. Carcinoma de endometrio

Actualmente, la RM es el método de imagen más preciso en la estadificación de carcinoma de endometrio ya que no solo determina la invasión miometrial, sino que además muestra la extensión extraterina y la afectación linfática.

En general, los carcinomas de endometrio se presentan como un engrosamiento de la línea endometrial mayor de 5 mm en pacientes posmenopáusicas. La mayoría de los cánceres de endometrio muestran una señal disminuida respecto al endometrio normal. Estos hallazgos no son específicos del carcinoma de endometrio, sino que pueden verse en pólipos endometriales, hiperplasia adenomatosa y coágulos (Fig. 2). El carcinoma de endometrio que infiltra el miometrio suele verse como áreas de aumento de señal en la zona de unión o en el miometrio externo.

Hay una serie de condiciones que pueden dificultar la valoración de los carcinomas de endometrio con la RM como son (a) la ausencia de la diferenciación o mala diferenciación zonal miometrial; (b) una interfase endometrio-miometrial mal definida, independientemente de las secuencias; (c) presencia de

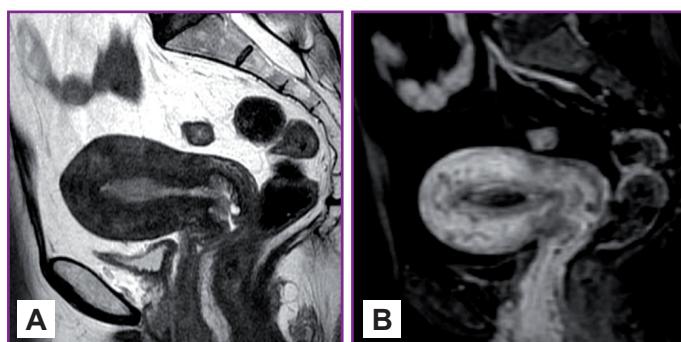


Figura 2. Pólipo endometrial. A y B. Imágenes sagitales en T2 (A) y T1 con supresión grasa poscontraste (B). Lesión endometrial con interfase nítida endometrio-miometrio.

zona de unión capta antes que el resto el miometrio. La interrupción de la captación en un foco permite evidenciar la invasión miometrial. En la fase de equilibrio (2-3 minutos) se valora con mayor precisión la invasión profunda (13) y en la fase tardía (4-5 minutos) la afectación del estroma cervical (14).

4.4.1. Estadificación con RM

La estadificación con RM sigue la quirúrgica FIGO en cuanto a afectación miometrial, extrauterina y afectación de ganglios linfáticos. En 2009 se ha producido una modificación de la clasificación: los estadios previos IA y IB se han agrupado en IA, lo que implica ausencia de invasión o invasión miometrial menor del 50 %. El estadio IB indica una invasión miometrial igual o mayor al 50 %; la infiltración glandular endocervical ya no se considera estadio II, sino I; la invasión parametrial en la nueva clasificación se considera estadio IIIB (antes no se contemplaba) y, por último, se consideran por separado las metástasis ganglionares pélvicas (IIIC1) y las paraórticas (IIIC2). Una estadificación adecuada es imprescindible para establecer un tratamiento adecuado y fijar un pronóstico. En concreto, el grado de infiltración miometrial se correlaciona con la posibilidad de metástasis ganglionares y diseminación extrauterina. Específicamente, en mujeres con tumores confinados al cuerpo (estadio I) y con invasión miometrial superficial tienen una prevalencia de adenopatías paraórticas del 3 %, mientras que las pacientes con estadio I e invasión miometrial profunda tienen una prevalencia del 46 % (15).

En un metanálisis (16), la probabilidad de invasión miometrial en pacientes con grados 1, 2 y 3 es del 13, 35 y 54 %, respectivamente. Las posibilidades de invasión postest (tras realizar la RM con contraste), si los hallazgos en la RM eran positivos, aumentaban al 60, 84 y 92 %, respectivamente, y si eran negativos, bajaban al 1, 5 y 10 %. Esto quiere decir que en pacientes con tumores de grado 1 o 2, si la RM con contraste excluye la invasión miometrial, esta se puede excluir con un alto grado de certeza y puede modificar la técnica quirúrgica y el tratamiento posterior.

La exactitud de la estadificación en el estadio I es del 74 al 95 %. La infraestadificación se debe básicamente a la microinvasión. En un estudio reciente, la RM mostró una sensibilidad y especificidad de 87 y 91 % para la invasión miometrial, 80 y 96 % de sensibilidad y especificidad para la invasión cervical y del 50 y 95 % para valoración de ganglios linfáticos (13).

Estadio I

El carcinoma está confinado al útero. Se subdivide en función del grado de invasión.

Estadio IA

El tumor está confinado al endometrio (Fig. 3) o invade menos del 50 % del miometrio. Se visualiza como ligeramente hipointenso respecto al endometrio normal aunque en ocasiones solo se ve mediante signos indirectos como una lobulación o aumento del espesor. Tras administrar contraste, suele captar como mayor o menor intensidad que el endometrio normal, lo que sirve para distinguirlo.

Para valorar la invasión miometrial en RM el signo más importante es la interrupción de la zona de unión. Este signo se ve como una interfase irregular tumor-miometrio y/o una señal patológica que

miomas uterinos que distorsionen la cavidad endometrial; (d) anomalías congénitas; (e) un útero pequeño; (f) una zona de unión irregular y engrosada en adenomiosis o (g) un adelgazamiento miometrial por la presencia de un gran tumor polipoideo o una obstrucción del canal endometrial.

Además de cortes de alta resolución sagitales y axiales potenciados en T2, un protocolo óptimo requiere el uso de secuencias dinámicas posgadolino. Se usan secuencias preferentemente 3D T1 con saturación grasa, sagitales y perpendiculares al cuerpo del útero. En la fase de realce precoz (0-1 minuto) la zona subendometrial o

se introduce en el miometrio (Fig. 4). Las secuencias dinámicas con gadolinio son más fidedignas que las secuencias potenciadas en T2 a la hora de diferenciar estadio IA frente a la invasión profunda (IB). El *gold standard* es la anatomía patológica que no siempre es completamente fiable. En un estudio hubo casos en los que las diferencias entre la AP y la RM mostraron acuerdo posteriormente tras una nueva revisión de la anatomía (17).

Estadio IB

Se caracteriza por la invasión igual o mayor al 50 % del espesor del miometrio. Se debe ver al menos una fina lámina de miometrio externo intacto. En T2 se ve hiposeñal del tumor en la zona profunda del miometrio. En secuencias potenciadas en T1 tras Gd se ve en general como hipointenso respecto al miometrio hiperceptante (Fig. 5).

En pacientes con adenomiosis puede ser difícil valorar la infiltración miometrial ya que la interfase endometrio-miometrio es irregular en este tipo de pacientes y no se debe considerar en ausencia de otros signos que una interfase interrumpida es síntoma de invasión miometrial.

Estadio II

El tumor invade el estroma cervical, pero está limitado al útero. La invasión cervical se establece mejor tras administrar CIV ya que permite diferenciar tumor viable, hemorragia o detritus.

La infiltración glandular endocervical ya no se considera estadio II, sino I.

Estadio III

El estadio III implica extensión local y/o regional extrauterina sin afectación del recto ni de la vejiga. En el estadio IIIA el tumor afecta a la serosa y/o anejos y/o peritoneo. En estos casos el útero muestra un contorno irregular, interrumpido o ambos. La afectación de los ovarios puede ser metastásica o por extensión directa. En el estadio IIIB hay invasión de la vagina que se ve como una pérdida segmentaria de la hiposeñal normal de la muscular de la misma o bien extensión al parametrio. Las adenopatías regionales (estadio IIIC) se diagnostican cuando el eje corto mide más de 1 cm. La afectación de ganglios pélvicos o paraórticos tiene diferente valor pronóstico y se subclasifican como IIIC1 o IIIC2, respectivamente. Sin embargo, desafortunadamente a día de hoy no podemos diferenciar los ganglios hiperplásicos de los metastásicos en base a su señal (Fig. 6).

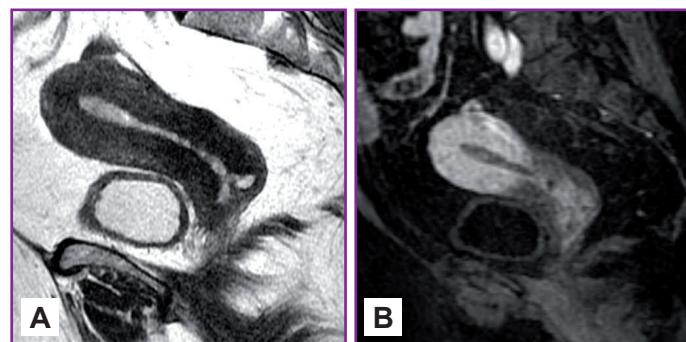


Figura 3. Carcinoma de endometrio estadio IA. Imágenes sagitales en T2 (A) y T1 con supresión grasa poscontraste (B). Masa endometrial con realce subendometrial no interrumpido, lo que excluye la invasión miometrial.

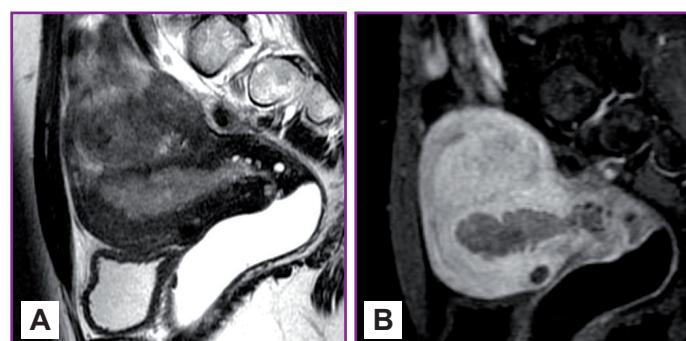


Figura 4. Carcinoma de endometrio estadio IB. Imágenes sagitales en T2 (A) y T1 con supresión grasa poscontraste (B). Masa endometrial hiperintensa respecto al miometrio que se extiende desde el fundus hasta el orificio cervical interno. Hay una pérdida de definición de la zona de unión con invasión superficial del miometrio. Incidentalmente se ve un gran mioma dorsal.

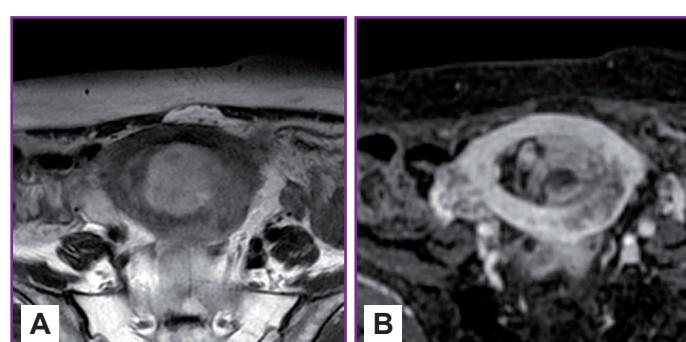


Figura 5. Carcinoma de endometrio estadio IC. Imágenes axiales en T2 (A) y T1 con supresión grasa poscontraste (B). Lesión que interrumpe la línea hipointensa subendometrial en la imagen potenciada en T2 (A). Tras la administración se aprecia una invasión miometrial superior al 50 % sin alcanzar la superficie serosa (B).

En la Figura 6 se ilustra la invasión parametrial. La invasión parametrial se define como la extensión del tumor más allá de la fascia parametrial, que es la capa de tejido conjuntivo que rodea al miometrio. La invasión parametrial se considera una indicación para la extirpación radical de la matriz.

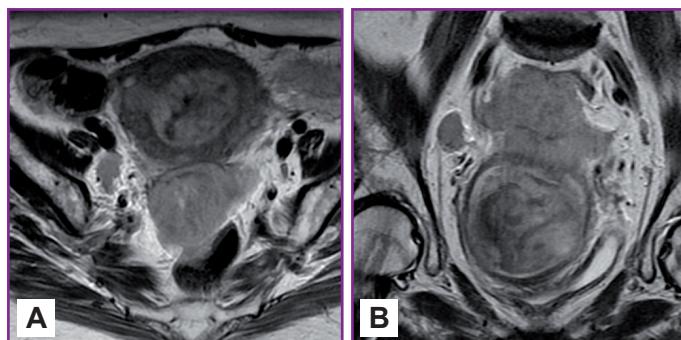


Figura 6. Carcinoma de endometrio estadio III. Imágenes axiales (A) y coronales (B) potenciadas en T2. Gran masa endometrial con presencia de adenopatía aumentada de tamaño y de contorno irregular en cadera iliaca externa derecha.

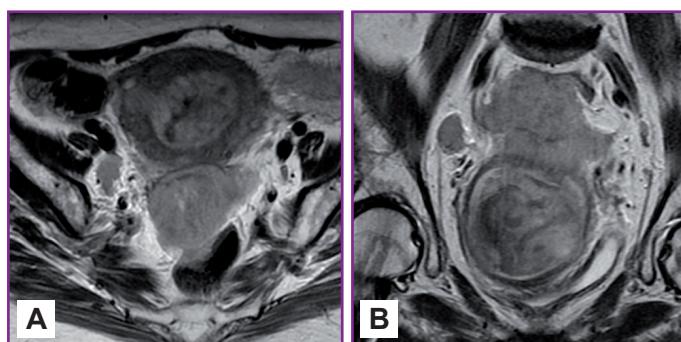


Figura 7. Carcinoma de endometrio estadio IV. Imágenes sagital (A) y coronal (B) T2. Masa endometrial que penetra la serosa infiltrando asas adyacentes. Dilatación de asas de intestino delgado por cuadro obstructivo secundario a la carcinomatosis peritoneal presente.

la fecha era el tamaño. El umbral para considerarlos patológicos es de 10 mm con una sensibilidad baja de 45-60 % debido a la imposibilidad de detectar micrometástasis en ganglios de tamaño normal y una especificidad del 90-95 %.

En la actualidad hay trabajos de investigación que están validando la eficacia de los contrastes basados en nanopartículas de hierro para la detección de metástasis en ganglios de tamaño normal. Se basan en que el sistema linfático normal, que consta de sistema reticuloendotelial, capta este contraste de manera homogénea. Si hay un foco metastásico, aunque sea milimétrico, lo capta al estar sustituido el tejido normal por tumor. Con esta técnica se pueden detectar metástasis de hasta 2 mm de diámetro, aumentando la sensibilidad y la especificidad (los ganglios mayores de 1 cm no tumorales que hasta ahora y con el único criterio del tamaño se consideraban patológicos captarían el contraste y se les consideraría falsos positivos). En el estudio de Rockall y cols. (11) se aumentaba la sensibilidad del 29 al 93 %, usando los criterios de las nanopartículas de hierro.

4.4.2. Carcinoma recidivante

Las recidivas en el carcinoma de endometrio suelen ocurrir en el manguito vaginal o en las paredes pélvicas. Es muy importante una caracterización precoz y precisa de la extensión de la recidiva para implantar un tratamiento adecuado. Tanto la TC como la RM permiten mostrar la localización y extensión de la recidiva (Fig. 8).

En RM las recidivas son, generalmente, hiperintensas en T2. Las recidivas se distinguen de la fibrosis posradioterapia de larga evolución (> 1 año) ya que esta es típicamente hipointensa en T2. Sin embargo, distinguir recidivas de cambios posradioterapia tempranos (tejido de granulación y cambios inflamatorios) es a menudo imposible.

Estadio IV

En el estadio IVA el tumor invade recto y/o vejiga o ambos. La vejiga o recto se consideran infiltrados cuando la muscular muestra una pérdida de la hipointensidad normal de señal en las secuencias potenciadas en T2. El estadio IVB son las metástasis a distancia e incluye las metástasis abdominales y adenopatías inguinales. Las manifestaciones en la pelvis son la ascitis y los implantes peritoneales que se ven muy bien en secuencias potenciadas en T1 con supresión grasa (Fig. 7).

Evaluación de los ganglios linfáticos

La extensión a los ganglios linfáticos es fundamentalmente a los pélvicos y posteriormente paraórticos. Más raramente inguinales. Refleja en gran medida la localización del carcinoma. Los que afectan al tercio medio e inferior del cuerpo suelen drenar lateralmente hacia el parámetrio, paracervical y ganglios obturadores. El tercio superior del cuerpo y el fundus drenan a ganglios ilíacos comunes y paraórticos. Los ganglios inguinales pueden afectarse por extensión a través de los ligamentos redondos. La intensidad de señal no sirve para diferenciar ganglios benignos (hiperplásicos) y malignos. Por tanto, el único criterio que se tenía hasta

4.5. Nuevas técnicas en RM

La difusión es una propiedad de los tejidos basada en el movimiento browniano de las moléculas que permite realizar una valoración cuantitativa y cualitativa de la misma. Da lugar a un contraste tisular diferente a los habituales T1 y T2. Los tumores malignos generalmente exhiben mayor señal (Fig. 9). Permite distinguir con mayor facilidad ganglios linfáticos debido al alto contraste existente, aunque su significado es aún incierto.

Actualmente se pueden realizar secuencias volumétricas 3D que, transferidas a consolas de trabajo, permiten a los radioterapeutas una mejor planificación de los campos de irradiación (Fig. 10).

5. CONCLUSIONES

En resumen, los distintos métodos de imagen permiten:

1. Una mejor estadificación del carcinoma de endometrio.
2. Guiar las diferentes actitudes terapéuticas y seguimiento.
3. Ayudar a mejorar la supervivencia de las pacientes.

La RM usando protocolos optimizados sustituye en la actualidad los métodos FIGO tradicionales usados en la estadificación a través de una técnica que valora prácticamente la totalidad de los parámetros incluyendo: la invasión miometrial (presente o no y su profundidad), la extensión extrauterina y la presencia de ganglios linfáticos afectos (con las limitaciones anteriormente expuestas). Permite diferenciar las recurrencias de la fibrosis posradioterapia.

La TC es útil únicamente en estadios avanzados al valorar evolutivamente la presencia de adenopatías o metástasis a distancia (pulmonares, hepáticas...).

Las técnicas de imagen moleculares o metabólicas con difusión (18), TEP o USPIO pueden abrir posibilidades en el futuro a una mejor estadificación.

Una vez analizadas todas las ventajas reales de estas técnicas y en concreto de la RM, cabría analizar cuál es la verdadera repercusión de nuestros informes e imágenes obtenidas. Desde el punto de vista

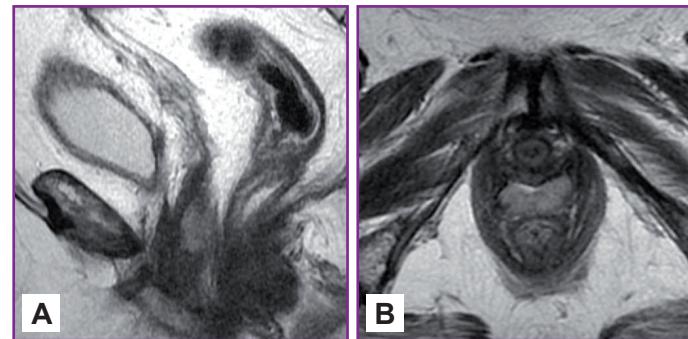


Figura 8. Recidiva vaginal. Imágenes sagital (A) y axial (B) T2. Masa de intensidad de señal intermedia que interrumpe la señal hipointensa normal de la pared posterior de la vagina.

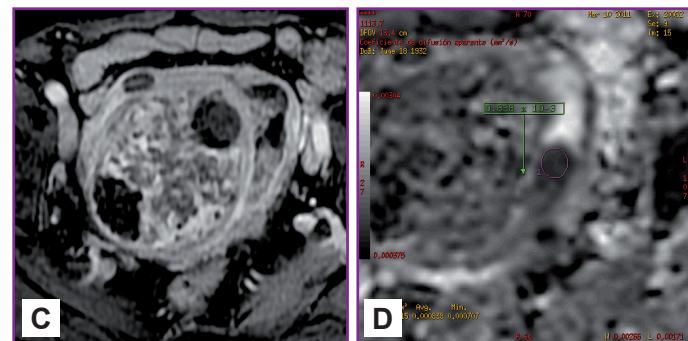
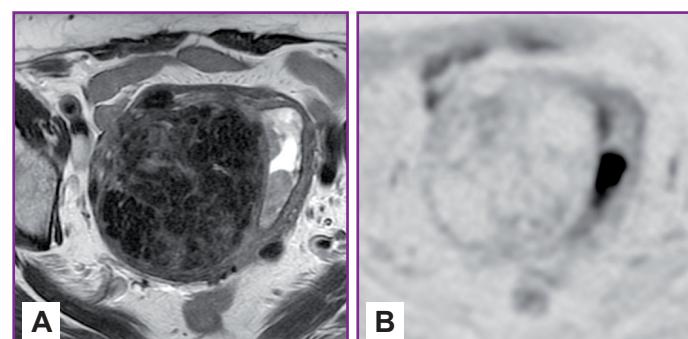


Figura 9. Carcinoma de endometrio. Difusión. Imágenes axiales en T2 (A), difusión (B), T1 con supresión grasa postcontraste (C) y ADC; coeficiente de difusión aparente (D). Masa endometrial heterogénea que restringe en las secuencias de difusión. Valor de ADC: $0,838 \times 10^{-3}$. Gran mioma en canto uterino derecho.

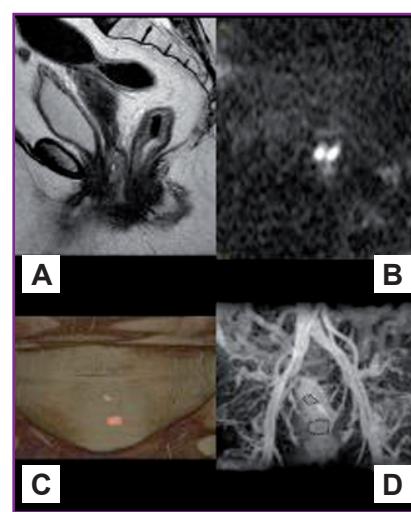


Figura 10. Composición de imágenes anatómicas potenciadas en T2 (A), axial difusión (B), reconstrucción tridimensional con masas coloreadas y visualizadas por transparencia y coronal tridimensional vascular.

práctico, un estudio de calidad con planos anatómicos claros permite al cirujano abordar la patología con mayor seguridad sabiendo de antemano los hallazgos que se va a encontrar, siendo esta una ventaja añadida a las anteriormente expuestas.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Abente G, Pollán M, Aragón N, et al. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Madrid: Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; 2003.
2. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63(6):825-32.
3. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280(17):1510-7.
4. Gull B, Karlsson B, Milsom I, et al. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):401-8.
5. Davidson KG, Dubinsky TJ. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin North Am* 2003;41(4):769-80.
6. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Radiology* 1999;212(3):711-8.
7. Kim SH, Kim HD, Song YS, et al. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: Comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19(5):766-72.
8. Bree RL, Bowerman RA, Bohm-Velez M, et al. US evaluation of the uterus in patients with postmenopausal bleeding: A positive effect on diagnostic decision making. *Radiology* 2000;216(1):260-4.
9. Hardesty LA, Sunkin JH, Hakim C, et al. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(3):603-6.
10. Zerde MJ, Bristow R, Grumbine FC, et al. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78(1):67-70.
11. Chewning RH, Murphy KJ. Gadolinium-based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis in patients with renal insufficiency. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(3):331-3.
12. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2813-21.
13. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: Role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231(2):372-8.
14. Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin North Am* 2002;40:563-76.
15. Piver MS, Lele SB, Barlow JJ, et al. Para-aortic lymph node evaluation in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982;59(1):97-100.
16. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, et al. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: Clinical utility of contrast-enhanced MR imaging—a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 2000;216(2):444-9.
17. Scrott LM, McCarthy SM, Flynn SD, et al. Clinical stage I endometrial carcinoma: Pitfalls in preoperative assessment with MR imaging. Work in progress. *Radiology* 1995;194:567-72.
18. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, et al. Myometrial invasion in endometrial cancer: Diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. *Radiology* 2010;20:754-62.

ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

J. Pérez-Regadera Gómez¹, N. Bascón Santaló², E. González Patiño³

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

³Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio afecta a una población de enfermas con edad avanzada; estando la edad de presentación más frecuente entre la 6.^a, 7.^a y 8.^a década de la vida. Tres de cada cuatro enfermas son posmenopáusicas; representando las menores de 40 años solo el 5 % de todas ellas. El síntoma más frecuente de la enfermedad es el sangrado vaginal posmenopáusico, lo que hace que las enfermas consulten de forma precoz con su médico y es por eso que el cáncer de endometrio se diagnostica en estadios iniciales de la enfermedad.

En EE. UU. se estima que cada año mueren por cáncer de endometrio 6.000 mujeres (1). Según datos del Annual Report (2) de 1998, la distribución por estadios, al diagnóstico, fue del 72,8 % en estadio I, 11 % en estadio II, 13 % en estadio III y 3,2 % en estadio IV. En el Annual Report de 2006 los datos siguen estables demostrándose que los estadios III-IV (FIGO, 1988) únicamente representan el 16,7 % (3).

La estadificación actual del cáncer de endometrio es eminentemente quirúrgica (FIGO, 2008 y 1988), a diferencia de la clasificación de la FIGO de 1971 que era eminentemente clínica. El empleo de la clasificación de la FIGO de 1988 ha conseguido establecer de forma más precisa el pronóstico de las enfermas con cáncer de endometrio, las enfermas con estadios iniciales de la enfermedad y factores de bajo riesgo de recaída tienen un pronóstico excelente a diferencia de las enfermas con estadios avanzados y con factores de alto riesgo.

El desafío actual en el manejo de las enfermas con cáncer de endometrio es, en las enfermas con estadios iniciales y factores de bajo riesgo de recaída, disminuir la morbilidad del tratamiento adyuvante sin comprometer el control de la enfermedad y en las enfermas con estadios avanzados y factores de alto riesgo conseguir mejorar las tasas de control locorregional y a distancia. Es necesario, por tanto, adecuar el tratamiento adyuvante (radioterapia y/o quimioterapia y/o hormonoterapia) con las herramientas que nos proporciona, por un lado, la estadificación de la FIGO de 1988, 2008 y, por otro, la abundante información científica disponible, bien en forma de estudios retrospectivos, estudios prospectivos y ensayos fase II y III.

2. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Las enfermas no subsidiarias de cirugía bien por criterios de inoperabilidad general o por presentar enfermedad avanzada clínicamente con criterios de irresecabilidad, se clasificarán con arreglo a la clasificación de la FIGO de 1971. Además, desde nuestro punto de vista, sería conveniente añadir a esta clasificación los hallazgos del estudio de extensión realizado con RM, TC o PET-TC a fin de caracterizar mejor el pronóstico de estas pacientes.

Para poder clasificar a las enfermas con arreglo a la clasificación de la FIGO de 1988, se debe realizar cirugía extendida (histerectomía, doble anexectomía, lavado peritoneal para estudio citológico y muestreo ganglionar pélvico ± paraórtico). Evidentemente, existe una gran controversia sobre la necesidad de realizar muestreo ganglionar en enfermas con bajo riesgo de afectación ganglionar, ya que el procedimiento no está exento de complicaciones. Probablemente la cirugía extendida, es decir con muestreo ganglionar, será útil:

1. En enfermas en las que en la exploración clínica inicial se sospeche infiltración del cérvix.
2. Si en la biopsia previa a la cirugía se encuentra un grado histológico G3 o un tipo histológico desfavorable (seroso o de células claras).
3. También se beneficiarán del muestreo ganglionar aquellas enfermas en las que en la RM/TC presenten ganglios sospechosos y/o sospecha de afectación extrauterina y/o infiltración profunda miometrial y/o afectación cervical, y/o el marcador Ca 125 esté elevado.
4. Cuando en la biopsia intraoperatoria, la infiltración miometrial sea > 50 %.

Sin embargo, creemos que se puede evitar la realización de muestreo ganglionar en pacientes con adenocarcinoma de endometrio G1-G2 sin infiltración miometrial o con menos del 50 % de infiltración miometrial; estas enfermas, por tanto, serían manejadas con cirugía limitada (histerectomía, doble anexectomía y lavado peritoneal para estudio citológico).

En cuanto a las diferencias entre la clasificación de la FIGO de 1988 y de 2008 son las siguientes:

1. Las nomenclaturas pT2a y pT2b desaparecen, las enfermas con infiltración glandular del cérvix se clasificarán dentro del estadio I y las pacientes con infiltración de la pared se clasificarán como pT2.

2. El resultado de la citología peritoneal no cambia la estadificación, pero si está realizada debe ser recogida. Las enfermas clasificadas como pT3a (IIIA), definidas solo por la presencia de citología peritoneal positiva desaparecen.
3. Por último, la nueva clasificación nos recuerda que, en cuanto al grado histológico, las pacientes con tumores serosos o de célula clara, deben ser clasificadas como G3; que el grado histológico de los tumores con componentes glandulares y escamosos deben ser clasificados de acuerdo al grado del componente glandular y que los estudios clínico-patológicos e inmunohistoquímicos disponibles nos deben hacer clasificar a los tumores mesodérmicos mixtos como tumores epiteliales G3.
4. El estadio IIIC ahora se subdivide en IIIC1 si solo existen ganglios pélvicos patológicos y en estadio IIIC2 cuando existen ganglios paraórticos positivos.

Desde nuestro punto de vista es útil recordar las enseñanzas que nos proporcionaron los dos estudios prospectivos del GOG, que sirvieron para adoptar la nueva clasificación de la FIGO de 1988, el GOG Pilot Study 1 (3) y el GOG#33 (4), que incluyeron enfermas en estadios I, habiéndose excluido por legrado fraccionado las enfermas con estadio II oculto. El primero fue exploratorio sobre la estadificación quirúrgica y el segundo fue confirmatorio de los resultados obtenidos por el primero. Por su interés vamos a describir algunos aspectos relevantes de ambos estudios.

Estudio GOG Pilot Study (Boronow [4])

Se incluyeron pacientes con histologías endometrioides o adenoescamosas y sus resultados fueron los siguientes:

1. Globalmente solo el 10,4 % de los casos presentó afectación ganglionar (2,2 % en G1, 11,4 % en G2 y 26,8 % en G3).
2. Las complicaciones (linfoceles, sangrado, etc.) del procedimiento se produjeron en el 19,4 % de las pacientes. En 1997, Boronow, en un artículo en el que comentaba las complicaciones y la baja rentabilidad del procedimiento en enfermas con bajo grado, sin invasión miometrial o con invasión superficial del miometrio, decía lo siguiente: "This reality should dampen the enthusiasm for the exercise of "sampling" clinically negative nodes. Little is likely be learned, and much damage may be done!".

En la Tabla 1, se detallan los resultados de la afectación ganglionar (pélvica y/o paraórtica) en función de la infiltración miometrial y el grado histológico; además, se detalla el n.º de pacientes con ganglios positivos sobre el total de pacientes en cada grupo (Boronow, GOG Pilot Study [4]).

Tabla 1. Resultados de la afectación ganglionar en función de la infiltración miometrial y el grado histológico en el estudio de Boronow (4) (GOG Pilot Study)

INFILTRACIÓN	N+ PÉLVICO	N+ PARAÓRTICO
<i>Limitado al endometrio, sin infiltración miometrial</i>		
EG1	0/54 (0 %)	0/43 (0 %)
EG2	0/26 (0 %)	0/15 (0 %)
EG3	0/70 (0 %)	0/6 (0 %)
<i>Con infiltración miometrial (por tercios)</i>		
1/3G1	0/24 (0 %)	0/16 (0 %)
1/3G2	1/37 (2,7 %)	0/23 (0 %)
1/3G3	3/12 (25 %)	4/09 (44,4 %)
2/3G1	0/3 (0 %)	0/2 (0 %)
2/3G2	2/6 (33 %)	1/4 (25 %)
2/3G3	1/4 (25 %)	0/2 (0 %)
3/3G1	1/4 (25 %)	0/3 (0 %)
3/3G2	1/5 (20 %)	1/5 (20 %)
3/3G3	5/12 (41,7 %)	3/10 (30 %)

Enseñanza del GOG Pilot Study

La afectación de ganglios pélvicos y/o paraórticos depende de la infiltración del miometrio y del grado histológico.

GOG (#33, Creasman)

Las características más relevantes del segundo estudio del GOG (#33, Creasman) fueron las siguientes:

- 1.180 casos, participaron 43 instituciones, periodo de reclutamiento de las pacientes 6 años (1977-83), número de cirujanos desconocido (posiblemente más de 50).
- 27,4 casos por institución / 4,57 casos por institución y año.
- El análisis se hace sobre 621 enfermas que se operaron de forma correcta con cáncer de endometrio estadio I clínico, con especial cuidado también de excluir los II ocultos. Se realizó citología de lavado peritoneal y linfadenectomía pélvica y paraórtica.

Los resultados más relevantes de este estudio fueron los siguientes:

- Se observaron ganglios + solo en el 9 % de los casos.
- Cuando los ganglios pélvicos fueron negativos, solo el 2 % de los ganglios paraórticos fueron pN+; sin embargo, cuando los ganglios pélvicos fueron pN+ los ganglios paraórticos fueron también + en 22/36 pacientes (61 %).
- Menos del 10 % de las pacientes con metástasis presentaban aumento grosero de los ganglios. En muchos casos, además, este aumento de tamaño solo puede ser apreciado después de haber abierto el retroperitoneo y realizada la linfadenectomía.
- La presencia de infiltración linfovascular se asoció con un 27 % de pN+ pélvicos y un 19 % de pN+ paraórticos; sin embargo, en ausencia de infiltración linfovascular, solo se observaron un 7 y 3 %, respectivamente.

En la Tabla 2, se resume la afectación ganglionar del GOG n.º 33 (Creasman, 1987) (5).

Tabla 2. Resumen de la afectación ganglionar en función de infiltración miometrial (por tercios) y grado histológico GOG#33

	< 1/3	TERCIO MEDIO	> 2/3
G1	3 %	0 %	11 %
G2	5 %	9 %	19 %
G3	9 %	4 %	34 %

Enseñanza del GOG#33

Se confirman los resultados del primer estudio y, además, se demuestra que cuando los ganglios pélvicos están infiltrados, los ganglios paraórticos también lo están en el 61 % de los casos y que la permeación linfovascular se asocia a una mayor probabilidad de afectación ganglionar.

3. ¿TIENE VALOR TERAPÉUTICO LA LINFADENECTOMÍA?

La respuesta es no. El beneficio terapéutico de la disección ganglionar ha sido testado en 2 estudios randomizados (7,8), y en ninguno de ellos se demostró beneficio en términos de supervivencia global (SG) o libre de enfermedad (SLE).

En el estudio de Panici (8) (514 pacientes, estadio I), las enfermas fueron randomizadas a linfadenectomía sistemática vs. no linfadenectomía, observándose los siguientes hallazgos:

1. Las pacientes con linfadenectomía tenían un 13 % de afectación ganglionar vs. el 3 % en el grupo control ($p < 0,001$).
2. Las complicaciones posoperatorias agudas y tardías fueron 2,4 veces más frecuentes en el grupo de linfadenectomía ($p = 0,001$).
3. La SLE y SG fueron similares, siendo en el grupo de linfadenectomía del 81 y 86 % y en el grupo control del 82 y del 90 %, respectivamente.

La Cochrane (9) realizó una revisión sistemática de la evidencia científica sobre el impacto de la linfadenectomía *vs.* no linfadenectomía, en el manejo del cáncer de endometrio y concluyó que no existe evidencia de que la linfadenectomía disminuya las muertes por cáncer de endometrio ni las recidivas, teniendo más complicaciones posoperatorias y formación de linfedemas y linfoquistes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2000;53:5-26.
2. Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. J. Epid & Biostat 1998;3(1).
3. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
4. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstetrics Gynecology 1984;60(6).
5. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. Cancer 1987;60:2035-41.
6. Boronow RC. Surgical staging of endometrial cancer: Evolution, evaluation, and responsible challenge-A personal perspective. Gynecol Oncol 1997 Aug;66(2):179-89.
7. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. Lancet 2009 Jan 10;373(9658):125-36. Erratum in: Lancet 2009 May 23;373(9677):1764.
8. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008 Dec 3;100(23):1707-16.
9. May K, Bryant A, Dickinson HO, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD007585. Review.

CÁNCER DE ENDOMETRIO. ESTADIOS INICIALES

E. González Patiño¹, H. A. González Suárez², N. Salvador Garrido³

¹Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela

²Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

³Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

1. INTRODUCCIÓN

Aproximadamente, el 75 % de las pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma de endometrio tienen la enfermedad limitada al útero en el momento del diagnóstico (1). Si no existe contraindicación, la cirugía (histerectomía total, anexectomía bilateral, linfadenectomía / muestreo pélvico y paraórtica, lavado peritoneal) es el tratamiento de elección (2). La información patológica que se obtiene tras una adecuada cirugía de estadificación proporciona una base óptima para la toma de decisiones y el diseño del tratamiento adyuvante.

Sin embargo, el papel de la radioterapia adyuvante en los estadios iniciales del cáncer de endometrio no está claramente definido. El objetivo de una gran parte de los estudios más importantes realizados sobre estas pacientes es identificar el grupo o subgrupos que tienen un mayor riesgo de recaída locorregional. La supervivencia y el índice de recidivas varían en función de la profundidad de invasión del miometrio y del grado de diferenciación del tumor. El estadio es, por tanto, el factor pronóstico más importante en esta neoplasia, con una tasa de supervivencia a los 5 años de un 87 % en los estadios I y del 76 % en los estadios II.

Probablemente, un porcentaje importante de estas pacientes se curan tras el tratamiento quirúrgico, pero existen subgrupos de pacientes que presentan determinados factores de riesgo y que deben recibir tratamiento radioterápico adyuvante (Tabla 1). Este riesgo de recaída locorregional en pacientes operadas de cáncer de endometrio en estadios iniciales y que no reciben radioterapia adyuvante puede alcanzar hasta un 20 % y está influenciado por unos factores "mayores" (los ya mencionados, profundidad de invasión miometrial y grado histológico) y por otros factores "no tan menores" (presencia de invasión linfovaskular, edad ≥ 60 años, afectación del tercio inferior del útero, etc.) que deben tenerse en cuenta a la hora de la indicación del tratamiento.

Tabla 1. Cáncer de endometrio. Estadio I: grupos de riesgo de recaída

	G1	G2	G3
Estadio IA	Bajo		Bajo
Estadio IB	Bajo		Intermedio
Estadio IC	Intermedio		Alto

Para los grupos de pacientes de bajo riesgo (no tratamiento adyuvante) y para las pacientes de alto riesgo (deben recibir algún tipo de tratamiento radioterápico adyuvante) parece que existe un consenso ampliamente generalizado en cuanto a las indicaciones de tratamiento radioterápico. Sin embargo, este consenso no es tan sólido para el grupo de pacientes de riesgo intermedio (grado 1-2 con invasión miometrial > 50 % o grado 3 con invasión miometrial < 50 %).

Por otra parte, siguen siendo controvertidos tanto la técnica como los volúmenes de tratamiento radioterápico que se deben utilizar y aplicar en los estadios iniciales del cáncer de endometrio. ¿Radioterapia pélvica?, ¿braquiterapia vaginal? ¿o una combinación de ambas técnicas? (3). Durante décadas, asumiendo que la radioterapia mejora el control local en estas pacientes, aquellas con invasión miometrial inferior al 50 % y grado histológico 1-2 se trataban con braquiterapia vaginal (tratamiento del tercio superior de la vagina) y las que presentaban invasión miometrial profunda o grado histológico 3 recibían radioterapia externa pélvica (tratamiento de las cadenas ganglionares pélvicas y el tercio superior de la vagina) (4).

Los resultados de dos ensayos randomizados (PORTEC, GOG-99) junto con el uso cada vez más generalizado de la estadificación quirúrgica ganglionar, y más recientemente el estudio PORTEC-2, han puesto en cuestión la utilización de la radioterapia externa pélvica en los estadios iniciales del cáncer de endometrio (5,6,16). Ya en otro estudio anterior, Aalders y cols. (1980), tras analizar 540 pacientes en estadio I, que fueron randomizadas para recibir braquiterapia vaginal o radioterapia pélvica y braquiterapia, no encontraron diferencias, en términos de control local, entre ambos brazos de tratamiento (2 vs. 6,9 %) y concluían que la radioterapia solo previene las recidivas vaginales y no mejora la supervivencia ni reduce la aparición de metástasis a distancia (7).

El estudio PORTEC (Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer) incluyó 715 pacientes (estadios IB G2-3 y IC G1-2) randomizadas (tras histerectomía y doble anexectomía) hacia observación

o radioterapia pélvica (46 Gy, 2 Gy / fracción) (5). Las pacientes en estadio IC G3, no se incluyeron en el estudio, ya que fueron consideradas de alto riesgo y todas recibieron radioterapia pélvica.

El estudio realizado por el GOG-99 (Gynecologic Oncology Group) randomizó 190 pacientes en estadios IB-IIIB, G1-3, a las que se practicó histerectomía abdominal total, anexectomía bilateral, muestreo ganglionar pélvico y paraórtico y lavado peritoneal y que fueron randomizadas para observación o radioterapia pélvica (50,4 Gy, 1,8 Gy / fracción) (6).

Ambos ensayos demostraron la eficacia de la radioterapia en el control de las recaídas locorregionales (pérvicas y vaginales) en las pacientes tratadas frente a las que no recibieron tratamiento (PORTEC: 19 vs. 5 %; GOG-99: 9 vs. 1 %, a 4 años). Sin embargo, ninguno de estos estudios demostró que la radioterapia aportará beneficio en términos de supervivencia (PORTEC: 71 vs. 77 %, a los 8 años, $p = 0,18$; GOG-99: 92 vs. 86 %, a los 4 años, $p = 0,557$). Además, en ambos estudios, se observó que el 75 % de las recaídas locorregionales de las pacientes del brazo control (observación) ocurrieron en la vagina (5,6).

Los resultados del estudio PORTEC-2, primer ensayo randomizado que compara la eficacia de la braquiterapia vaginal frente a la radioterapia externa (16) tuvo como objetivo principal evaluar la diferencia en la tasa de recaída vaginal entre ambos brazos de tratamiento con la precisión y potencia estadísticas suficientes para detectar una diferencia de un 6 % entre ambos. Además, se analizaron la supervivencia global, calidad de vida, toxicidad y recaídas pérvicas globales. Incluye pacientes de riesgo alto-intermedio (edad ≥ 60 años, con estadios IC G1-2 o IB G3; cualquier edad, con estadios IIA G1-G2 o G3, con infiltración miometrial < 50 %). Sus resultados han sido presentados recientemente en ESTRO 27, celebrado en Gotemburgo en septiembre de 2008 (16).

Se randomizaron 427 pacientes (radioterapia externa: 214; braquiterapia vaginal: 213). Con un seguimiento medio de 36 meses, se detectaron muy pocas recaídas vaginales en ambos brazos de tratamiento (0,9 % braquiterapia vs. 1,9 % radioterapia externa, $p = 0,97$) lo que indica que la braquiterapia vaginal es muy efectiva en la prevención de las recaídas vaginales. No se observaron diferencias significativas entre ambos brazos en términos de control locorregional (4,0 % BV vs. 2,5 % RTE), supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, ambas del 90 %.

A la vista de estos estudios, quizás los más relevantes de los que disponemos hasta el momento, la conclusión parece evidente: en los estadios iniciales del cáncer de endometrio, la radioterapia proporciona control local con escaso, o nulo, beneficio en la supervivencia.

2. TOXICIDAD

En cuanto al análisis de la toxicidad debida al tratamiento, en los estudios PORTEC y GOG-99, la radioterapia pélvica adyuvante representó un aumento del riesgo de complicaciones en comparación con al brazo de cirugía exclusiva. En el GOG-99, el grupo de pacientes que recibió radioterapia externa presentó una toxicidad (hematológica, gastrointestinal, genitourinaria y cutánea) significativamente más alta ($p < 0,001$) que las pacientes del grupo control. Presentaron toxicidad severa (grado 3-4): gastrointestinal (5 %), clínica de obstrucción intestinal (3 %) y cutánea (3 %) (6). En el estudio PORTEC, la tasa actuarial de complicaciones a 5 años (grado 1-4) fue del 26 % en el brazo de radioterapia frente al 4 % en el brazo de cirugía sola ($p < 0,0001$), aunque la tasa de complicaciones significativas (grado 3-4) fue solamente del 3 % en el grupo tratado con radioterapia. Siete pacientes precisaron tratamiento quirúrgico de las complicaciones en intestino delgado (4 pacientes) y en recto-sigma (3 pacientes) (5).

En el estudio PORTEC-2, las pacientes que recibieron braquiterapia vaginal presentaron significativamente ($p < 0,001$) menor incidencia de diarrea, lo que resulta una menor limitación en las actividades diarias de la paciente ($p < 0,001$) y una mejoría significativa en sus relaciones sociales ($p < 0,002$).

3. ¿RESERVAR LA RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE RESCATE?

Algunos grupos proponen que la radioterapia debe reservarse como tratamiento de rescate, y no utilizarla de manera adyuvante, basándose en que en el estudio PORTEC el 73 % de las recaídas se localizaban en la vagina y se manejaron satisfactoriamente con radioterapia (supervivencia a 2 años: 79 %) y que existe evidencia en la literatura de que las recidivas vaginales aisladas pueden ser tratadas

con éxito con radioterapia con intención radical (5,8,9). Sin embargo, se ha de tener en cuenta que 32 de las 39 pacientes del estudio PORTEC que presentaron recidiva vaginal pertenecían al grupo de cirugía sin radioterapia y que en solo 26 de las 32 pacientes se logró respuesta completa tras el tratamiento. El estudio no especifica el tiempo de seguimiento de estas pacientes, el tipo de tratamiento recibido ni las complicaciones, por lo que se debe ser prudente con la interpretación de los resultados. Por otra parte, las tasas de control local y supervivencia publicadas (8,9), más cercanas al 50-60 % que al 79 % del estudio PORTEC, se alcanzaron tras un tratamiento combinado de radioterapia externa y braquiterapia, con dosis totales de 85-90 Gy y un índice de complicaciones significativamente alto (8-10 %).

4. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

Las recomendaciones de tratamiento radioterápico para los estadios iniciales del cáncer de endometrio se resumen en la Tabla 2. De estas recomendaciones se excluyen las pacientes con histologías de carcinoma seroso-papilar, adenocarcinoma de células claras y sarcomas uterinos.

Tabla 2. Cáncer de endometrio. Estadios iniciales (I-II): recomendaciones de radioterapia posoperatoria (adaptadas a la clasificación FIGO, 2009)

ESTADIO I					
FIGO 2009	FIGO 1998		Estadificación completa	Estadificación incompleta	
IA	IA (sin infiltración miometrial)	G1-2	Observación	Observación	
		G3	Braquiterapia/observación (1)	Braquiterapia	
	IB (con infiltración miometrial)	G1-2	Observación/braquiterapia (1)	Observación/braquiterapia (1)	
		G3	Braquiterapia	RT pélvica + braquiterapia (1)	
IB	IC	G1-2	Braquiterapia ± RT pélvica (2)	RT pélvica + braquiterapia	
		G3	RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia	RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia	
ESTADIO II					
II	IIB	G1-2	RT pélvica + braquiterapia	RT pélvica + braquiterapia	
		G3	RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia	RT pélvica + braquiterapia ± quimioterapia	

(1) Cáncer de endometrio. Factores de riesgo → valorar indicación de braquiterapia vaginal:

- Edad > 60 años.
- Presencia de invasión linfovaskular.
- Afectación del segmento uterino inferior.

(2) Valorar añadir radioterapia externa a la braquiterapia vaginal en el caso de presencia de invasión vasculo-linfática manifiesta.

En las pacientes en *estadio IA, G1-2*, se recomienda observación, debido al bajo riesgo de recaída. En el *estadio IA G3*, los pocos datos existentes en la literatura sugieren que estas pacientes tienen un bajo riesgo de afectación ganglionar, por lo que tanto la observación como la braquiterapia vaginal (puede aportar beneficio en el control local, con escasa o nula toxicidad) parecen alternativas razonables de tratamiento. Aunque en las pacientes G1-2 no se realiza de manera habitual una cirugía completa de estadificación, sí en las G3, se recomiendan las mismas indicaciones de tratamiento.

En los estadios *IB, G1-2* no está justificada la radioterapia pélvica, ya que el riesgo de metástasis ganglionares es muy bajo, por lo que las recomendaciones (braquiterapia vaginal) se establecen en función del riesgo de recidiva vaginal. Este riesgo no es el mismo para todos los estadios iniciales del cáncer de endometrio. En el estudio PORTEC, el riesgo de recidiva vaginal a los 5 años fue: IB G2 (5 %), IB G3 (14 %), IC G1 (10 %), IC G2 (13 %) (5). En un estudio de 632 pacientes con neoplasia de endometrio en estadio I (508 pacientes se trataron solo con cirugía), la tasa de recidiva vaginal a 5 años fue del 2 % en los grados 1-2, en comparación con el 11 % en las pacientes con grado 3. La presencia de invasión linfovascular aumentó el riesgo de recidiva vaginal del 3 al 7 % (10).

Otro factor al que frecuentemente se le ha dado poca relevancia es la edad de la paciente. Varias publicaciones reflejan el impacto negativo de la edad en el pronóstico de esta neoplasia (11). En una revisión del estudio PORTEC, se detectó que la edad superior a 60 años es un factor predictivo independiente de la recidiva locorregional y del fallecimiento por cáncer de endometrio: el riesgo de recidiva locorregional (la mayoría fueron vaginales) en pacientes mayores de 60 años con invasión miometrial superior al 50 % o grado 3 fue del 23,1 % en pacientes que no recibieron radioterapia, frente al 4,6 % de las pacientes que fueron tratadas (12).

En consecuencia, en este grupo de pacientes, en el momento de la indicación del tratamiento radioterápico adyuvante es importante tener en cuenta el riesgo de recidiva vaginal en función de la profundidad de invasión, el grado de diferenciación, la edad (> 60 años) y la presencia de invasión linfovascular. En menor medida, pueden considerarse otros factores como la afectación del segmento uterino inferior. El mismo criterio puede seguirse para las pacientes con estadificación quirúrgica incompleta, ya que en estas pacientes el riesgo de afectación ganglionar es bajo.

Basándose en los recientes resultados del ensayo PORTEC-2, en el *estadio IB G3* y en el *estadio IC, G1-2*, completamente estadificados quirúrgicamente, la braquiterapia vaginal, como tratamiento único, es la alternativa adecuada de tratamiento, excepto en los casos de presencia de invasión linfovascular manifiesta, en los que debe añadirse radioterapia externa. La tasa de recidiva vaginal tras braquiterapia como tratamiento único varía entre el 0-1,8 % y es similar a la que proporciona la radioterapia pélvica. La recaída pélvica tras braquiterapia está en relación con el estadio, el grado de diferenciación y si se ha realizado o no estadificación ganglionar linfática. El riesgo de recaída pélvica en estadios IB G1-2 (con o sin linfadenectomía) es del 0-2 %, por lo que la observación o la braquiterapia exclusiva (en caso de presencia de factores de riesgo) parece un tratamiento adecuado, tal como se expuso anteriormente. Sin embargo, en los estadios IB G3 y IC, que son considerados de alto riesgo de presentar ganglios pélvicos positivos, es importante que se halla realizado o no la estadificación quirúrgica ganglionar, tal como se demostró en el ensayo de Aalders y cols. (braquiterapia vs. radioterapia externa + braquiterapia) en el que este grupo de pacientes presentaban una alta incidencia de recidiva locorregional cuando eran tratadas con braquiterapia exclusiva (7). Las pacientes a las que no se les había realizado la estadificación quirúrgica tenían indicación de radioterapia pélvica. En los casos con estadificación quirúrgica adecuada, la incidencia de recaídas pélvicas tras braquiterapia vaginal parece ser lo suficientemente baja (0-2,4 %) como para justificar la radioterapia externa pélvica. Sin embargo, aunque el nivel de evidencia no es alto, en las en las pacientes G3 (IB, IC) y presencia de otros factores de mal pronóstico, es práctica habitual en nuestro medio que el tratamiento incluya radioterapia pélvica y braquiterapia vaginal.

En los estadios *IB G3* y *IC G1-2*, insuficientemente estadificados, deben considerarse todas con alto riesgo de recaída ganglionar pélvica y deben tratarse con radioterapia externa además de braquiterapia vaginal en presencia de factores de mal pronóstico.

Un detalle que no se debe pasar por alto es que las pacientes en estadio IC G3 fueron excluidas del ensayo PORTEC. No fueron randomizadas, pero recibieron radioterapia posoperatoria un total de 104 pacientes de las que 99 fueron evaluables. Creutzberg y cols. (13) estudiaron los patrones de recaída y supervivencia, en comparación con las pacientes PORTEC. Con un seguimiento medio de 83 meses, la tasa actual de recaída locorregional a 5 años fue del 1-3 % (PORTEC) frente al 14 % (IC G3) y la de metástasis a distancia fue 3-8 % (PORTEC, IC G1-2), 20 % (IB G3) frente al 41 % en las pacientes IC G3. La supervivencia total fue del 85 % (G1-2), 74 % (IB G3) y 58 % en IC G3 ($p < 0,001$). El grado 3 fue, en el análisis multivariante, el factor pronóstico más importante para recaída y muerte por cáncer de endometrio. Desde nuestro punto de vista, dada la mala evolución de este grupo de pacientes, debe considerarse el añadir la quimioterapia a la estrategia del tratamiento adyuvante.

En los estadios II, para establecer la indicación del tipo de radioterapia (radioterapia externa, braquiterapia o ambas) es importante tener en cuenta la extensión de la afectación cervical (14,15). En los *estadios IIA G1-G2*, con afectación glandular cervical, las recomendaciones de tratamiento son las mismas que para el estadio IB G3 y IC, ya que la extensión a mucosa endocervical no empeora claramente el pronóstico, dependiendo este en mayor medida del grado y de la profundidad de invasión miometrial, como ocurre en los estadios I. El estudio PORTEC-2 también muestra la eficacia de la braquiterapia vaginal como tratamiento exclusivo en los estadios IIA G3, con infiltración miometrial inferior al 50 %, sin tener en cuenta la edad de la paciente.

La invasión del estroma endocervical (*estadio IIB*) empeora claramente el pronóstico, por lo que las recomendaciones de tratamiento, aun en caso de linfadenectomía negativa, incluyen radioterapia pélvica

debido al alto riesgo de recaída parametrial/pélvica y es muy posible que la mayoría de estas pacientes se beneficien de la braquiterapia vaginal tras la radioterapia pélvica.

5. DOSIS

En cuanto a las dosis, no hay esquemas claramente definidos y dependen del punto de especificación en la braquiterapia vaginal y si se ha administrado previamente radioterapia externa (habitualmente 45-46 Gy). Donde existe menos homogeneidad es en los esquemas de dosis de braquiterapia vaginal. En la Tabla 3 se reflejan algunos esquemas de tratamiento que son habituales en nuestro medio, tanto en braquiterapia exclusiva como en tratamiento combinado de radioterapia externa y braquiterapia vaginal. Es recomendable expresar estas dosis en el equivalente a fracciones de 2 Gy (DEQ_{2Gy}).

Tabla 3. Esquemas de dosis en radioterapia adyuvante de cáncer de endometrio

BRAQUITERAPIA VAGINAL EXCLUSIVA				
N.º fracciones	Dosis/fracción (Gy)	Especificación de braquiterapia	DEQ _{2Gy} (0,5 SMV) (*)	DEQ _{2Gy} (SMV) (*)
3	7	0,5 SMV	29,8	63,4
5	4,5	0,5 SMV	27,2	54,8
5	5	0,5 SMV	31,3	63,8
6	4,5	0,5 SMV	32,6	65,8
6	5	0,5 SMV	37,5	76,6
6	7	SMV	29,8	59,7
RADIOTERAPIA PÉLVICA (46 Gy-2 Gy/FR) + BRAQUITERAPIA VAGINAL				
N.º fracciones	Dosis/fracción (Gy)	Especificación de braquiterapia	DEQ _{2Gy} (0,5 SMV) (*)	DEQ _{2Gy} (SMV) (*)
2	5	0,5 SMV	58,5	71,5
3	4	0,5 SMV	60	73,9
3	4,5	0,5 SMV	62,3	78,9
3	5	0,5 SMV	64,8	84,3
4	6	SMV	62,3	78,1

SMV: especificación de dosis en la superficie de la mucosa vaginal; 0,5 SMV: especificación de dosis a 0,5 cm de la superficie de la mucosa vaginal.

(*): Dosis estimadas para un cilindro vaginal de 3 cm de diámetro y una longitud de vagina tratada de 4 cm.

6. CONCLUSIONES

Parece claro que la radioterapia adyuvante juega un importante papel en el control local de las pacientes operadas de cáncer de endometrio en estadios iniciales. Sin embargo, el uso cada vez más generalizado de la estadificación quirúrgica en esta neoplasia, que incluye la estadificación ganglionar, ha planteado nuevas preguntas acerca de las indicaciones y de los volúmenes de tratamiento adecuados en cada grupo de riesgo. ¿Qué pacientes no necesitan tratamiento adyuvante? ¿Existen grupos de pacientes en los que pueda prescindirse de la radioterapia pélvica? ¿Es la braquiterapia vaginal exclusiva un tratamiento adecuado? ¿Qué grupo de pacientes necesitan ser tratadas con radioterapia pélvica y braquiterapia vaginal? A la vista de los datos disponibles en la literatura, y en la "era de la estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio", parece que la radioterapia pélvica pueda significar un sobretratamiento en un número importante de pacientes diagnosticadas de neoplasia de endometrio en estadio inicial, sobre todo en aquellas en las que se ha realizado una estadificación quirúrgica ganglionar adecuada.

Más del 70 % de las recaídas locoregionales en pacientes operadas por un cáncer de endometrio en estadio inicial se presentan en la vagina. La braquiterapia vaginal, como tratamiento adyuvante exclusivo, presenta tanto *potenciales ventajas*: bajo coste, escasa morbilidad, comodidad de la paciente, etc.,

como desventajas: no se trata la potencial enfermedad ganglionar pélvica microscópica, variabilidad en la anatomía y geometría vaginal tras cirugía, lo que origina dificultades dosimétricas, etc.

Sin embargo, los datos de los estudios mencionados, fundamentalmente PORTEC, GOG-99, PORTEC-2 y de otros ensayos randomizados en marcha: NCIN-EN (National Cancer Institut Canada-Endometrial), ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer), deben tenerse en cuenta y, lejos de obviar la radioterapia adyuvante como proponen algunos grupos (reservándola para el tratamiento de rescate de las recidivas), quizás sea más correcto realizar una estimación de cómo mejorar el índice terapéutico (probabilidad de control tumoral / probabilidad de complicaciones) de la radioterapia posoperatoria en los estadios iniciales del cáncer de endometrio, ajustando las indicaciones de la radioterapia externa pélvica y la braquiterapia. Es probable que esta sea una de las cuestiones clínicas más importantes en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al. Principles and practice of radiation oncology. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1-2527.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists, number 65, August 2005: Management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-25.
3. Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: Is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:777-88.
4. Piver M, Hempling R. A prospective trial of post-operative vaginal radium / cesium for grade 1-2 less than 50% myometrial invasion and pelvic radiation therapy for grade 3 or deep myometrial invasion in surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1990;66:1133-8.
5. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet* 2000;355:1404-11.
6. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.
7. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external radiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: Clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-27.
8. Wylie J, Irwin C, Pintilie M, et al. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:66-72.
9. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1366-72.
10. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, et al. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:820-7.
11. Jolly S, Vargas CE, Kumar T, et al. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol* 2006;103:87-92.
12. Scholten AN, van Putten WLJ, Beerman H, et al. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834-8.
13. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234-41.
14. Fanning J. Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. *Gynecol Oncol* 2001;82:371-4.
15. Ng TY, Nicklin JL, Perrin LC, et al. Postoperative vaginal vault brachytherapy for node-negative stage II (occult) endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;81:193-5.
16. Nout R, Smit VT, Pütter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): An open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816-23.

CÁNCER DE ENDOMETRIO AVANZADO

J. Pérez-Regadera Gómez¹, I. Rodríguez Rodríguez²

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

²Hospital Universitario La Paz. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermas con cáncer de endometrio suelen ser mayores, siendo posmenopáusicas tres de cada cuatro enfermas, representando las menores de 40 años tan solo el 5 % de todas ellas. La edad de presentación más frecuente del cáncer de endometrio suele ser entre la 6.^a, 7.^a y 8.^a década de la vida. El síntoma más frecuente de la enfermedad es el sangrado vaginal posmenopáusico, lo que hace que las enfermas consulten de forma precoz con su médico y es por eso que el cáncer de endometrio se diagnostica en estadios iniciales de la enfermedad.

En EE. UU. se estima que cada año mueren por cáncer de endometrio 6.000 mujeres (1). Según datos del Annual Report (2) de 1998, la distribución por estadios, al diagnóstico, fue del 72,8 % en estadio I, 11 % en estadio II, 13 % en estadio III y 3,2 % en estadio IV.

La estadificación actual del cáncer de endometrio es eminentemente quirúrgica (FIGO, 1988), a diferencia de la clasificación de la FIGO de 1971 que era eminentemente clínica. El empleo de la clasificación de la FIGO de 1988 ha conseguido establecer de forma más precisa el pronóstico de las enfermas con cáncer de endometrio; las enfermas con estadios iniciales de la enfermedad y factores de bajo riesgo de recaída tienen un pronóstico excelente a diferencia de las enfermas con estadios avanzados y con factores de alto riesgo.

El desafío actual en el manejo de las enfermas con cáncer de endometrio es, en las enfermas con estadios iniciales y factores de bajo riesgo de recaída, disminuir la morbilidad del tratamiento adyuvante sin comprometer el control de la enfermedad y, en las enfermas con estadios avanzados y factores de alto riesgo, conseguir mejorar las tasas de control locorregional y a distancia. Es necesario, por tanto, adecuar el tratamiento adyuvante (radioterapia y/o quimioterapia y/o hormonoterapia) con las herramientas que nos proporciona por un lado la estadificación de la FIGO de 1988 y, por otro, la abundante información científica disponible, bien en forma de estudios retrospectivos, estudios prospectivos y ensayos fase II y III.

2. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Las enfermas no subsidiarias de cirugía bien por criterios de inoperabilidad general o por presentar enfermedad avanzada clínicamente con criterios de irresecabilidad, se clasificarán con arreglo a la clasificación de la FIGO de 1971. Además, desde nuestro punto de vista, sería conveniente añadir a esta clasificación los hallazgos del estudio de extensión realizado con RM y/o TC a fin de caracterizar mejor el pronóstico de estas pacientes.

Para poder clasificar a las enfermas con arreglo a la clasificación de la FIGO de 1988, se debe realizar cirugía extendida (histerectomía, doble anexectomía, lavado peritoneal para estudio citológico y muestreo ganglionar pélvico ± paraórtico). Evidentemente, existe una gran controversia sobre la necesidad de realizar muestreo ganglionar en enfermas con bajo riesgo de afectación ganglionar, ya que el procedimiento no está exento de complicaciones. Probablemente la cirugía extendida, es decir con muestreo ganglionar, será útil en enfermas en las que en la exploración clínica inicial se sospeche infiltración del cérvix, o en la biopsia por legrado se observe un grado histológico G3 o exista un tipo histológico de mal pronóstico como carcinoma seroso o de células claras. Otro grupo de pacientes que, *a priori*, se beneficiarán del muestreo ganglionar serán aquellas enfermas que en la RM presenten infiltración del miometrio y/o afectación cervical, y/o el marcador Ca 125 esté elevado; por último, también se realizará muestreo ganglionar si en la biopsia intraoperatoria la infiltración miometrial es > al 50 %. Sin embargo, creemos que se puede evitar la realización de muestreo ganglionar en pacientes con adenocarcinoma de endometrio G1-G2-G3 sin infiltración miometrial o en las enfermas con adenocarcinoma de endometrio G1-G2 con infiltración superficial del miometrio; estas enfermas, por tanto, serían manejadas con cirugía limitada (histerectomía, doble anexectomía y lavado peritoneal para estudio citológico, no sería necesario realizar muestreo ganglionar).

La estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio tuvo su origen en 2 estudios del grupo americano de ginecología oncológica: el GOG Pilot Study 1 (3) y el GOG#33 (4), que incluyeron enfermas en estadios I, habiéndose excluido por legrado fraccionado a las enfermas con estadio II oculto.

3. CÁNCER DE ENDOMETRIO ESTADIO III

La clasificación de la FIGO de 1988 establece que las enfermas en estadio III son aquellas con enfermedad extrauteriana, pero confinada a la pelvis y sin afectación del recto y/o la vejiga.

Tabla 1. Subclasificación de las enfermas en estadio III

ESTADIO IIIA	Afectación de la serosa uterina, anejo, o citología peritoneal positiva
ESTADIO IIIB	Afectación de la vagina
ESTADIO IIIC	Afectación de los ganglios pélvicos y/o retroperitoneales

Como vemos, las enfermas con estadio III son un grupo de enfermas muy heterogéneo y con diferente pronóstico no solo en función de la subclasificación a la que pertenezcan IIIA, IIIB o IIIC, sino también dentro de la misma subclasificación pueden tener pronóstico muy diferentes: pongamos algunos ejemplos interesantes y revisemos la literatura.

3.1. Estadio IIIA

3.1.1. Citología peritoneal positiva

La primera consideración que hay que realizar es la de asegurarnos que la muestra obtenida para citología de líquido peritoneal es adecuada; por otra parte, a la hora de valorar el resultado, el patólogo tiene que tener especial cuidado en distinguir reacciones abigarradas de células peritoneales con células de estirpe epitelial de características malignas. Una reacción inflamatoria de las células del peritoneo (epitelio celómico) pueden ser difíciles de distinguir de células epiteliales malignas; para ello es fundamental la experiencia del patólogo y la posibilidad de caracterizar esas células como epiteliales mediante técnicas de inmunohistoquímica que pueden ayudar a distinguir células epiteliales de reacciones abigarradas de células peritoneales. En resumen: hay que huir del diagnóstico de “citología peritoneal sospechosa de malignidad”.

Las enfermas con tumores endometrioides, clasificadas en estadio IIIA por la presencia de citología peritoneal positiva, en ausencia de otra manifestación de enfermedad extrauterina, tienen un pronóstico que es más concordante con la infiltración miometrial, la infiltración del espacio linfovascular y el grado histológico que tengan que con la mera adscripción al estadio IIIA. Por otra parte, es un hallazgo raro, como lo demuestra el hecho de que en el estudio GOG#33 (4) se observó citología peritoneal positiva, asociada o no, a otras formas de diseminación extrauterina en el 12 % de las pacientes, pero solo en el 5 % fue la única manifestación extrauterina de enfermedad. En este trabajo de Creasman (4), de 13 pacientes con citología peritoneal positiva aislada, 6 fallecieron por diseminación peritoneal de la enfermedad; el problema de este resultado es que todavía no estaba descrita la variante serosa papilar del cáncer de endometrio. Tenemos conocimiento de tres trabajos que estudiaron la significación pronóstica de la citología peritoneal + en enfermas con tumores endometrioides, manejadas con cirugía extendida sin otra enfermedad extrauterina: Piver (6), Morrow (7) y Kadar (8), comunicando sus autores una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años del 100, 83 y 73 %, respectivamente. Mariani (9), en un grupo de pacientes similar pero que incluía también enfermas con tumores serosos, comunicó una supervivencia libre de progresión del 79 %. Por otra parte, existe un estudio de Van Wijk (10) en el que la presencia de citología peritoneal positiva, como hecho aislado, sí confirió un mal pronóstico, recidivando 6 de 10 pacientes. Es de interés ya que solo 2 de estas pacientes habían sido manejadas con cirugía extendida (muestreo ganglionar); siendo importante destacar la reflexión que hace el autor de que probablemente estos resultados estén condicionados por la no realización de linfadenectomía, siendo desconocido por tanto el estatus ganglionar.

Existen estudios recientes que presentan resultados contradictorios sobre la importancia de la citología peritoneal positiva como hecho aislado, para Schorge (11), Aoki (12) e Hirai (13) no influiría en el pronóstico y para Zuna (14), Kasimura (15) y Obermair (16) tendría un efecto deletéreo.

Desde nuestro punto de vista, existen varios escenarios clínicos que conferirían diferente significación pronóstica a la presencia de citología peritoneal positiva:

1. Cuando es la única manifestación de enfermedad extrauterina:
 - a. En enfermas con histología endometrioide estadios IB-IC G1-G2, manejadas con cirugía extendida o limitada (sin muestreo), probablemente no confiera peor pronóstico.
 - b. En enfermas con estadios IB-IC G3 sin muestreo ganglionar, podría conferir peor pronóstico, achacable a dos circunstancia:
 - Por la posible afectación subclínica ganglionar que pasaría desapercibida
 - De producirse esta, ya existirían dos localizaciones extrauterinas de diseminación, lo que conferiría *per se* peor pronóstico. En estas enfermas si el muestreo ganglionar es negativo, probablemente el pronóstico será mejor que en las enfermas sin muestreo.
 - c. En enfermas con histología endometrioide G3, con infiltración profunda del miometrio y del espacio linfovascular, la presencia de citología peritoneal positiva probablemente refleje un verdadero patrón de diseminación peritoneal, que conferiría un mal pronóstico, aunque el muestreo ganglionar fuera negativo.
 - d. Cuando es la única manifestación de enfermedad extrauterina en enfermas con histología desfavorable (serosa o de célula clara), será de mal pronóstico.

2. Cuando se asocia a otras localizaciones de diseminación extrauterina será de mal pronóstico.

Como vemos, el estadio IIIA puede tener diferente pronóstico si existe más de un criterio de estadio IIIA (infiltración de serosa, citología positiva y/o infiltración anexial), y lo más sorprendente es que no hemos cambiado de estadio; por ello, es relevante recoger en las historias clínicas todos estos criterios para que puedan ser analizados de forma correcta en el futuro.

3.1.2. Infiltración de la serosa

Existen pocos trabajos que se fijen en la infiltración de la serosa uterina como factor pronóstico; Ashman (17) estudió 15 pacientes en estadio IIIA por afectación exclusiva de la serosa, en 9 de ellas se realizó muestreo ganglionar y en todas se administró radioterapia pélvica. Pues bien, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años fue del 41,5 %, mientras que en enfermas en las que la infiltración de la serosa se asoció con otras localizaciones extrauterinas, la supervivencia a 5 años fue de solo el 20 %.

3.1.3. Infiltración de anejos

Connel (18) estudió el pronóstico de 45 enfermas con cáncer de endometrio con afectación anexial, 12 casos correspondían a tumores serosos; cuando la afectación anexial fue aislada (12 casos), la SLE a 5 años fue del 70,9 %, mientras que si se asoció a otro tipo de enfermedad extrauterina (33 casos), fue significativamente menor (16,2 %). Además, observó que en las enfermas con afectación anexial exclusiva, que habían sido manejadas con cirugía extendida, el pronóstico era aún mejor consiguiendo una SLE a 5 años del 81,8 %. Otra vez observamos que la presencia de varias localizaciones extrauterinas ensombrece el pronóstico y que cuando se realiza cirugía de muestreo ganglionar, se caracteriza mejor el pronóstico de estas enfermas.

En la Tabla 2 reproducimos los resultados que se han comunicado de enfermas con afectación anexial aislada tratadas con cirugía y radioterapia pélvica adyuvante.

Tabla 2. Resultados de RT pélvica adyuvante en pacientes con afectación anexial aislada

AUTOR	N.º DE PACIENTES	SLE A 5 AÑOS
Greven (19)	42	60
Mackillop (20)	18	82,3 (*)
Brukman (21)	15	80
Connell (18)	12	70,9
Morrow (22)	7	85,7

(*) Supervivencia global.

3.2. Estadio IIIB

El estadio IIIB se caracteriza por la presencia de infiltración vaginal al diagnóstico; si bien la infiltración vaginal se puede producir por contigüidad, después de la infiltración grosera del cérvix, lo cierto es que la forma más típica de diseminación vaginal es por embolización del plexo linfático submucoso de la vagina; su localización más difícil de tratar es la metástasis vaginal baja de localización suburetral.

La afectación vaginal aislada es rara; en el trabajo de Nicklin (23), que revisó 1.940 pacientes, tratadas entre 1982 y 1996, tan solo 14 pacientes podían ser clasificadas como estadio IIIB. La supervivencia de estas enfermas fue significativamente peor que la del estadio IIIA, pero no fue estadísticamente diferente de las pacientes con estadio IIIC, IVA o IVB. Para este autor la presencia de afectación vaginal se produce por embolización linfática; ninguna de sus pacientes presentaba afectación clínica del cérvix, siendo este hallazgo similar al comunicado por Mackillop (24). En el trabajo de Nicklin se hace una reflexión interesante sobre la posibilidad de integrar a estas pacientes dentro del estadio IIIC, ya que la embolización linfática reflejaría una vía similar de diseminación; en este estudio tan solo 3 pacientes de 14 se consiguieron curar, siendo la supervivencia media de 1,4 años; el patrón de recidiva, fue en 2 casos retroperitoneal, en 2 pélvico, en 1 metástasis a distancia, en 3 pacientes mixto (pelvis ± abdominal ± a distancia) y en 3 pacientes desconocido.

El manejo quirúrgico de las enfermas en estadio IIIB está condicionado por la localización de la diseminación vaginal que, si es baja, impide la cirugía por irresecabilidad, lo que haría necesario un tratamiento inicial con radioterapia ± quimioterapia.

3.3. Estadio IIIC

El estadio IIIC incluye también un grupo de pacientes muy heterogéneo desde el punto de vista pronóstico: no es lo mismo tener solo adenopatías pélvicas, que pélvicas y paraórticas; tampoco es lo mismo tener una adenopatía que múltiples, ni tampoco es lo mismo tener adenopatías groseras que microscópicas y, además, el pronóstico de estas enfermas se ensombrece cuando además de la infiltración ganglionar, existen otros datos de diseminación extrauterina. Alrededor del 5-20 % de las pacientes con cáncer de endometrio presentan metástasis ganglionar pélvica y/o paraórtica al diagnóstico. La probabilidad de diseminación ganglionar se relaciona con: la infiltración miometrial mayor del 50 %, permeación del espacio linfovascular, grado histológico, tipos histológicos desfavorables (células clara o serosa), presencia de infiltración anexial, infiltración cervical o del segmento uterino inferior y un tamaño tumoral superior a 2 cm. El patrón de recurrencia en este estadio está influenciado por la asociación con otros factores pronósticos como p. ej. infiltración anexial, citología peritoneal positiva e invasión linfovascular. La presencia de un único factor ha sido asociado con una tasa de recurrencia del 20 %, mientras que la presencia de 2 o 3 factores se asoció con tasas de recurrencia del 43 al 63 % (19).

Nelson (25) estudió 17 enfermas con ganglios pélvicos positivos siendo los paraórticos negativos. Trece se trajeron con radioterapia pélvica adyuvante, en 4 se administró radioterapia abdominal; y, de forma complementaria, en 2 enfermas se realizó radioterapia endocavitaria, en otras 2 se administró quimioterapia (CDDP+ adriamicina) y en 2, tratamiento hormonal con acetato de megestrol. La SLE a 5 años fue del 81 %; sin embargo, en 3 enfermas en las que se asoció citología de líquido peritoneal + la SLE fue solo del 17,5 %. El patrón de fracaso de las enfermas de este estudio fue el siguiente: 2 enfermas recidivaron en retroperitoneo, 2 a distancia, no existiendo recidivas abdominales. Como reflexión, este autor refiere que la radioterapia extendida a paraórticas, en este grupo de enfermas, podría evitar las recidivas retroperitoneales.

McMeekin (26) estudió la evolución de 47 enfermas con estadio IIIC, en 42 de ellas se realizó muestreo ganglionar paraórtico; el 38 % de las pacientes tenían ganglios pélvicos positivos, el 41 % tenían ganglios pélvicos y paraórticos + y el 17 % presentaron ganglios paraórticos +. En 12 pacientes se asoció además citología peritoneal + y/o infiltración anexial y 1/3 de los casos correspondían a tumores serosos o de célula clara. El 36 % de las pacientes recibió radioterapia abdominal, el 17 % radioterapia pélvica, el 19 % recibió radioterapia extendida a paraórticas, el 17 % quimioterapia y el 11 % progestágenos por vía oral. La supervivencia global (SG) a 5 años fue del 65 %; con un seguimiento medio de 37,5 meses, 10 pacientes murieron por cáncer de endometrio y 5 estaban en recaída. Cuando se comparó la evolución de las 12 pacientes en los que se asoció citología peritoneal + y/o infiltración anexial, la SG a 3 años fue del 39 versus el 93 % en las pacientes sin otra evidencia de diseminación extranodal ($p = 0,007$).

Por otra parte, las enfermas con ganglios paraórticos positivos presentaron peor supervivencia que las enfermas que solo tuvieron afectación ganglionar pélvica, aunque no se alcanzó significación estadística. Para este autor se debería realizar una subclasificación de los estadios IIIC, teniendo en cuenta la existencia o no de otra diseminación extranodal (citología peritoneal + o infiltración de anejos). Globalmente el patrón de recaída fue a distancia en el 21 % de los casos y pélvico en el 9 %; es interesante resaltar el diferente patrón de recidiva cuando se tiene en cuenta el tratamiento adyuvante que recibieron: las enfermas que recibieron quimioterapia adyuvante recidivarón en el 75 % de los casos en la pelvis y las enfermas que recibieron radioterapia pélvica el 64 % lo hicieron a distancia.

Mundt (27) estudió 30 pacientes con estadio IIIC, todas tenían adenopatías pélvicas positivas y en 26 se realizó muestreo paraórtico siendo este positivo en 14 de ellas (54 %). Todas las pacientes fueron tratadas con radioterapia adyuvante (pélvica en 20 casos y extendida a paraórticas en 10 casos, en una de estas además se realizó radioterapia abdominal), de forma complementaria 10 pacientes recibieron radioterapia endocavitaria, 5 recibieron quimioterapia y 7 recibieron tratamiento hormonal. Con un seguimiento medio de 32 meses la SLE estimada a 5 años fue del 33,9 %; 16 enfermas presentaron recidiva, siendo pélvica en el 23 %, abdominal en el 13 %, paraórtica en el 13 % y distante en el 40 %. De los 7 fracasos pélvicos, 4 fueron vaginales, 3 de ellas exclusivas, observándose que las enfermas tratadas con endocavitaria presentaron una menor tendencia a la recidiva vaginal (0/10) que las que no recibieron endocavitaria (4/20, $p = 0,12$). Las 4 recidivas paraórticas se produjeron en enfermas tratadas con radioterapia pélvica (2 enfermas con muestreo retroperitoneal negativo, una sin muestreo y otra con un solo ganglio positivo); sin embargo, en ninguna de las 10 enfermas tratadas con radioterapia extendida se produjo recaída retroperitoneal (2 con muestreo retroperitoneal negativo y 8 con muestreo positivo). Para este autor, el patrón de recaída de sus enfermas justifica la utilización de radioterapia extendida a paraórticas; no cree justificada la utilización de radioterapia abdominal y sí el empleo de protocolos que incluyan quimioterapia para disminuir las recidivas a distancia.

En una revisión de la bibliografía realizada por Chadha (28), este observó que la supervivencia a 5 años de pacientes con adenopatías paraórticas positivas que fueron manejadas con radioterapia extendida osciló entre el 37-53 %, el patrón de recidiva más frecuente fue a distancia.

Hirahatake (29) comunicó los resultados obtenidos en 36 enfermas con infiltración ganglionar, siendo la supervivencia actuarial a 5 años del 74 % en las enfermas con afectación pélvica y del 38 % cuando existía infiltración ganglionar paraórtica.

En resumen, cuando existe afectación ganglionar pélvica ± paraórtica, la radioterapia extendida a paraórticas disminuye el fracaso retroperitoneal; la afectación ganglionar asociada a otras localizaciones de diseminación extrauterina ensombrece el pronóstico de estas enfermas. La asociación de quimioterapia podría disminuir las recaídas a distancia, pero si se administra de forma exclusiva sin radioterapia pélvica, el patrón de recaída pélvico será importante.

3.4. Estadios III con varios sitios de diseminación extrauterina

Globalmente, las pacientes en estadio III que presentan varias manifestaciones de enfermedad extrauterina tienen mal pronóstico. McMeekin (26) observó que se ensombrecía el pronóstico de las enfermas con estadio IIIC cuando a la infiltración ganglionar se asociaban otros factores de mal pronóstico como citología peritoneal +, infiltración anexial, infiltración cervical o infiltración linfovascular; cuando solo existía uno de estos factores, el índice de recaída era de un 20 %, mientras que si había 2 o 3 factores era del 43-63 %.

Greven (30) (Tabla 3) comunicó la SLE a 5 años en enfermas con estadio III, tratadas con radioterapia pélvica adyuvante, en función del número de localizaciones extrauterinas y el grado histológico. Las enfermas que tenían solo afectación ganglionar pélvica tuvieron una supervivencia a 5 años del 67-76 %, siendo el patrón de recaída pélvico en el 12 % y a distancia en el 14 %, no produciéndose recaídas en abdomen.

Mariani (31) estudió a 46 enfermas con cáncer de endometrio en estadio IIIC, 22 de ellas con afectación ganglionar exclusiva y 24 con otros datos de diseminación extrauterina (citología peritoneal [infiltración de serosa o anejos o de vagina]); las enfermas del primer grupo tuvieron una SLE a 5 años del 68 % y las del segundo grupo del 25 % ($p < 0,001$); el patrón de fracaso de cada grupo fue el siguiente: en el primero hubo 7 fracasos, uno en forma de metástasis pulmonar y 6 ganglionares. Todas las recidivas

Tabla 3. Resultados de RT pélvica en estadio III en función de grado histológico y número de localizaciones extrauterinas

N.º DE LOCALIZACIONES	GRADO HISTOLÓGICO	SLE A 5 AÑOS
1	1	100 %
1	2	70 %
1	3	48 %
	≥ 2 cualquier grado	51 %

ganglionares ocurrieron en el retroperitoneo y en todas ellas la radioterapia administrada fue pélvica (4 sin biopsia ganglionar paraórtica, una con ganglios paraórticos + y otra con ganglios -), en 6 pacientes tratadas con radioterapia extendida a paraórticas no se produjo ningún fracaso en retroperitoneo. En el segundo grupo hubo 16 recidivas, conociéndose en 14 casos el patrón de recaída: 5 fueron ganglionares y 9 extranodales. Dos enseñanzas adicionales del trabajo de Mariani son:

1. En las enfermas con afectación ganglionar exclusiva, el n.º de ganglios afectos influyó en el número de recaídas, observándose que con 1-2 ganglios + recidivaron 2 de 14 (14 %) enfermas y con > de 2 ganglios + recidivaron 5 de 8 (62,5 %).
2. De 15 pacientes que recibieron radioterapia extendida a paraórticas solo 1 (7 %) recidió en el retroperitoneo, mientras que cuando no se administró, recidivaron 9 de 29 (31 %).

En resumen: la presencia de dos o más localizaciones de enfermedad extrauterina empeora el pronóstico, el número de ganglios + empeora el pronóstico y la radioterapia extendida a paraórticas en enfermas con infiltración de ganglios pélvicos ± paraórticos disminuyó la recaída retroperitoneal.

4. ESTADIO IV

Las enfermas con estadio IV representan del 3 al 13 % de todas las pacientes con cáncer de endometrio, provocando el 23 % de las muertes en el primer año del diagnóstico; la tasa de supervivencia a 5 años es del 10 al 25 % (32).

Las enfermas con más posibilidades de supervivencia son aquellas en las que la cirugía inicial consigue una citorreducción óptima (menos de 1 cm de tumor residual), *el manejo quirúrgico debe ser exactamente igual que en las enfermas con cáncer de ovario*. Bristow (33) observó que el residuo tumoral en estas enfermas es un importante factor pronóstico; en un estudio sobre 67 enfermas comunicó una diferencia en la supervivencia para las pacientes con citorreducción óptima de 34,3 meses frente a 11.

La importancia del residuo tumoral la observamos también en un ensayo fase II del GOG (34), que incluyó 180 pacientes en estadio III-IV con histología endometrioides ($n = 77$) y con histologías desfavorables ($n = 103$); en este estudio se utilizó radioterapia abdominal total (30 Gy, a 5×150 cGy + sobreimpresión pélvica 15 Gy, a 5×200 cGy), observándose que cuando quedó residuo tumoral macroscópico (≤ 2 cm) no hubo supervivientes ni entre las pacientes con histología endometrioides ($n = 12$), ni entre las de histología serosa ($n = 8$), y solo una paciente de 4 con histología de célula clara no murió por recidiva de la enfermedad. La SLE a 3 años para las enfermas con histología endometrioides fue del 29 y del 27 % para las que presentaban histología serosa o de célula clara.

En enero de 2006 se publicó el estudio randomizado del GOG (GOG#122) (35) que incluyó enfermas estadio III-IV de cáncer de endometrio, con residuo tumoral tras la cirugía ≤ 2 cm, comparando dos tratamientos:

1. Radioterapia abdominal (30 Gy en 20 sesiones, con una sobreimpresión pélvica de 15 Gy).
2. Frente a quimioterapia con adriamicina (60 mg/m^2) y cisplatino (50 mg/m^2), cada 3 semanas \times 7 ciclos seguido de un último ciclo de cisplatino.

Los resultados de este ensayo demuestran que el tratamiento con quimioterapia fue superior al de radioterapia, en términos de SLE y SG a 5 años, siendo para el brazo de QT del 42 y 53 % y para el brazo de RT del 38 y del 42 %, respectivamente. El patrón de primer fracaso fue diferente en uno y otro brazo, en las enfermas tratadas con QT se produjeron 97 fracasos en 194 pacientes (50 % de fracasos): 34 (18 %) pélvicos, 27 (14 %) abdominales y 34 (18 %) metástasis a distancia o hepáticas, y en las enfermas tratadas

con RT se produjeron 109 fracasos en 202 pacientes (54 %), 27 pélvicos (13 %), 33 abdominales (16 %) y 45 metástasis a distancia o hepáticas (22 %). La mortalidad atribuida a toxicidad en el brazo de QT fue del 4 % (8 pacientes) y en el brazo de RT 2 % (4 pacientes, en todas ellas coexistió toxicidad hepática). Los autores constatan la mayor toxicidad grado 3 y 4 del brazo de QT (sobre todo hematológica, gastrointestinal, cardiaca y neurológica) y apuntan la necesidad de encontrar tratamientos más eficaces y menos tóxicos; por otra parte, comentan que probablemente la irradiación abdominal completa puede no ser el mejor tratamiento radioterápico que se puede ofrecer a algunos subgrupos de pacientes con estadio III de la enfermedad.

En resumen, las enfermas con estadios IV tienen muy mal pronóstico. La radioterapia abdominal difícilmente curará a enfermas con residuo peritoneal macroscópico tras cirugía (≤ 2 cm); la quimioterapia con cisplatino-adriamicina fue más eficaz que la radioterapia abdominal en el tratamiento de enfermas en estadio III-IV, aunque la toxicidad del tratamiento con quimioterapia fue mucho más alta que la radioterapia abdominal.

5. REVISIÓN SOBRE EL EMPLEO DE QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Morrow (36) estudió en enfermas de alto riesgo ($> 50\%$ de invasión miometrial, afectación cervical, ganglios positivos o infiltración anexial) el efecto de la quimioterapia adyuvante con adriamicina (60 mg/m^2), hasta alcanzar una dosis acumulada de adriamicina de 500 mg/m^2 . Las enfermas se manejaron con cirugía extendida y con radioterapia pélvica, utilizándose radioterapia extendida si había ganglios paraórticos +, se incluyeron 92 enfermas en el brazo de QT y 89 en el brazo sin QT, la supervivencia a 5 años fue respectivamente del 63 y del 70 %; en las enfermas con afectación paraórtica fue en ambos brazos del 26 %.

Mundt (37) estudió la evolución de 43 pacientes estadio I-IV posquirúrgico tratadas solo con quimioterapia (cisplatino-adriamicina), no se administró ningún tipo de radioterapia: en el 62,8 % de las pacientes se realizó muestreo ganglionar y en el 83,75 % se realizó citología peritoneal, el 83,7 % eran estadios III-IV y el 58,1 % de los pacientes presentaban tumores serosos o de célula clara, en todas las pacientes la enfermedad estaba confinada en el abdomen. Pues bien, con un seguimiento medio de 27 meses, 29 pacientes (67,4 %) recidivaron, 17 (39,5 %) en pelvis y 23 (55,5 %) en localizaciones extrapélvicas. La frecuencia de recidivas pélvicas a 3 años fue del 46,5 %, y los factores que influyeron en su presentación fueron la infiltración del cérvix y la infiltración anexial ($p = 0,01$ y $P = 0,05$, respectivamente).

Maggi (38) realizó un estudio randomizado que incluyó 345 enfermas (IC G3, II G3 con invasión miometrial $> 50\%$, o estadio III), que tras cirugía recibieron bien quimioterapia (cisplatino [50 mg/m^2], doxorubicina [45 mg/m^2], ciclofosfamida [600 mg/m^2]) cada 28 días \times 5 ciclos, o bien RT externa (45-50 Gy) la supervivencia global de las pacientes tratadas con RT a 3, 5 y 7 años fue del 78, 69 y 62 %, y en el grupo de QT del 76, 66 y 62 %, respectivamente. El patrón de recidiva tendió a ser pélvico en las pacientes con QT y a distancia en las pacientes con RT.

Onda (39) comunicó una supervivencia global a 5 años del 75 %, en pacientes con ganglios pélvicos y paraórticos positivos, manejadas con linfadenectomía sistemática, quimioterapia y radioterapia extendida a paraórticas.

El GOG (40) en 8 enfermas en estadio III-IV, con menos de 2 cm de enfermedad residual tras cirugía, realizó un estudio piloto sobre la toxicidad de radioterapia abdominal (30 Gy + boost sobre pelvis [15 Gy] \pm boost sobre paraórtica 15 Gy) y quimioterapia concurrente semanal con cisplatino (15 mg/m^2); las 8 enfermas completaron el tratamiento radioterápico previsto y solo hubo que suspender el cisplatino en una paciente, tras 3 ciclos, por un aumento de la creatinina; una enferma precisó ingreso por diarrea después de terminado el tratamiento, una paciente precisó resección intestinal por obstrucción y otra enferma ascitis quilosa; la toxicidad hematológica fue poco importante. Los autores concluyeron que la toxicidad encontrada fue similar a la de la radioterapia abdominal sin quimioterapia. Posteriormente, el GOG (41) realizó otro estudio similar al anterior, con 10 pacientes, pero añadiendo, tras la quimioterapia y radioterapia abdominal concurrentes, 4 ciclos de cisplatino (50 mg/m^2) y adriamicina (50 mg/m^2); durante la primera fase del tratamiento una enferma presentó neutropenia grado 4 y otra trombopenia persistente grado 1, consiguiéndose que todas terminaran el tratamiento previsto. Antes

de empezar con la quimioterapia adyuvante, 2 pacientes progresaron y una seguía con trombopenia persistente; 7 pacientes iniciaron el tratamiento con quimioterapia, todas ellas presentaron neutropenia grado 4 y en 5 casos se produjo neutropenia febril; a pesar de la reducción de la dosis de adriamicina, 3 pacientes presentaron neutropenia grado 4 tras el 2.^º y 3.^{er} ciclo de quimioterapia y solo 4 pacientes recibieron el 4.^º ciclo de quimioterapia, en tres casos sin adriamicina y en el cuarto solo a 20 mg/m². Una paciente presentó un cuadro de obstrucción intestinal que precisó cirugía. La supervivencia media fue de 14 meses y solo una enferma está viva sin enfermedad a los 58 meses del tratamiento. Para los autores no existe justificación para el empleo de este esquema de tratamiento tan tóxico y tan poco eficaz.

Greven (42), en un ensayo fase II de la RTOG (#9708), estudió la asociación de quimioterapia y radioterapia concurrentes. Se incluyeron 46 enfermas que cumplían alguno de los siguientes requisitos: histología endometrioide grado 2-3, con > del 50 % de infiltración miometrial, invasión del estroma cervical o enfermedad extrauterina confinada en la pelvis. Se administró radioterapia pélvica y endocavitaria (45 Gy en 25 sesiones + endocavitaria: 20 Gy con baja tasa o 3 × 6 Gy con alta tasa, dosificados ambos a la superficie vaginal) de forma concurrente con la radioterapia pélvica se administró cisplatino (50 mg/m²), los días 1 y 28. Tras la radioterapia pélvica se administraron 4 ciclos de cisplatino (50 mg/m²) y paclitaxel (175 mg/m²), cada 4 semanas. La SG y la SLE fueron del 85 y 81 %, respectivamente. La tasa de recidivas a 4 años, pélvicas, retroperitoneales y a distancia fueron 2, 2 y 19 %, respectivamente. La toxicidad crónica grado 3 fue del 16 % y la grado 4 del 5 %. La SG y SLE a 5 años de las enfermas en estadio III fue del 77 y 72 %, respectivamente. Ninguna paciente IC-IIA-IIIB presentó recaída. Para estos autores, la toxicidad fue aceptable y refieren que la RTOG está realizando un ensayo fase III con este esquema de tratamiento (RTOG#9905).

En resumen, el empleo de quimioterapia con adriamicina de forma adyuvante no mejoró los resultados de la radioterapia pélvica. La administración exclusiva de quimioterapia en enfermas de alto riesgo tiene un índice de recidivas pélvica excesivamente alto. En enfermas de alto riesgo IC G3, II G3 con invasión miometrial > 50 %, o estadio III, el empleo de cisplatino/adriamicina/ciclofosfamida no fue mejor que radioterapia pélvica exclusiva. Dosis bajas de cisplatino son tolerables con radioterapia abdominal, pero la adyuvancia tras radioterapia abdominal con cisplatino/adriamicina es extremadamente tóxica y no está justificada.

6. REVISIÓN SOBRE LA UTILIDAD, LIMITACIONES Y PATRONES DE RECAÍDA: LA RADIOTERAPIA ABDOMINAL EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

La radioterapia abdominal se ha utilizado en el manejo del cáncer de endometrio estadio III-IV tras cirugía. Las dosis que se han empleado oscilan entre los 20 y 30 Gy, limitándose las dosis que reciben los riñones entre 20 y 15 Gy y la dosis que recibe el hígado entre 30 y 22,5 Gy, usualmente. Posteriormente se suele realizar una sobreimpresión (15-20 Gy) sobre la pelvis o bien sobre pelvis y paraórticas cuando existen evidencias de afectación ganglionar. Durante la irradiación del campo abdominal se suele utilizar un fraccionamiento entre 100 y 150 cGy; y cuando se irradia el campo pélvico ± paraórtico entre 180 y 200 cGy. La toxicidad aguda más frecuente de este tratamiento es la hematológica (trombopenia y leucopenia) y la gastrointestinal (náuseas, vómitos y sobre todo diarrea). Estas toxicidades suelen aparecer en la 3.^a semana del tratamiento radioterápico. Por otra parte es usual que las enfermas presenten astenia. La premedicación de las enfermas con:

1. Vitamina B6.
2. Antieméticos (ortopramidas, como la metoclopramida, o antiserotonérgicos [5-HT3], como grani-setrón, ondansetrón).
3. Con antiulcerosos (anti-H₂, como la famotidina, o inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol).

Y la realización de dieta astringente, con comidas poco copiosas y manteniendo el tracto gastrointestinal en reposo antes de la irradiación (ayunas de 2 horas antes) pueden contribuir a mejorar la tolerancia al tratamiento.

Dusembery (43) revisó la evolución de 86 pacientes (con histología endometrioide y serosos) con diseminación peritoneal (54 IIIA, 2 IIIB, 11 IIIC y 19 IVB). La SLE fue del 55 % a 5 años y del 46 % a 10 años.

La tasa de recaídas fue del 46 % en enfermas en estadio IIIA con una única localización de diseminación extrauterina, del 48 % en las IIIA con varias localizaciones, IIIB y IIIC y del 72 % en estadios IVB; en este estudio se administró 20 Gy al abdomen con un fraccionamiento de 5 × 100 cGy sin protección renal ni hepática, posteriormente se administró sobreimpresión sobre pelvis entre 7-43 Gy (media 22 Gy) en fracciones de 1,75-1,8 Gy y la dosis total acumulada a paraórticas osciló entre 44-50 Gy. El patrón de recidiva inicial fue: en 18 pacientes abdominal, en 13 a distancia y en 6 pélvicas. En este estudio las enfermas con histología serosa o célula clara presentaron peor evolución.

Smith (44) revisó la evolución de 48 enfermas, 22 con histología endometriode (III-IV) y 26 con histologías desfavorables (célula clara o serosa, estadios I-IV). Las dosis medias administradas al abdomen y la pelvis fueron 30 y 49,8 Gy, respectivamente. Con un seguimiento medio de 37 meses, la SLE y SG, a 3 años, fue del 60 y 77 %; en las de histología endometriode del 79 y 89 %, y en las de histología desfavorable del 47 y 68 %; dentro el grupo de pacientes con histología desfavorable, las que presentaban un estadio I y II, del 87 % comparado con el 32 y 61 % de las estadio III-IV; los autores concluyen que las enfermas con histología desfavorable (III-IV) tienen peor pronóstico que las de histología endometriode. Entre las 22 enfermas con histología endometriode solo recidivaron 4 (todas a distancia) y entre las 26 con histología desfavorable recidivaron 11 (1 pélvica, 1 abdominal, 3 vaginales, 2 mixtas [abdominal y pulmonar] y 4 a distancia ([tórax y pulmón y 2 en ganglios supraclaviculares]). Una paciente necesitó cirugía por obstrucción intestinal y, en total, la toxicidad crónica grado 3 y 4 fue solo del 7 %.

Lee (45) estudió la evolución de 11 pacientes con siembra peritoneal abdominal, siendo el residuo tumoral tras la cirugía menor de 1 mm en 10 casos. Todas fueron tratadas con radioterapia abdominal (30 Gy + sobreimpresión pélvica ± paraórtica hasta 46,2-54 Gy). 4 pacientes recidivaron antes de 13 meses (1 con ascitis maligna, 2 con metástasis hepáticas y 1 en hueso), 6 pacientes fueron seguidas durante más de 55 meses sin enfermedad; un paciente murió por hepatitis rácida a los 15 meses del tratamiento; la dosis administrada al hígado fue de 27 Gy a 150 cGy por fracción.

Martínez (46) revisó la evolución de 132 enfermas estadios I-III tratadas con radioterapia abdominal (3.000 cGy) + sobreimpresión pélvica (2.100 cGy) + paraórticas-diafragmática (1.200 cGy) + radioterapia endocavitaria vaginal (3 × 500 cGy) (Técnica de Martínez-WAPI). La dosis renal se limitó a < 2.000 cGy y el hígado a < 2.250 cGy. La toxicidad gastrointestinal grado 3-4 fue del 14 % (12 pacientes tuvieron que ser operadas de obstrucción intestinal), la toxicidad renal grado 3 ocurrió en 2 pacientes. La SLE a 5 y 10 años fue del 55 y 44 %, respectivamente. El patrón más frecuente de recaída fue peritoneal, seguido por la diseminación pleuropulmonar.

En resumen, los resultados de estudios retrospectivos en los que se utilizó radioterapia abdominal suelen ser mejores (casi el doble, en términos de SLE) que los que se obtuvieron de ensayos controlados del GOG (SLE a 5 años entre el 28-38 %). El valor terapéutico de este tratamiento es innegable, hay enfermas que se benefician de él pero creemos que no se debe realizar en enfermas que tras cirugía presentan enfermedad residual abdominal (extrapélvica). La toxicidad habitual de la radioterapia abdominal es la gastrointestinal, pero no es despreciable la toxicidad hepática cuando se administran dosis en el entorno de los 27 Gy a todo el hígado, siendo la toxicidad renal prácticamente inexistente si los riñones reciben entre 15 y 20 Gy.

7. GUÍA DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER AVANZADO DE ENDOMETRIO III-IV (FIGO, 1988)

La guía de tratamiento que presentamos a continuación se fundamenta en la revisión bibliográfica realizada, pero también en la experiencia personal de los autores, acumulada durante más de 20 años de tratamiento de estas enfermas y más de 1.400 pacientes tratadas y seguidas. Probablemente en algunas indicaciones coincidamos con el estado del arte actual y en otras no tanto; en cualquier caso, hemos tenido en cuenta para su confección los patrones de recidiva en función de factores como la permeación linfovascular, penetración miometrial, infiltración cervical, presencia de enfermedad extrauterina única o múltiple, localización de la misma (pélvica o abdominal) y los patrones de fracaso (pélvicos-abdominales-a distancia) en función de los distintos tratamientos empleados: cirugía (limitada o extendida), radioterapia (endocavitaria, pélvica, extendida u abdominal), quimioterapia (con o sin radioterapia) y tratamiento hormonal.

Para la confección de esta guía de tratamiento hemos tenido en cuenta, como no podía ser de otra forma, la toxicidad, que será mayor cuando se combinan tratamientos de quimioterapia y radioterapia o se utilizan campos grandes de irradiación. Por todo ello hemos tenido que ser exhaustivos y probablemente "muy pesados" a la hora de presentar los distintos trabajos en los que se fundamenta esta guía. Por último, hemos intentado aplicar el sentido común, en situaciones en las que hay poca información o si la hay creemos que no está suficientemente contrastada.

En el futuro, la utilización de IMRT podrá disminuir la toxicidad en nuestras pacientes y probablemente será muy útil en tratamientos combinados con quimioterapia, ayudando a preservar médula ósea de las palas iliacas.

7.1. Estadio IIIA por citología peritoneal + exclusiva

Estas enfermas serán manejadas igual que las pacientes con estadios precoces: en función de grado histológico e infiltración miometrial. Por otra parte, las pacientes IIIA (por hallazgo citológico exclusivo) que presenten infiltración miometrial > 50 % con G3 o histología desfavorable y/o infiltración linfovascular, deberán recibir radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia, bien de forma secuencial y/o concurrente. Es necesario recordar que, si estas pacientes hubieran sido manejadas con cirugía limitada, su pronóstico podría ser peor ya que un porcentaje no despreciable de ellas (20-25 %) serían en realidad estadios IIIC (con dos criterios de enfermedad extrauterina).

7.2. Estadio IIIA por afectación anexial exclusiva o de serosa exclusiva

Generalmente estas pacientes tienen una buena evolución con radioterapia pélvica y endocavitaria (46 Gy a 5 × 200 cGy) + endocavitaria (1 × 700 cGy o 2 × 500 cGy).

Las enfermas que presenten alto grado histológico, histologías desfavorables, infiltración profunda miometrial y/o permeación linfovascular podrían beneficiarse de tratamiento radioterápico y quimioterápico concurrente o secuencial. Al igual que en el punto anterior, las pacientes manejadas con cirugía limitada tendrían peor pronóstico. La radioterapia endocavitaria se administrará de forma rutinaria.

7.3. Estadio IIIB por afectación vaginal exclusiva

El manejo quirúrgico de las enfermas en estadio IIIB está condicionado por la localización de la diseminación vaginal que, si es baja, impide la cirugía por irresecabilidad, lo que haría necesario un tratamiento inicial con radioterapia ± quimioterapia ± braquiterapia endocavitaria *vs.* intersticial.

7.4. Estadio patológico IIIC por afectación ganglionar exclusiva, sin otros datos de diseminación extrauterina

Desde nuestro punto de vista, todas las enfermas con ganglios pélvicos positivos se beneficiarán de radioterapia extendida a paraórticas, tanto si están afectadas como si no, debido a la alta incidencia de recidivas retroperitoneales. La dosis será de 45 Gy (5 × 180 cGy), el límite superior será el de la vena renal izquierda. La realización de sobreimpresión (10 Gy) dependerá del n.º de ganglios o de la afectación extranodal, del residuo tumoral o de pruebas de imagen (TC/RM). La asociación de quimioterapia parece razonable, sobre todo en enfermas con alto índice de recaída locoregional como a distancia (> 2 ganglios pélvicos afectos y/o ganglios paraórticos positivos o groseros en TC/RM). La radioterapia endocavitaria se administrará de forma rutinaria.

7.5. Estadios IIIA-IIIB-IIIC con más de una localización de diseminación extrauterina (citología +/serosa/anejos/ganglios, Tabla 3)

Desde nuestro punto de vista, estas enfermas tienen un patrón de recaída locoregional, abdominal y a distancia que las hacen candidatas a ser tratadas con protocolos de investigación bien con radioterapia

pélvica o extendida (si pN+ pélvicos) y quimioterapia concurrente o bien con quimioterapia y radioterapia abdominal secuencial. La administración endocavitaria debe formar parte del tratamiento habitual de estas enfermas.

7.6. Estadios IVA-IVB

Las enfermas en estadio IVA-IVB son, afortunadamente, poco numerosas. La esperanza de curación de estas enfermas pasa por un manejo quirúrgico inicial agresivo (cirugía reglada de ovario) con cito-reducción óptima (<1 cm de residuo) y su pronóstico estará íntimamente ligado al residuo tumoral, al grado y a su localización:

- a. En las enfermas con residuo tumoral grosero, de localización extrapélvica, el manejo será quimioterapia y/o hormonoterapia, en función de su estado general.
- b. En las enfermas con residuo tumoral grosero, confinado a pelvis o retroperitoneo, el manejo será quimioterapia u hormonoterapia; la utilización de radioterapia de consolidación a áreas afectas puede ser de ayuda en casos seleccionados a fin de aumentar el intervalo libre de progresión.
- c. Enfermas con residuo tumoral < 1 cm, de localización extrapélvica: se tratarán con quimioterapia u hormonoterapia. La utilización de radioterapia abdominal en estas enfermas solo se debe realizar dentro de protocolos de investigación.
- d. Enfermas sin residuo tumoral o con residuo tumoral pélvico < 1 cm, su manejo inicial, dependiendo del estado general de la paciente, será la administración de quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia abdominal. La utilización secuencial o concurrente de quimioterapia y radioterapia pélvica, o de quimioterapia y radioterapia abdominal secuencial se realizará dentro de protocolos de investigación.

7.6. Enfermas inoperables (ASA IV) o que rechazan cirugía

Serán tratadas bien con braquiterapia exclusiva o con RT externa y braquiterapia. En los casos de braquiterapia exclusiva el CTV será: todo el útero, el cérvix y entre 3 y 5 cm de la vagina a 0,5 cm de profundidad. El uso de ovoides-tándem debe realizarse en casos de estadios II o invasión del segmento uterino inferior, pudiendo prescribirse la dosis al punto A (parte medial del parametrio). Idealmente se debe incluir, dentro de la isodosis de prescripción, toda la serosa uterina y la longitud de vagina que consideremos (a 0,5 cm de profundidad). Si no se puede realizar dosimetría 3D se puede prescribir la dosis a un punto que se situará a 2 cm de profundidad del punto medio de la fuente endouterina y a todo lo largo de su eje (47).

Las dosis de braquiterapia exclusiva (HDR) será de 5×700 cGy o 6×600 cGy al CTV, con un fraccionamiento de 1 sesión por semana. ($\text{EQD}_{\alpha/\beta=10}$ de 48-50 Gy). En los casos de tratamiento combinado de radioterapia externa y endocavitaria (HDR) se administrarán 46 Gy de radioterapia externa y 2 aplicaciones de 700 cGy, $\text{EQD}_{\alpha/\beta=10}$ de ≈ 66 Gy). Las dosis ($\text{EQD}_{\alpha/\beta=3}$) que recibirán 2 cc del recto y de la vejiga no superarán 70-75 Gy, ni 90 Gy, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2000;53:5-26.
2. Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. J Epid & Biostat 1998;3(1).
3. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstetrics Gynecology 1984;60(6).
4. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. Cancer 1987;60:2035-41.
5. Boronow RC. Surgical staging of endometrial cancer: Evolution, evaluation, and responsible challenge-A personal perspective. Gynecol Oncol 1997 Aug;66(2):179-89.
6. Piver MS, Lele SB, Gamarra M. Malignant peritoneal cytology in stage I endometrial adenocarcinoma: The effect of progesterone therapy (a preliminary report). Eur J Gynaecol Oncol 1988;9(3):187-90.
7. Morrow CP. Endometrial cancer-The high-risk early-stage patient. West J Med 1990 Jul;153(1):78-9.
8. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. Gynecol Oncol 1992 Aug;46(2):145-9.
9. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Assessment of prognostic factors in EIIIA endometrial cancer. Gynecol Oncol 2002;86:38-44.
10. Van Wijk FH, Huikeshoven FJ, Abdulkadir L, et al. Stage III and IV endometrial cancer: A 20-year review of patients. Int J Gynecol Cancer 2006;16:1648-55.

11. Schorge JO, Molpus KL, Goodman A, et al. The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;63:34-9.
12. Aoki Y, Kase H, Watanabe M, et al. Stage III endometrial cancer: Analysis of prognostic factors and failure patterns after adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2001;83:1-5.
13. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, et al. Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2001;97:725-8.
14. Zuna RE, Behrens A. Peritoneal washing cytology in gynaecologic cancers: Long-term follow-up of 355 patients. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:980-7.
15. Kashimura M, Sugihara K, Toki N, et al. The significance of peritoneal cytology in uterine cervix and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997;67:285-90.
16. Obermair A, Geramou M, Tripcony L, et al. Peritoneal cytology: Impact on disease-free survival in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Cancer Lett* 2001;164:105-10.
17. Ashman JB, Connell PP, Yamada D, et al. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa. *Gynecol Oncol* 2001;82:338-43.
18. Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S, et al. The significance of adnexal involvement in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:74-9.
19. Greven KM, Lanciano RM, Corn B, et al. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer* 1993;71:3697-702.
20. Mackillop WJ, Pringle JF. Stage III endometrial carcinoma: A review of 90 cases. *Cancer* 1985;56:2519-23.
21. Bruckman JE, Bloomer WD, Marck A, et al. Stage III adenocarcinoma of the endometrium: Two prognostic groups. *Gynecol Oncol* 1980;9:12-7.
22. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
23. Nicklin JL, Petersen RW. Stage 3B adenocarcinoma of the endometrium: A clinicopathologic study gynecologic oncology. 2000;78:203-7.
24. MacKillop WJ, Pringle JF. Stage III endometrial carcinoma. *Cancer* 1985;56:2519-23.
25. Nelson G, Randall M, et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: Analysis of treatment outcomes, prognostic variables and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1999;75:211-4.
26. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, et al. Analysis of FIGO stage IIIC endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001;81:273-8.
27. Mundt AJ, Murphy KT, Rotmensch J, et al. Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO stage IIIC endometrial carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;50(5):1154-60.
28. Chadha M. Carcinoma of the endometrium. 42th Annual Meeting of ASTRO. Refresher Course 2000(111), October 22.
29. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65:82-7.
30. Greven KM. Controversies in the management of endometrial cancer. 45th Annual Meeting of ASTRO. Course 206.
31. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Stage IIIC endometrioid corpus cancer includes distinct subgroups. *Gynecol Oncol* 2002 Oct;87(1):112-7.
32. Vardi JR, Tadros GH, Anselmo MT, et al. The value of exploratory laparotomy in patients with endometrial carcinoma according to the new International Federation of Gynecology and Obstetrics staging. *Obstet Gynecol* 1992;80:204-8.
33. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, et al. Stage IVB endometrial carcinoma: The role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85-91.
34. Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;97(3):755-63.
35. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24(1):36-44.
36. Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990 Feb;36(2):166-71.
37. Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J, et al. Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: Implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Aug 1;50(5):1145-53.
38. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs. radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: Results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006 Aug 7;95(3):266-71.
39. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997;75(12):1836-41.
40. Reisinger SA, Asbury R, Liao SY, et al. A phase I study of weekly cisplatin and whole abdominal radiation for the treatment of stage III and IV endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1996 Dec;63(3):299-303.
41. Soper JT, Reisinger SA, Ashbury R, et al. Feasibility study of concurrent weekly cisplatin and whole abdominopelvic irradiation followed by doxorubicin/cisplatin chemotherapy for advanced stage endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2004 Oct;95(1):95-100.
42. Greven K, Winter K, Underhill K, et al. Final analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006 Oct;103(1):155-9.
43. Dusenbery KE, Potish RA, Gold DG, et al. Utility and limitations of abdominal radiotherapy in the management of endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2005 Mar;96(3):635-42.
44. Smith RS, Kapp DS, Chen Q, et al. Treatment of high-risk uterine cancer with whole abdominopelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Oct 1;48(3):767-78.
45. Lee SW, Russell AH, Kinney WK. Whole abdomen radiotherapy for patients with peritoneal dissemination of endometrial adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Jul 1;56(3):788-92.
46. Martinez AA, Weiner S, Podratz K, et al. Improved outcome at 10 years for serous papillary/clear cell or high-risk endometrial cancer patients treated with adjuvant high-dose abdomino-pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 2003;90:537-46.
47. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate-brachytherapy for carcinoma of endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):779-90.

CÁNCER DE ENDOMETRIO. DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES DE TRATAMIENTO

F. Casquero Ocio¹, N. Bascón Santaló², J. M.ª Azcoaga Blasco³

¹Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

²Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

³Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de endometrio es la tumoración ginecológica más frecuente, ocupando los tumores de útero y cérvix el cuarto lugar en incidencia en España en los años 1997-2002 (1) después de los tumores de mama, digestivo y ovario, mientras que solo representa el 4 % de mortalidad por cáncer en las mujeres.

La cirugía es el tratamiento de elección en la mayoría de los tumores, representando la radioterapia adyuvante en sus formas de braquiterapia vaginal, radioterapia pélvica y/o paraórtica o irradiación abdominal total un arma terapéutica de gran valor en la disminución de la recidiva local.

La irradiación de los territorios pélvicos y paraórticos requiere de una cuidadosa planificación y dosimetría para evitar la aparición de efectos secundarios, sobre todo de origen intestinal, que empeorarían la calidad de vida de las pacientes.

Este capítulo intenta poner en manos del especialista en oncología radioterápica las herramientas necesarias para una correcta planificación y dosimetría.

2. INMOVILIZACIÓN Y ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

La planificación y dosimetría son las herramientas fundamentales para asegurar la correcta irradiación del lecho quirúrgico y de los territorios ganglionares, posibilitando la disminución de la dosis en los órganos de riesgo.

Para una correcta dosimetría es imprescindible una correcta inmovilización del paciente, adquisición de imágenes mediante TC y/o RM y planificación en 3D conformada, con tendencia a implementar técnicas de intensidad modulada, imagen guiada y tomoterapia.

Previamente a la inmovilización y adquisición de imágenes, en la exploración ginecológica, si el caso lo requiere, se puede colocar un clip vascular o semilla inactiva en el cérvix o en cualquier localización más distal de la enfermedad para su correcta localización radiológica.

Se procederá al posicionamiento de la paciente en la mesa del simulador o TC en decúbito supino con los brazos cruzados sobre el pecho, almohada o taco de *poliexpan* bajo cabeza y rodillo bajo hueco poplíteo, también puede inmovilizarse a la paciente sobre cuna alfa o colchón de vacío.

La postura en decúbito prono, aunque posibilita la exclusión de más volumen de paquete intestinal del campo de tratamiento y reduce la dosis a la vejiga, produce un aumento en la dosis al recto y a los ganglios regionales al desplazarse hacia delante, lo que hace que esta posición además de su incomodidad, aumente las dosis a órganos de riesgo que suelen limitar el tratamiento (2).

Aunque existen publicaciones recientes que apuntan hacia un beneficio de esta posición en términos de minimizar toxicidad de intestino delgado, con técnicas de IMRT concretas (14).

La adquisición de imágenes de TC se realizará con la vejiga llena para desplazar el intestino delgado fuera del campo de tratamiento y tras la administración de contraste intravenoso para la correcta delimitación de órganos y trayectos vasculares y contraste oral para mejorar la estimación de las asas de intestino.

En algunos servicios se coloca además una sonda vesical llenando con contraste el balón de la Foley y una sonda rectal con marcas radiopacas o contraste.

Se adquirirán imágenes de TC cada 0,3-0,5 cm desde L2-L3 hasta 5 cm por debajo de agujero obturador, ampliando el límite superior a D10 si se quieren incluir las cadenas lumboaórticas o se quiere realizar una buena estimación del NTCP para el intestino.

3. VOLÚMENES BLANCO

3.1. Braquiterapia vaginal

En los tratamientos de braquiterapia vaginal, el espesor de tejido tratado es siempre la pared vaginal que, en la mayoría de las pacientes, tiene un espesor de 5 mm.

Podemos encontrarnos algunas pacientes con espesores de pared vaginal de 4 mm si realizamos una medición ecográfica o radiológica con el aplicador vaginal colocado.

La longitud vaginal a tratar dependerá de si el tratamiento braquiterápico es exclusivo o está asociado a radioterapia externa.

En el caso de braquiterapia complementaria a radioterapia externa es suficiente con irradiar la cúpula vaginal o 1/3 de la longitud vaginal.

En el caso de braquiterapia exclusiva tras cirugía radical se incluirá la mitad de la vagina o si se opta por una longitud estándar, esta estaría en torno a los 4-5 cm.

En caso de afectación vaginal, se incluirá la vagina en su totalidad o 2/3 según la magnitud de la afectación.

La prescripción de la dosis se realiza generalmente a una línea de puntos situados paralelos al aplicador a 5 mm en relación con las posiciones activas, colocando algún punto de optimización en el ápex del aplicador a 5 mm.

El tamaño del cilindro será el más grande posible tolerado por la paciente sin molestias, generalmente de 3 cm de diámetro y nunca inferior a 2,5 cm para minimizar el gradiente de dosis entre superficie vaginal y el punto de prescripción.

3.2. Radioterapia pélvica y paraórtica

GTV

En la mayoría de las situaciones, en tumores de endometrio el tratamiento radioterápico será posoperatorio.

En el caso de tumores no operables, deberemos delimitar con precisión el tumor primario que se incluirá en su totalidad, en toda su extensión en el cuerpo y cérvix, añadiendo los parametros si están afectos.

Se incluirán en el volumen GTV todas las adenopatías consideradas patológicas en la TC, RM o TEP, así como las adenopatías visualizadas en una laparotomía y no extirpadas.

Utilizaremos en la planificación las imágenes de TC y, si es posible, de resonancia magnética (RM) ya que mejora enormemente la definición del volumen tumoral y las estructuras uterinas y cervicales frente a la TC (3).

La TEP puede ser de gran ayuda en localizar focos de enfermedad metabólicamente activos y no detectados en los estudios convencionales (TC y/o RM).

CTV

En el caso de tumores no operados, incluirá el cuerpo y cérvix uterino, trompas y ovarios, parametros, vagina (1/2 en caso de no afectación vaginal y completamente en caso de afectación de 1/3 superior). Los territorios ganglionares se incluirán con los mismos criterios que en los tratamientos posoperatorios.

En los tumores operados se incluirá el lecho quirúrgico, los parametros, vagina con los mismos condicionantes que en tumores no operados y territorios ganglionares que pudieran tener enfermedad sub-clínica: iliacos comunes (desde el límite superior de L5), iliacos internos e iliacos externos (hasta el nivel de las cabezas femorales), obturadores (hasta 1/3 superior del agujero obturador), presacros (hasta S3) y adenopatías paraórticas en los casos indicados.

El uso de referencias óseas para la irradiación de cadenas pélvicas y paraórticas de forma posoperatoria, basadas en la experiencia 2D ha sido objeto de un amplio estudio para adecuarlo a los conocimientos anatómicos radiológicos actuales y utilizar estos conocimientos en la mejoría dosimétrica y clínica.

Clásicamente, el límite superior se sitúa en L5 S1, el inferior en el borde inferior del agujero obturador, los laterales 2 cm por fuera del marco óseo de la pelvis y en los campos laterales, el borde anterior en el borde superior del pubis y el posterior en el espacio S 2-3.

La cobertura de las cadenas ganglionares siguiendo esta técnica resulta en una cobertura inadecuada por exceso o por defecto en alguno de los márgenes, en un 95 % de los pacientes, la mayoría localizado en los bordes superiores del campo, mientras que un 56 % de pacientes tenían al menos un margen considerado como generoso, generalmente localizado lateralmente en la Rx. antero posterior (4).

Otros autores (5) han demostrado que la cobertura del tumor primario y el fundus uterino con campos convencionales puede infraestimar su cobertura en la mitad de los casos, resultando en una disminución del control local.

La utilización de linfografías, colocación de clips o toma de medidas intraoperatorias ha demostrado en todos los casos que, utilizando campos convencionales, se producen siempre áreas de infradosificación en los territorios ganglionares (7).

En estudios realizados comparativamente entre una planificación convencional y una delimitación de los vasos pélvicos a partir de una TC sin contraste se concluye que un margen del borde del campo a los vasos de 15-20 mm puede ser suficiente para la cobertura de cualquier enfermedad ganglionar micrscópica situada hasta 5 mm del borde de los vasos (4).

Otros autores (10) utilizando linfografías bipedales estiman que, para una correcta cobertura de los ganglios pélvicos, es necesaria una expansión alrededor de los vasos de 15 mm a nivel de los iliacos comunes y de 20 mm de los iliacos externos para asegurar una cobertura del 83 % de los ganglios.

La precisión en la estimación de los territorios ganglionares pélvicos con enfermedad subclínica a partir de siluetear los territorios vasculares mejora cuando se realiza la TC con contraste, y se añade un margen fijo alrededor de los vasos.

La utilización de resonancia magnética (RM) en la planificación de los tumores pélvicos comienza a implantarse y ofrece ventajas en la visualización de las vísceras pélvicas y sobre todo con los nuevos contrastes denominados USPIO (Ultra Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles) posibilita, mediante la captación por parte de los macrófagos del contraste, la visualización de ganglios normales que se presentan en color negro en la RM (4).

En el estudio de Taylor (6), una vez visualizados y dibujados los ganglios tras la inyección del contraste, se contornearon los vasos pélvicos y se realizó una expansión de 15, 10 y 7 mm respectivamente, lográndose una cobertura del 99, 96 y 90 % de los ganglios pélvicos, resultando en una disminución del intestino radiado en un 22 %.

En una segunda parte del estudio con un margen alrededor de los vasos de 7 mm y alguna modificación para la correcta inclusión de los ganglios: obturadores, uniendo el contorno de los vasos iliacos externos e internos por una tira de 18 mm de ancho, iliacos externos en su porción lateral, añadiendo anterolateralmente a lo largo del músculo íleo psoas 10 mm adicionales y presacros añadiendo una tira de 10 mm por delante del sacro para incluir los ganglios presacros, se logra una cobertura ganglionar del 99 % (Tabla 1; Figs. 1-5).

Tabla 1. Modificación de márgenes recomendada

GRUPO GANGLIONAR	MÁRGENES RECOMENDADOS (*)
Iliaca común	7 mm margen alrededor de los vasos; extensión posterior y límite lateral a psoas y cuerpo vertebral
Iliaca externa	7 mm margen alrededor de los vasos; extender límite anterior 10 mm adicionales anterolateral a lo largo del músculo psoas ilíaco para incluir ganglios iliacos externos laterales
Obturador	Unir regiones iliaca externa e interna con una banda de 18 mm de ancho a lo largo de la pared pélvica
Iliaca interna	7 mm margen alrededor de los vasos; extender límite lateral a pared pélvica
Presacro	10 mm banda por encima del área sacra anterior

(*) Incluir cualquier ganglio visible.

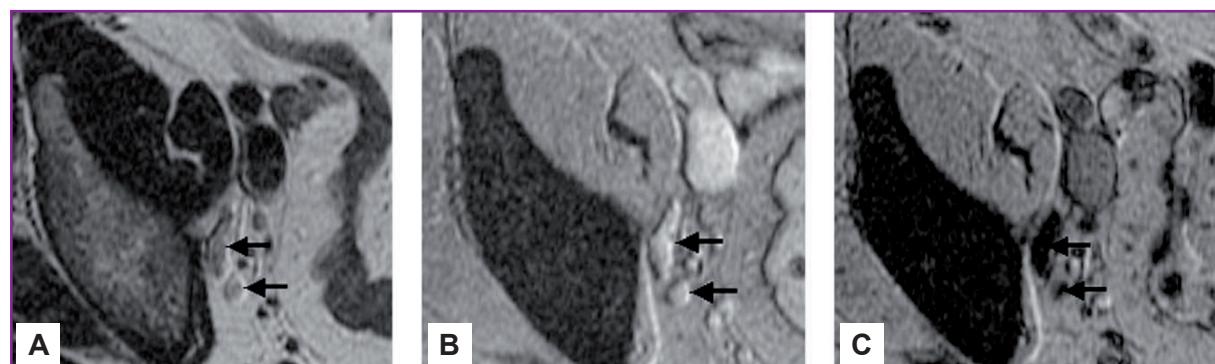


Figura 1. Imágenes axiales de RM de pelvis. Los ganglios linfáticos son señalados con flechas. (A) Imágenes T2 sin contraste. (B) Los ganglios tienen una marcada señal en las imágenes T2* antes de recibir el contraste. (C) Disminución de la intensidad de la señal en las imágenes T2* tras administrar las partículas de óxido de hierro (USPIO), mejorando la visibilidad de los ganglios (Taylor, 2005).

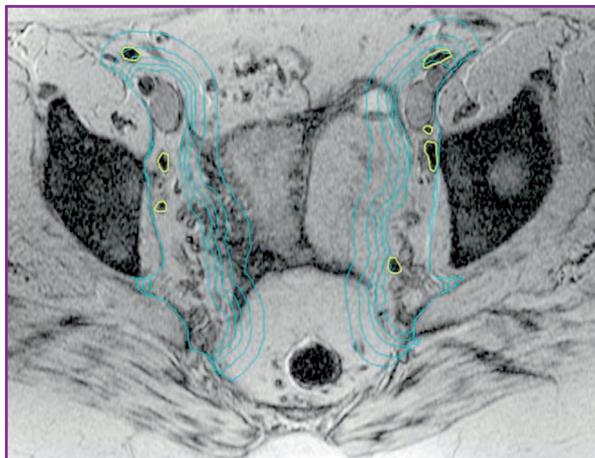


Figura 2. Imagen axial RM pélvica T2* tras la administración de partículas de óxido de hierro. Márge... nes de 3, 5, 7, 10 y 15 mm dibujados alrededor de los vasos sanguíneos pélvicos, y contorno ganglionar superpuesto en amarillo (Taylor, 2005).

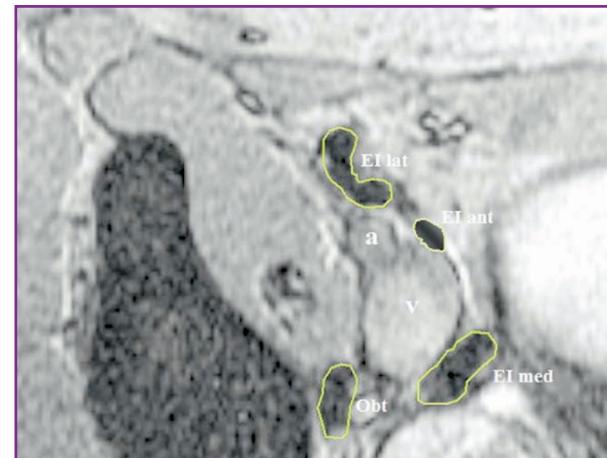


Figura 3. Imagen axial de RM pélvica de la región iliaca externa formada por ganglios laterales (EI lat), laterales a la arteria iliaca externa (a). Ganglios anteriores (EI ant), anteriomedias a la vena iliaca externa (v), y ganglios mediales (EI med), mediales y directamente posteriores a la vena. Obturadores (obt) ganglios situados entre los vasos iliacos internos e iliacos externos (Taylor, 2005).

Es de gran interés contornear bien los espacios ganglionares en los casos en que la linfadenectomía ha sido positiva por la posibilidad de enfermedad subclínica residual dado que en estos pacientes con una correcta planificación y tratamiento se puede lograr una curación del 72 % con afectación ganglionar pélvica y del 52 % con afectación paraórtica.

En el caso de estar indicada radioterapia externa se colocará el límite superior de los campos 1 cm superior a L5, y el límite inferior 1 cm por debajo de los agujeros obturadores, límites suficientes para incluir los grupos ganglionares iliacos comunes y obturadores, el resto de los límites se colocarán en relación con el contorneo del resto de las estructuras vasculares y ganglionares según las reglas referidas en la Tabla 1 y las estructuras pélvicas a las que se les añadirán los márgenes oportunos, construyéndose las protecciones conformadas a estas estructuras (11-13).

La aplicación de técnicas de ganglio centinela en tumores uterinos está poco desarrollada y únicamente hay experiencias aisladas en tumores de cérvix identificándose mediante la inyección de Tecnecio 99 y azul isosulfán un ganglio centinela en el 85 % de los pacientes, de los cuales el ganglio centinela es bilateral en el 55 % de los pacientes. Los ganglios señalados como centinelas fueron en el 80 % pélvicos en orden descendente de

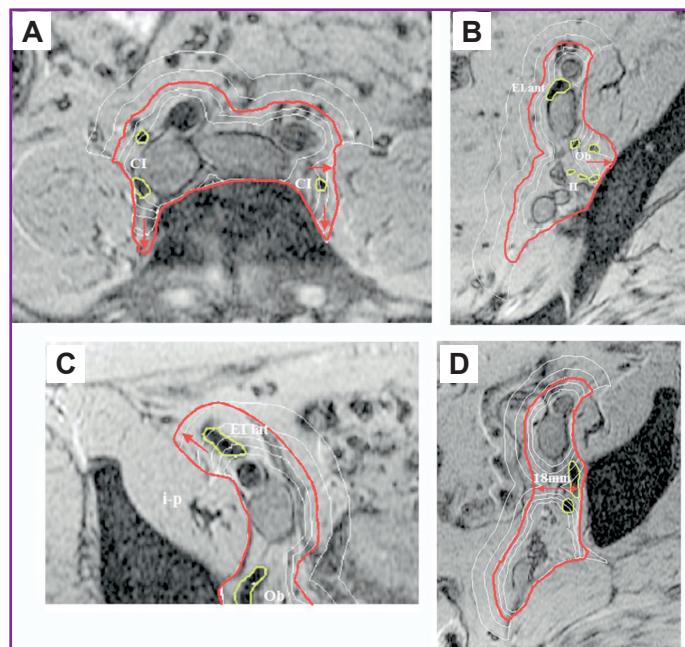


Figura 4. Asegurar la cobertura de los grupos ganglionares modificando los 7 mm de margen (línea roja). (A) Los ganglios iliacos comunes pueden apoyarse en los espacios lateral y posterior. (B) El contorno debe comprender en su totalidad la pared pélvica. (C) La cobertura de los ganglios iliacos externos laterales distales requiere ampliar el límite anterior a lo largo del músculo psoas iliaco (i-p en la figura) con 10 mm adicionales. (D) La cobertura de la región obturadora se consigue ampliando el contorno alrededor de los vasos iliacos externos en sentido medial y posterior paralelo a la pared pélvica, uniéndose al contorno del área iliaca interna. Esta banda debe tener una anchura de 18 mm.
CI iliaco común; II iliaco interno; EI lat iliaco externo lateral; EI iliaca externa anterior; EI med iliaco externo medial; Obt obturador (Taylor, 2005).

frecuencia: iliacos, obturadores y parametrales; el resto de los ganglios centinelas fueron iliacos comunes y paraórticos.

La sensibilidad de la técnica del ganglio centinela fue de 87,5 % y el valor predictivo negativo del 97 %. De momento, estos datos no son suficientes para abandonar la linfadenectomía pélvica como técnica estándar (14).

PTV

Aunque no hay un claro consenso en el margen a añadir al CTV para construir el PTV, variando las cifras entre 5 y 15 mm, la mayoría de los autores recomienda márgenes de 10 mm para compensar por movimiento de órganos e incertidumbres en el posicionamiento.

Se puede valorar reducir el margen posterior a 8 mm. Para preservar mejor el recto, como se realiza frecuentemente en tumores de próstata.

3.3. Órganos de riesgo

Los órganos en riesgo en el tratamiento de los tumores de endometrio son: recto, vejiga, intestino delgado, cabeza y cuello femorales y en caso de irradiación paraórtica, ambos riñones. Las dosis para los diferentes órganos se enumeran a continuación (2,15,16).

Recto

- Volumen a incluir: desde esfínter anal hasta la primera reflexión sigmoidea, contorneando la pared externa.
- La dosis administrada al recto se mantendrá en los siguientes límites: V 70 \leq 25 %, V 60 \leq 40 %, V 50 \leq 60 %.

Vejiga

- Volumen a incluir: toda la vejiga contorneada por la pared externa.
- La dosis administrada a la vejiga se mantendrá en los siguientes límites: V 70 < 25 %; V 60 < 40 %.

Intestino delgado

- Volumen a incluir: todas las asas de intestino delgado. Para realizar una evaluación completa del intestino delgado es necesario extender la TC de planificación en todos los pacientes hasta T11-T12. Algunos autores, incluyendo la RTOG, recomiendan solamente contornear el intestino hasta 2 cm por encima del PTV. Si queremos estimar los histogramas dosis volumen correctamente, es necesario contornear el intestino en su totalidad.
- La dosis administrada al intestino delgado se mantendrá en los siguientes límites: V 45 < 25 %.

Cabezas y cuello femoral

- Volumen a incluir: cabeza y cuello femoral bilateral.
- La dosis administrada a la cabeza y cuello femoral se mantendrá en los siguientes límites: V 52 < 5 %.

Médula espinal

- Volumen a incluir: médula espinal, contorneando médula y añadiéndole 5 mm o contorneando el canal medular.
- La dosis administrada en la médula se mantendrá en los siguientes límites: V 45 < 10 %.

Riñones

- Volumen a incluir: ambos riñones sin incluir la pelvis renal.
- La dosis administrada en los riñones se mantendrá en los siguientes límites: 2/3 de un riñón no recibirá nada de radiación y V 20 < 66 %.

Siguiendo las recientes recomendaciones del GEC-ESTRO Working Group para tumores de cérvix (7-8), podemos asumir dosis limitantes similares para órganos de riesgo que serán calculadas como dosis equivalentes a una dosis de 2 Gy por fracción (EQD_2), sumando la dosis equivalente a 2 Gy de la radioterapia externa y de la braquiterapia con los siguientes límites:

- Dosis a un volumen de 2 cc de vejiga: $D_{2cc\ vejiga} < 90\text{ Gy EQD}_2$,
- Dosis a un volumen de 2 cc de recto: $D_{2cc\ recto} < 70-75\text{ Gy EQD}_2$,
- Dosis a un volumen de 2 cc de sigma $D_{2cc\ sigma} < 70-75\text{ Gy EQD}_2$.

También se pueden calcular las dosis equivalentes a 2 Gy por fracción para un volumen de recto, vejiga y sigma de 1 cc y de 0,1 cc.

Cálculo de la dosis equivalente a 2 Gy por fracción:

$$\text{EQD}_2 = \text{BED} / 1 + 2/\alpha/\beta$$

Empleando una $\alpha/\beta = 3$ para órganos de riesgo y $\alpha/\beta = 10$ para el tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet].
2. Martín de Vidales C, Rodríguez A, Samper P. Volúmenes blanco en radioterapia conformada: carcinoma de endometrio. 3.^a ed. Madrid: Ed. Visto Bueno Equipo Creativo; 2006. p. 123-35.
3. Kim SH, Choi BI, Han JK, et al. Preoperative staging of uterine carcinoma: Comparison of CT and MR in 99 patients. *J Comput Assist Tomog* 1993;17:633-40.
4. Finlay MH, Ackerman I, Tirona RG, et al. Use of CT simulation for treatment of cervical cancer to assess the adequacy of lymph node coverage of conventional pelvic fields based on bony landmarks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):205-9.
5. Zunino S, Rosato O, Lucino S, et al. Anatomic study of the pelvis in carcinoma of the uterine cervix as related to the box technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:53-9.
6. Taylor A, Rockall A, Renznek R, et al. Mapping pelvic lymph nodes: Guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1604-12.
7. McAlpine A, Schlaerth JB, Lim P, et al. Radiation fields in gynecologic oncology (Correlation of soft tissue (surgical) to radiologic landmarks). *Gynecol Oncol* 2004;92:25-30.
8. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74(3):235-45.
9. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78(1):67-77.
10. Chao KSC, Lin BS. Lymphangiogram assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1147-52.
11. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):744-51.
12. Rose P, Cha SD, Tak WK, et al. Radiation therapy for surgically proven para aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1992;24:229-33.
13. Corn B, Lanciano RM, Greven KM, et al. Endometrial cancer with para aortic adenopathy: Patterns of failure and opportunities for cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:223-7.
14. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(3):688-93.
15. Adli M, Mayr NA, Kaiser HS. Does prone positioning reduce small bowel dose in pelvic radiation with intensity-modulated radiotherapy for gynecologic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1):230-8.
16. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1).

CÁNCER DE ENDOMETRIO. TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

J. M.^a Azcoaga Blasco¹, I. Rodríguez Rodríguez², M. Márquez García Salazar³

¹Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

²Hospital Universitario La Paz. Madrid

³Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más común en nuestro medio. En general, se suelen diagnosticar en estadios precoces, siendo poco común que se haga en estadios avanzados. La recidiva es también poco común cuando de inicio se ha aplicado una correcta cirugía y radioterapia.

Las pequeñas recidivas locales se pueden controlar con cirugía y/o radioterapia, mientras que las más grandes o la enfermedad diseminada requieren de tratamientos sistémicos. La tasa de respuestas a los tratamientos sistémicos oscila entre el 10 y el 70 % y la supervivencia media raramente sobrepasa el año.

La hormonoterapia en casos seleccionados también puede ser útil en el manejo de la recidiva o de las metástasis.

2. CIRUGÍA

En general se debe valorar la resección quirúrgica local de las pequeñas recidivas confinadas en la pelvis, sobre todo cuando ya hayan recibido tratamiento con radioterapia previamente. En recidivas mayores se debe valorar una cirugía más agresiva como la exanteración pélvica, con una tasa de supervivencia reportada de aproximadamente un 20 %.

3. RADIOTERAPIA

Si la paciente no ha recibido radioterapia previa, las recidivas confinadas a la pelvis se tratan mediante resección quirúrgica, siempre que sea posible, más radioterapia externa. Las recidivas vaginales se tratan mediante braquiterapia, valorando también tratamiento con radioterapia externa, con una tasa de supervivencia aproximada del 40 %, con peores resultados si además existe extensión pélvica o afectación ganglionar.

Si la paciente ya ha recibido radioterapia previa, se recomienda únicamente cirugía, pudiéndose valorar radioterapia intraoperatoria y tratamiento sistémico, tanto con quimioterapia como con hormonoterapia o ambas.

Se usa radioterapia sobre las recidivas ganglionares paraórticas, pudiendo valorar también el tratamiento sistémico.

En metástasis a distancia es preciso valorar resección quirúrgica si la lesión es única y el primario está controlado, pudiéndose valorar añadir radioterapia. Si no se pueden resecar, radioterapia paliativa sobre las metástasis.

En general, se aplican dosis de 45-50 Gy sobre la pelvis con las técnicas habituales y valorando sobreimpresión hasta al menos 60 Gy sobre el lugar de la recidiva. En cuanto a la braquiterapia, ya sea con alta o con baja tasa, se debe aplicar una dosis equivalente a 75-80 Gy.

4. QUIMIOTERAPIA

Ciertos fármacos han mostrado eficacia como monoterapia. La doxorubicina tiene una tasa de respuesta de entre el 17 y el 27 %. El platino de 21 %, pero la combinación de fármacos es superior a la monoterapia en cuanto a respuesta. Así, la combinación de doxorubicina y cisplatino tiene una tasa de respuestas de entre el 34 y el 45 % según ensayos y la combinación de doxorubicina, cisplatino y paclitaxel tiene una respuesta del 57 % aunque a costa de una mayor toxicidad. La supervivencia media en estos ensayos es de aproximadamente 12 meses.

La combinación de carboplatino y paclitaxel actualmente está siendo utilizada en el estudio GOG 209, comparándola a doxorubicina, cisplatino, paclitaxel y filgrastim.

5. HORMONOTERAPIA

Los agentes que más eficacia han mostrado en el cáncer de endometrio son los progestágenos y también los inhibidores de aromatasa. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes con tumores

bien diferenciados y receptores de estrógeno y de progesterona positivos. La respuesta varía entre el 15 y el 46 %. El tamoxifeno tiene un 20 % de respuestas.

En general, se recomienda el uso de acetato de medroxiprogesterona en dosis baja, en pacientes con mínimos síntomas. El tamoxifeno como segunda línea tiene un 20 % de respuestas.

6. CÁNCER DE ENDOMETRIO DE HISTOLOGÍA DESFAVORABLE

Los subtipos histológicos tales como el cáncer papilar seroso y el de células claras son tumores muy agresivos que generalmente cursan de inicio con diseminación pélvica y además con altas tasas de recidiva. En general, raramente sobreviven más de 1 o 2 años tras el diagnóstico de la recidiva o de la enfermedad extendida.

La recidiva de este tipo de tumores se maneja con quimioterapia, aunque con peores resultados que en los otros subtipos histológicos.

Se han descrito respuestas con combinación de agentes a base de paclitaxel en combinación con doxorubicina, cisplatino y carboplatino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of endometrium: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1996;62:278-81.
2. Elit L, Hirte H. Novel strategies for systemic treatment of endometrial cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2831-53.
3. Fleming GF, Brunetto VL, Celli D, et al. A Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22:2159-66.
4. Homesley HD, Boronow RC, Lewis JL, Jr. Treatment of adenocarcinoma of the endometrium at Memorial-James Ewing Hospitals, 1949-1965. *Obstet Gynecol* 1976;47:100-5.
5. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer. A phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:4048-53.
6. Lotoki RJ, Copeland LJ, DePetrillo AD, et al. Stage I endometrial adenocarcinoma treatment results in 835 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:141-5.
7. Pandya KJ, Yeap BY, Weiner LM, et al. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: An eastern cooperative oncology group study (E4882). *Am J Clin Oncol* 2001;21:43-6.
8. Price FV, Edwards RP, Kelley JL, et al. A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma: Preliminary report. *Semin Oncol* 1997;24:S15.
9. Sidhu K, Fyles A, Eisenhauer E, et al. Phase II study of the aromatase inhibitor letrozole in endometrial carcinoma-NCIC CTG IND 126 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:192b.
10. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1994;12:1408-14.
11. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:272-7.

SARCOMAS UTERINOS

J. M.^a Azcoaga Blasco¹, M. Márquez García Salazar², A. Reig Castillejo³

¹Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

²Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

³Hospital de L'Esperança. Parc de Salut Mar. Barcelona

1. INTRODUCCIÓN

Los sarcomas uterinos son un grupo raro, heterogéneo y agresivo de neoplasias que conduce frecuentemente a una diseminación y muerte temprana (1). Son tumores que se originan en el músculo y tejidos de soporte del útero.

Son tumores poco frecuentes que representan menos del 1 % de las neoplasias del tracto genital y del 2-5 % de todos los tumores del útero.

El único factor etiológico documentado en el 10 a 25 % de estas neoplasias es la irradiación pelviana previa, a menudo administrada a pacientes con hemorragias uterinas benignas desde hacía 5 a 25 años (2,3).

Representan un grupo heterogéneo de neoplasias que se desarrollan del miometrio (leiomiomas) y desde la mucosa uterina (sarcomas del estroma endometrial y sarcomas mesodérmicos mixtos o carcinosarcomas, aunque la biología tumoral de estos últimos apunta hacia un origen epitelial y así deben ser considerados a efectos de tratamiento). Los tipos histológicos por orden de frecuencia son carcinosarcomas (50 %), leiomiomas (30 %), adenocarcinomas (10 %), sarcomas del estroma endometrial (8 %) y otros tipos menos frecuentes suponen el 2 % (4).

Tienen un pronóstico pobre con una supervivencia global inferior al 50 % a 2 años, incluso en etapas tempranas de la enfermedad. Así, en estos 2 primeros años aproximadamente una tercera parte recidiva localmente y otra tercera parte lo hace a distancia a pesar de los tratamientos adyuvantes. A los 5 años la supervivencia se sitúa en función del estadio en los siguientes valores: 40-70 % para los estadios tempranos y de menos del 20 % para los avanzados (4).

Al analizar las características histológicas se constata la alta incidencia de factores de mal pronóstico que poseen, sobre todo en los estadios avanzados.

Dado los escasos trabajos prospectivos randomizados fase III, las recomendaciones de tratamiento para pacientes con esta enfermedad, se basan en resultados de estudios retrospectivos de pequeñas series, que sumado a la gran heterogeneidad histológica, su baja incidencia y las diferencias en la distribución de los factores de mal pronóstico, va a dificultar su manejo clínico.

El tratamiento principal es la cirugía, teniendo los tratamientos adyuvantes un rol controvertido (1).

2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA (OMS, 2003)

2.1. Tumores mesenquimales

Tumores del músculo liso

- Leiomioma.
- Tumores del músculo liso potencialmente malignos.
- Leiomiosarcomas:
 - Variante epitelioide.
 - Variante mixoide.

Tumores del estroma endometrial

- Nódulo del estroma endometrial.
- Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado.
- Sarcoma endometrial indiferenciado.

Miscelánea

- Tumor mixto del estroma endometrial y del músculo liso.
- Tumor adenomatoide.
- Tumor de células epiteliales perivasculares.
- Otros tumores mesenquimales (benignos y malignos).

2.2. Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales

- Adenofibroma.
- Adenomioma:
 - Adenomioma polipoide atípico.

- Adenosarcoma.
- Carcinosarcoma o tumor maligno mülleriano mixto.
- Carcinofibroma.

Los tumores uterinos con patrón sarcomatoso son un grupo heterogéneo de neoplasias constituidas por diferentes tipos histológicos, cada uno de ellos con diferente comportamiento, evolución y pronóstico (4). Los más frecuentes son los carcinosarcomas (50 %). Desde hace poco se ha comenzado a considerarlos como una variedad agresiva del adenocarcinoma de endometrio (2); sin embargo, este criterio aún no está consensuado, ya que tiene peor pronóstico que el adenocarcinoma seroso papilar o el de células claras (5). Los carcinosarcomas heterólogos van a tener peor pronóstico que los homólogos, considerándose en la actualidad que lo que tiene importancia es el tipo de componente epitelial que lo constituye (5). El leiomiosarcoma aparece en pacientes más jóvenes que el carcinosarcoma, con una meseta en edades medias (3).

3. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS (FIGO)

La clasificación FIGO para el carcinoma del cuerpo uterino es la que se aplica a los sarcomas uterinos.

Estadio I

El sarcoma se limita al cuerpo uterino. Este estadio representa el 50 % de todas las presentaciones:

- IA: tumor limitado al endometrio.
- IB: invasión miometrial de menos del 50 %.
- IC: invasión miometrial de más del 50 %.

Estadio II

El sarcoma afecta al cuerpo y cuello, pero sin extenderse fuera del útero:

- IIA: afectación glandular endocervical exclusiva.
- IIB: invasión del estroma cervical.

Estadio III

El tumor se extiende fuera del útero, pero limitado a pelvis:

- IIIA: el tumor afecta a la serosa y/o anexos y/o citología peritoneal positiva.
- IIIB: afectación vaginal.
- IIIC: metástasis en ganglios linfáticos pélvicos o paraórticos.

Estadio IV

- IVA: el tumor invade la mucosa vesical y/o intestinal.
- IVB: metástasis a distancia, incluyendo los ganglios linfáticos intrabdominales o inguinales.

4. FACTORES PRONÓSTICOS

El factor pronóstico más importante en los sarcomas uterinos es el *estadio*, y en ello coinciden todos los autores (4). Otros factores que se han consensuado serían la invasión miometrial, tipo histológico, presencia de necrosis, tamaño tumoral, invasión vasculolinfática y la uni/multicentricidad. Otros factores que también condicionarían un peor pronóstico son la edad, afectación peritoneal, presencia de citología peritoneal positiva, existencia de metástasis ováricas, metástasis ganglionares, existencia de enfermedad residual macroscópica o de márgenes afectos después de la cirugía.

- Edad avanzada

Se considera factor de mal pronóstico; al correlacionarla con el estadio y el tipo histológico, no condicionó peor evolución (6).

- Tipo histológico

Va a condicionar comportamientos diferentes, así los carcinosarcomas tienden a producir metástasis ganglionares, los leiomiosarcomas las producen con mayor frecuencia a distancia, sobre todo en pulmón (7). En el caso de los carcinosarcomas, leiomiosarcomas y sarcomas del estroma endometrial

de alto grado van a tener resultados similares en cuanto a la supervivencia; mientras que en los adenosarcomas y sarcomas del estroma endometrial de bajo grado la evolución va a ser más benigna. En un ensayo prospectivo del GOG de estadificación quirúrgica, la tasa de recurrencia en estadios precoces de carcinosarcomas fue del 53 frente al 71 % en leiomiosarcomas (7).

- *Afectación ganglionar*

Ha sido poco estudiada en la literatura, ya que son series retrospectivas con tratamientos dispares. Hasta el 45 % de los carcinosarcomas van a presentar adenopatías positivas al debut, mientras que en los leiomiosarcomas solo ocurre en un 11 a 15 %. De aquí se deduce la importancia de la linfadenectomía en los carcinosarcomas. En un estudio de la Clínica Mayo (8) sobre leiomiosarcomas, los autores aconsejan la linfadenectomía únicamente en el caso de adenopatías aumentadas de tamaño, dada la baja incidencia de metástasis nodales.

- *Citología peritoneal positiva*

Aparece en el 22 % de estadios I y II. Se asocia a enfermedad extrauterina, y es condicionante de una disminución de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (4).

- *Metástasis peritoneales*

Aparecen en el 20 % de las cirugías, sobre todo en el carcinosarcoma. Para la correcta estadificación se aconseja la realización de omentectomía. Su presencia está relacionada con disminución de la supervivencia (4).

- *Metástasis ováricas*

Aparecen en el 12 % de estadios I y II. En el leiomiosarcoma solo se ha descrito su presencia en el 3,5 %, motivo por el que algunos autores aconsejan la preservación ovárica en jóvenes (8).

- *Enfermedad residual o márgenes afectos tras la cirugía*

Cuando hay enfermedad residual disminuye la supervivencia.

- *Índice mitótico*

Este factor, junto al estadio y la invasión miometrial, son los más aceptados por todos los autores como de peor pronóstico. Así, en el caso del leiomiosarcoma, las pacientes con menos de 10 mitosis por campo de 10-HPF no recidivaron frente a las de 10-20 o mayores de 20, en las que a los 3 años las recidivas fueron del 61 y 79 %, respectivamente (9). En los carcinosarcomas, el menor grado se asocia a mayor intervalo libre de progresión.

- *Invasión miometrial*

Va a influir como factor pronóstico en estadios iniciales, de manera que a mayor invasión, disminuirá la supervivencia libre de enfermedad y la libre de recidiva local (4). También se ha relacionado con la aparición de metástasis a distancia (9).

- *Necrosis y uni/multicentricidad*

Siempre se han considerado como factores de peor evolución, pero la mayoría de los autores no los analizan (6).

- *Tamaño tumoral*

Un tamaño tumoral superior a 5-8 cm se asocia a peor evolución. En el caso del leiomiosarcoma, algunos consideran el tamaño tumoral como el factor más importante. Este factor va a influir en la supervivencia global específica, supervivencia libre de enfermedad, la libre de recidiva local y en la libre de metástasis (4,9).

- *Invasión vasculolinfática*

Su presencia supone una mayor agresividad, una mayor tendencia a la diseminación a distancia y también a la recidiva local (9).

5. TRATAMIENTO

En líneas generales, la principal arma terapéutica es la cirugía. Esta se puede complementar con radioterapia, quimioterapia o tratamiento hormonal.

Las pacientes médica mente idóneas con el diagnóstico preoperatorio de sarcomas uterinos se consideran candidatas para la cirugía. El tratamiento de elección en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso es la cirugía y esta tiene que ser óptima (4). Se debería realizar una hysterectomía abdominal, anexectomía bilateral y linfadenectomía selectiva pelviana (\pm paraórtica), junto a lavados peritoneales

de pelvis y abdomen, además de examinar diafragma, omento y la región superior del abdomen. No obstante, el estudio ganglionar y la omentectomía no siempre se realizan:

- En *carcinosarcomas* se recomienda el estudio ganglionar, ya que en el momento del diagnóstico presentan metástasis ganglionares pelvianas de hasta en el 45 %, pudiendo aparecer en estadios tempranos hasta en el 30 %. También se ha descrito en este tipo histológico al diagnóstico, la existencia de hasta el 20 % de metástasis peritoneales, recomendándose la omentectomía (9).
- En los *leiomiosarcomas* la afectación ganglionar es muy inferior, alrededor del 11 %, por lo que se recomienda la linfadenectomía en aquellos casos en que se constaten radiológicamente o en el acto quirúrgico adenopatías aumentadas de tamaño (8). También se describe en estos tumores una baja afectación metastásica en anejos, no recomendándose la ooforectomía bilateral en mujeres jóvenes (8). En cambio, en las mujeres posmenopáusicas, la preservación de ovarios no se recomienda.
- En los *sarcomas del estroma endometrial de bajo grado* es importante la ooforectomía bilateral, ya que estos tumores tienden a tener una alta concentración de receptores de estrógenos y progesterona. También tienen tendencia a la afectación linfática, por lo que se recomienda la resección de toda la enfermedad, especialmente al interior del parametrio, pudiéndose requerir la histerectomía radical (7).

Para evitar la infraestadificación, y en parte los fracasos a los tratamientos y no dificultar la evaluación de los resultados, se recomienda, en líneas generales, la correcta estadificación quirúrgica con un adecuado estudio ganglionar y peritoneal. Gracias a la estadificación exacta se puede realizar el estudio patológico de los factores pronósticos, identificándose a los pacientes de alto riesgo, candidatos a tratamientos complementarios.

5.1. Radioterapia

Tiene un papel controvertido, teniendo sus detractores y sus defensores.

Las recomendaciones actuales del National Cancer Institute para el tratamiento de sarcomas uterinos en estadio I-III, consideran la asociación de radioterapia a la cirugía como una opción de tratamiento, al igual que la quimioterapia complementaria o la cirugía exclusiva (3).

La mayoría de los autores consideran que la radioterapia es efectiva en el incremento del control local, siendo muchos menos los autores que abogan por un beneficio en la supervivencia (4), ya que una tercera parte o más de estas pacientes van a desarrollar metástasis a distancia.

En una revisión efectuada en el Hospital Clinic de Barcelona desde 1966 a 2002, donde se seleccionaron 26 publicaciones con más de 50 pacientes (Medline/PubMed). Se juntaron 2.528 pacientes, donde el 44 % habían efectuado RT posoperatoria. En el 70 % de las publicaciones se consideró la RT beneficiosa por incrementar el control local, y en el 25 % se indicó un aumento en la supervivencia (5).

El único estudio aleatorizado que ha evaluado el papel de la radioterapia es el estudio de la EORTC 55874 (10), donde las pacientes tras la cirugía, con estadios I y II de todos los tipos histológicos, fueron randomizadas a recibir o no radioterapia. La RT demostró una reducción significativa de la recaída pélvica, con tasas de recaída pélvica a los 5 años del 18 frente al 36 % para el grupo control ($p = 0,0012$). No se encontró beneficios en supervivencia a los 5 años (58 vs. 56 %, $p = 0,92$). Al valorar los distintos tipos histológicos, se comprobó que el beneficio en control pélvico se obtuvo en carcinomas, no en leiomiosarcomas, y en el caso de los sarcomas del estroma endometrial, al ser pocos los incluidos, no permitía comentario específico.

La radioterapia pélvica y la braquiterapia se llevan a cabo mediante las mismas técnicas y dosis que en el cáncer de endometrio. La irradiación abdominal total (4) se ha empleado en algunos trabajos, pero son series cortas, y no está comparado con la irradiación pélvica, necesitándose estudios a este nivel, que nos permitan datos basados en la evidencia.

- En los *carcinosarcomas*, basándonos en que sus patrones de recaída (se van a comportar como carcinomas de alto riesgo), se deben a su componente epitelial, podemos recomendar la radioterapia a las pacientes de alto riesgo (índice mitótico alto, invasión en profundidad miometrial, edad > 60 años, afectación cervical), y para los casos en que exista enfermedad pélvica o macroscópica.
- En los *leiomiosarcomas* se considerará la radioterapia pélvica en el caso de enfermedad microscópica o macroscópica, preferiblemente dentro de ensayos clínicos evaluando radioterapia con quimioterapia secuencial o concurrente.

– En los *sarcomas del estroma endometrial* parece que los mejores resultados se lograrían con radioterapia adyuvante, principalmente en aquellos pacientes en las que no se realizó linfadenectomía por la alta proporción de afectación ganglionar en algún momento de su evolución (2).

La radioterapia pélvica puede indicarse para mejorar la calidad de vida de las pacientes, ya que la recaída pélvica se asocia a dolor, sangrado y obstrucción intestinal.

5.2. Quimioterapia

La quimioterapia adyuvante ha sido investigada en sarcomas uterinos debido al gran riesgo que presentan estos tumores de metastatizar a distancia.

La utilidad de la quimioterapia es difícil de evaluar, ya que las pacientes que se incluyen en los estudios, donde se valora la tasa de respuesta y toxicidades de los distintos agentes, que generalmente son fase II, tienen tumores avanzados y con gran masa tumoral, no resecables quirúrgicamente o con recidiva local o metástasis a distancia, y además suelen ser series muy cortas (5).

Los fármacos considerados más efectivos son la adriamicina, ciclofosfamida, cisplatino, DTIC, gencitabina, temozolamida e ifosfamida (4).

Destacamos varios estudios que consideramos interesantes ya que analizan el papel de la quimioterapia:

- Estudio fase III de Omura y cols. (11), en el seno del GOG, que demostró en 156 pacientes estadios I y II, aleatorizadas a recibir o no 8 ciclos de adriamicina, que disminuía la incidencia de metástasis a distancia, sin impacto en la supervivencia.
- Cochrane (12) efectuó un metanálisis de 14 ensayos, reuniendo 1.568 pacientes, donde demostró que la quimioterapia aumentaba la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de recidiva local y la supervivencia libre de metástasis, sin impacto en la supervivencia.
- Estudio fase II (13) de la EORTC (EORTC 55923), donde 41 pacientes con carcinosarcomas estadios III y IV o recurrentes recibieron la combinación de CDDP, doxorubicina, ifosfamida y mesna. Se obtuvo una tasa de respuesta del 56%, con una supervivencia media de 26 meses, pero con una toxicidad importante, de manera que los autores concluyeron en buscar alternativas al CDDP.
- En la revisión sistemática (14) de la literatura realizada por el grupo Ontario, se concluye que el número de ensayos bien diseñados es insuficiente, al igual que estudios aleatorizados amplios, donde no se separan los grupos histológicos, generándose por tanto más hipótesis que conclusiones. Se aboga por el uso de la quimioterapia en las pacientes con enfermedad avanzada y con síntomas, de manera que en el carcinosarcoma es más razonable el uso de ifosfamida y CDDP, y en el leiomiosarcoma se usaría como 2.^a línea el docetaxel y la gencitabina. No hay evidencia para el uso de quimioterapia en los sarcomas del estroma endometrial.
- Estudio fase II del GOG-150 (15) en carcinosarcomas estadios I-IV con cirugía óptima que aleatoriza a las pacientes tras la cirugía a recibir CDDP + ifosfamida frente a irradiación abdominal total. Concluye que el esquema de quimioterapia reduce la tasa de recaída y prolonga significativamente la supervivencia global, frente al de radioterapia; sin embargo, debido a la alta tasa de recaídas y la pobre supervivencia global es imperativo el uso de nuevas terapias adyuvantes.

Es razonable ofrecer quimioterapia paliativa a pacientes con enfermedad médica inoperable, avanzada o recurrente que sean sintomáticas seleccionándolas por estado general, comorbilidad asociada y edad (1).

Actualmente, se están efectuando estudios de marcadores biológicos (CD10, p53, c-Kit, Cox-2, HER-2/neu, receptores de estrógenos y progesterona). También son de destacar los estudios en marcha donde se valora el tratamiento combinado, como el SAR-GYN 1, estudio multicéntrico francés, que aleatoriza a pacientes en estadios I y II a recibir radioterapia frente adriamicina, CDDP e ifosfamida seguida de radioterapia. Y el estudio fase II NTC 00231842 en carcinosarcomas, donde las pacientes tras CDDP + ifosfamida reciben radioterapia y posteriormente el mismo esquema de quimioterapia.

5.3. Tratamiento hormonal

Los agentes hormonales, especialmente progestágenos, son el tratamiento de elección en el sarcoma estromal avanzado o recurrente. Los inhibidores de la aromatasa, agonistas LH-RH y moduladores selectivos de receptores estrogénicos se usarán como segunda o tercera línea hormonal.

6. OPCIONES DE TRATAMIENTO ESTÁNDAR POR ESTADIOS (3)

Estadios I y II

- Cirugía (histerectomía abdominal total + anexectomía bilateral y linfadenectomía selectiva pélvica ± paraórtica).
- Cirugía + radioterapia pelviana.
- Cirugía + quimioterapia adyuvante.
- Cirugía + radioterapia adyuvante (RT externa + braquiterapia).

Estadio III

- Cirugía (histerectomía abdominal total + anexectomía bilateral y linfadenectomía selectiva pélvica ± paraórtica + resección macroscópica de todo el tumor).
- Cirugía + radioterapia pelviana.
- Cirugía + quimioterapia adyuvante.

Estadio IV

No existe actualmente ninguna terapia estándar para pacientes en este estadio de la enfermedad. Deben incluirse en ensayos clínicos. Son razonables los tratamientos paliativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solis, J. Sarcomas uterinos: manejo actual. Rev Chil Obstet Ginecol 2005;70(5):332-9.
2. Creutzberg CL. Endometrial cancer. In: Gunderson L, Tepper JE et al. Clinical radiation oncology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill/Livingstone; 2007.
3. PDQ database: uterine sarcoma. Version Health Professional. National Cancer Institute. Actualizado 08/10/2006. Disponible en: www.cancer.gov
4. Rovirosa A. Sarcomas uterinos. Cabero LI, Iglesias X, Balagueró LI, et al. (Coords.). XII Curso intensivo de formación continuada: ginecología oncológica. Madrid: Ergón; 2005. p. 161-70.
5. Rovirosa A. Tumores uterinos con componente sarcomatoso. Pasado, presente y futuro. Oncología 2006;29(7):277-82.
6. Ferrer F, Sabater S, Farrus B, et al. Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: A retrospective study from the Group Català Occità d’Oncologia. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1999;44(2):47-52.
7. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al. (Eds.). Cancer management: A multidisciplinary approach. 7th ed. New York, NY: The Oncology Group, a division of SCP Communications; 2003. p. 470-3.
8. Quintoli RL, Metzinguer DS, Connie S, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: Prognostic indicators, surgical management and adjuvant therapy. Gynecol Oncol 2003;89:460-9.
9. Major FJ, Blessing JA, Silverber SG, et al. Prognostic factors in early stages uterine sarcoma. A gynecologic oncologic group study. Cancer 1993;71:1702-9.
10. Pecorelli SL. European Organization for Research and Treatment of Cancer: Phase III randomized study of adjuvant pelvic radiotherapy versus observation alone in patients with completely resected, stage I or II high-grade uterine sarcoma, EORTC-55874, Clinical trial, Closed.
11. Omura GA, Blessing J, Major F, et al. A randomized clinical trial of adjuvant Adriamycin in uterine sarcomas: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 1985;3:1240-5.
12. Tierney J. Adjuvant chemotherapy for localized respectable soft tissue sarcoma in adults, in the Cochrane database of systematic reviews. Oxford: The Cochrane library; 1999;2:1-30.
13. Van Rijswik RE, Vermoeden JB, Reed N, et al. Cisplatin, doxorubicin and ifosfamide in carcinosarcoma of the female tract. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of cancer, Gynecological cancer group (EORTC 55923). Eur J Cancer 2003;39(4):481-7.
14. Kanjeeekal S, Chambers A, Fung MF, et al. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: A systematic review of the literature. Gynecol Oncol 2005;97:624-37.
15. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, et al. A gynecologic oncology group randomized trial of whole abdominal irradiation vs cisplatin-ifosfamide + mesna in optimally debulked stage I-IV carcinosarcoma of the uterus. Gynecol Oncol 2007 Nov;107(2):177-85.

RECIDIVA EN SARCOMAS UTERINOS

J. M.^a Azcoaga Blasco¹, M. Márquez García Salazar², I. Rodríguez Rodríguez³

¹Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

²Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

³Hospital Universitario La Paz. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

Los sarcomas uterinos en general son tumores agresivos y altamente recidivantes. Los sarcomas mesodérmicos mixtos, los leiomiosarcomas de alto grado y los sarcomas estromales tienen un comportamiento muy agresivo. Pacientes que debutan en un estadio inicial confinado al útero tienen una supervivencia global aproximada del 50 % entre 2 y 5 años. El 71 % de las pacientes diagnosticadas de leiomiosarcoma recaen, así como el 50 % de las pacientes diagnosticadas de sarcoma mesodérmico mixto. Los sarcomas de bajo grado tienen una evolución más indolente, con una supervivencia larga, y pueden presentar recaídas tras un largo intervalo libre de enfermedad.

Los sarcomas uterinos tienen una gran incidencia de recidiva a nivel ganglionar y pulmonar. El leiomiosarcoma metastatiza con frecuencia a nivel pulmonar y el mesodérmico mixto lo hace con más frecuencia a nivel extrapulmonar.

Las metástasis pulmonares pueden ser valoradas para intentar su resección quirúrgica en pacientes seleccionadas, habiéndose constatado una supervivencia a 5 años entorno a un 33 %, dependiendo del número de metástasis y sobre todo de la bilateralidad, siendo esta última un predictor de la supervivencia tras metastatectomía.

En general, la media de supervivencia en los sarcomas mesodérmicos mixtos tras metastatizar es de menos de 1 año, aunque hay descritos casos de larga supervivencia tras la resección de metástasis pulmonares. En el leiomiosarcoma con recidiva irrecesable fuera del útero raramente se obtienen largas supervivencias a menos que el tumor sea de muy bajo grado.

El manejo de las metástasis de los sarcomas uterinos, en general, es el mismo que el de las metástasis de los sarcomas de partes blandas. Incluye la resección quirúrgica en las metástasis aisladas, la radioterapia local y la quimioterapia paliativa.

2. RECIDIVA LOCAL

Es muy frecuente que los sarcomas uterinos recidiven a nivel local, tanto en vagina como en pelvis. Para el tratamiento de la recidiva hay que tener en cuenta el tratamiento inicial practicado. Es fundamental conocer el tipo de cirugía que se había realizado y, sobre todo, si se había aplicado radioterapia adyuvante o no.

Si la recidiva es exclusivamente vaginal se debe valorar la resección quirúrgica y, si la paciente no había recibido radioterapia previa, debe recibir posteriormente radioterapia externa y braquiterapia vaginal. En caso de no poder resecarse quirúrgicamente, se tratará con radioterapia externa y braquiterapia: dosis de 45-50 Gy sobre pelvis y braquiterapia hasta alcanzar una dosis biológica equivalente en torno a los 80 Gy, ya sea con baja o con alta tasa de dosis.

Si la recidiva es extravaginal, y si esta es solo pélvica y la paciente no ha recibido radioterapia previa, se debe aplicar radioterapia externa pélvica con dosis de 45-50 Gy sobre la pelvis con valoración de sobreimpresión hasta alcanzar dosis de, por lo menos, 60 Gy.

Cuando la recidiva es extrapélvica se puede tratar con radioterapia externa abdominal (excepto en el leiomiosarcoma), en el caso de no haberla recibido previamente, y/o quimioterapia y/o hormonoterapia. Si la paciente ha sido tratada previamente con radioterapia, se puede valorar quimioterapia y/o hormonoterapia.

3. METÁSTASIS A DISTANCIA

Si la metástasis es aislada y operable, se reseca quirúrgicamente y después se puede tratar con quimioterapia y/o hormonoterapia o con quimioterapia y radioterapia paliativa u hormonoterapia. Si no pudiera resecarse, se trata con quimioterapia y se puede valorar radioterapia paliativa y/o hormonoterapia.

Cuando las metástasis son generalizadas se puede valorar hormonoterapia y cuidados de soporte, o quimioterapia y cuidados de soporte.

3.1. Quimioterapia

Existe evidencia razonable basada en estudios en fase II y III para ofrecer tratamiento con quimioterapia en los sarcomas uterinos recidivados. Estos estudios muestran un aumento de respuestas parcial y total y un aumento de la media de supervivencia.

La doxorubicina como agente único en dosis de al menos 60 mg/m^2 cada tres semanas es una opción razonable para paliación en enfermedad recurrente o metastásica.

La combinación de cisplatino e ifosfamida se puede emplear en pacientes con recidiva o metástasis de sarcoma mesodérmico mixto.

Gemcitabina con docetaxel ha mostrado resultados como segunda línea en el leiomiosarcoma.

No existe evidencia de ninguna combinación para el tratamiento específico del sarcoma estromal.

3.2. Hormonoterapia

Puede existir cierta respuesta con el empleo de terapia hormonal, en especial con antiestrógenos como:

- Acetato de megestrol.
- Acetato de medroxiprogesterona.
- Tamoxifeno.
- Análogos LHRH.

Manejo de los sarcomas del estroma endometrial con análogos.

Es frecuente que los sarcomas uterinos y, sobre todo, los sarcomas del estroma expresen receptores hormonales de estrógeno y progesterona. Es conocido el aumento de la incidencia de sarcomas uterinos en pacientes que están en tratamiento con terapia estrogénica y con tamoxifeno.

Las mayores respuestas se han descrito con el empleo de progestágenos (acetato de megestrol, medroxiprogesterona e hidroxiprogesterona) con duración de la misma de hasta 90 meses e incluso se han descrito hasta 180 meses con megestrol. También se han constatado respuestas con inhibidores de aromatasa, siendo letrozol el más utilizado, constatando algunos autores más de un 80 % de respuestas y una duración de las mismas de hasta 37 meses. Por último, aunque menos probado, en alguna ocasión se han descrito respuestas parciales con el empleo de análogos LHRH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Omura GA, Blessing JA, Major F, et al. A randomized trial of adriamycin versus no adjuvant chemotherapy in stage I and stage II uterine sarcomas. Proc Am Soc Clin Oncol 1983;C-580.
2. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A gynecologic oncology group study. Cancer 1993;71(4 Suppl):S9.
3. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, et al. Patterns of metastasis in uterine sarcoma. An autopsy study. Cancer 1989;63:935-8.
4. Omura GA, Blessing JA, Major F, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 1985;3:1240-5.
5. Mountain CF, McMurtrey MJ, Hermes RE. Surgery for pulmonary metastasis: 20 years experience. Ann Thorac Surg 1984;38:323.
6. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, et al. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. Gynecol Oncol 1992;45:202-5.
7. Hannigan EV. Long-term survival with metastatic uterine sarcoma. NY State J Med 1985;85:195-6.
8. Salazar O, Bonfiglio T, Dorfler D, et al. Uterine sarcomas: Analysis of failures with special emphasis on the use of adjuvant radiation therapy. Cancer 1978;42:1161-70.
9. Larson B, Silfversward C, Nilsson B, et al. Mixed mullerian tumours of the uterus, prognostic factors: A clinical and histopathologic study of 147 cases. Radother Oncol 1990;17:123-32.
10. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, et al. Uterine leiomyosarcoma: Analysis of treatment failures and survival. Gynecol Oncol 1996;62:25-32.
11. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2000;79:147-53.
12. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. Cancer 1983;52:626-32.
13. Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the gynecologic oncology group). Cancer 1985;55:1648-53.
14. Miller DS, Blessing JA, Kilgore LC, et al. Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcomas: A gynecologic oncology group study. Am J Clin Oncol 1999;74:346-9.
15. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, et al. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 1991;9:1962-6.

16. Look K, Sandler A, Bessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: A gynecologic oncology group (GOG) study. *Gynecol Oncol* 204;92:644-7.
17. Rose PG, Blessing JA, Soper JT, et al. Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1998;70:267-71.
18. Slayton RE, Blessing JA, Look K, et al. A phase II clinical trial of diaziquone (AZQ) in the treatment of patients with recurrent leiomyosarcoma of the uterus. A gynecologic oncology group study. *Invest New Drugs* 1991;9:207-8.
19. Sutton G, Blessing JA, Park R, et al. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: A study of the gynecologic oncology group. *Obstet Gynecol* 1996;87:747-50.
20. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase II trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinoma: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2007;10;25(5):526-31.
21. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2006;10:1188-98.
22. Pink D, Lindner T, Mrozek A, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: Single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006;101:464-9.

SEGUIMIENTO DE LOS TUMORES DE ENDOMETRIO

N. Bascón Santaló¹, F. Casquero Ocio², M.^a L. Fernández¹

¹Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

²Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

1. INTRODUCCIÓN

La mayor parte de las pacientes que son diagnosticadas de cáncer de endometrio y tratadas en un servicio de oncología radioterápica son sometidas a un programa de seguimiento de su enfermedad. Aunque hacemos esto de forma rutinaria, es juicioso plantear algunas preguntas al respecto. ¿Es realmente útil este seguimiento?, ¿qué beneficios reales obtiene la paciente con él?, ¿qué pruebas complementarias son las idóneas?, ¿cuál debe ser su frecuencia y duración? Otras cuestiones de actualidad como el impacto económico son también de obligado abordaje.

2. DETECCIÓN DE LA RECIDIVA INTERVISITA O INTRAVISITA

El cáncer de endometrio es una patología que presenta un índice de recidivas en estadios precoces que está por debajo del 14 % en la mayoría de los estudios (1). Debemos, por tanto, admitir que el grupo de pacientes que se beneficiaría de esta detección precoz de la recidiva sería pequeño. Diferentes estudios intentan establecer si estas recidivas son realmente detectadas por el médico en la visita convencional, o es el paciente el que acude a la consulta médica por la aparición de un síntoma concreto. Así, Berchuck y cols. (2) en un estudio de 512 pacientes seguidas observó que más del 60 % de ellas presentaban algún signo o síntoma por el que acudían a la consulta, en otras series sobrepasa el 70 % (3-5).

Parece de interés informar a las pacientes sobre la posible sintomatología que puedan presentar relacionada con la aparición de las recidivas. Reddoch y cols. (6) recogen estos síntomas que se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1. Información a la paciente en el seguimiento del cáncer de endometrio

SÍNTOMAS	
1	Dolor (pelvis, abdomen, cadera o espalda)
2	Sangrado (vaginal, vejiga o recto)
3	Inflamación (abdomen o piernas)
4	Náuseas o vómitos
5	Disminución del apetito o pérdida de peso
6	Mareos
7	Tos o acortamiento de la respiración
8	Aparición de masas o lesiones cutáneas

3. ESTUDIOS REALIZADOS EN EL SEGUIMIENTO Y SU UTILIDAD REAL

Los estudios realizados en los programas de seguimiento incluyen exploración pélvica y pruebas complementarias como citología, marcadores tumorales, radiografía de tórax y pruebas de imagen: ecografía abdominal, TC y, en algunos casos, RM. Para determinar la utilidad real de estas pruebas en la detección de las recidivas es interesante que nos extendamos en el perfil de localización de estos fracasos de la enfermedad.

Parece que la recidiva a distancia es la más frecuente en las pacientes con cáncer de endometrio que han recibido radioterapia pélvica. En el estudio de Berchuck (2), con un índice de recidivas del 12 %, el 46 % de las recidivas se localizaron a distancia y extrabdominales, solo el 27 % de los casos fueron recidivas vaginales exclusivas. En el estudio de Mourice (7) con 90 pacientes, el índice de recidivas fue del 8 %, localizadas a distancia en el 70 % de los casos. Otros estudios reflejados en la Tabla 2 demuestran lo mismo.

3.1. Pruebas realizadas en los estudios de seguimiento

3.1.1. Citología

La capacidad de la citología vaginal rutinaria para detectar recidivas sintomáticas ha sido evaluada por algunos autores. TY Ng no obtiene ninguna citología positiva en el seguimiento de las 14 pacientes

Tabla 2. Recidiva local y a distancia						
AUTORES	REFERENCIA	N	RECIDIVA	LOCAL	DISTANCIA	AMBAS
Lurain	8	264	33 (12,5 %)	3	27	3
Podczaski	9	300	47 (15,6 %)	16	29	2
Shumsky	10	317	53 (16,7 %)	25	28	—
Redoch	6	398	44 (*) (11,1 %)	15	16	8
Owen	11	97	17 (17,5 %)	8	9	—
Salvesen	5	249	47 (18,9 %)	15	32	—

(*) Detalles sobre las recidivas disponibles de 39 pacientes

que recidivaron de las 86 evaluables, a pesar de que 2 de ellas fueron recidivas locales (12). Este fracaso de la citología en la detección de recidivas locales se repite en el estudio de Bristow (4) realizado en 377 pacientes con estadios precoces y avanzados con un índice de recidiva global del 16,2 % (61/377 pacientes), recidiva aislada vaginal 2,9 % (11/377 pacientes) y detectándose por citología solo el 18 % de estas recidivas (2/11), lo que supondría que menos del 1 % de estas pacientes ha sido diagnosticada de su recidiva con esta técnica. Reddoch (10) del MD Anderson identifica una recidiva vaginal aislada por citología de 9 detectadas en 412 pacientes seguidas. Cooper y cols. (13) detectaron 5 recidivas vaginales con esta técnica de 36 detectadas en 717 pacientes seguidas.

Estos datos sugieren que la citología vaginal rutinaria en ausencia de enfermedad visible es una técnica diagnóstica ineficaz en la detección de recidivas confinadas a vagina.

3.1.2. RX de tórax, marcadores tumorales

Algunos protocolos de seguimiento incluyen la realización de una Rx de tórax bianual o anual en los 3 primeros años. En el estudio de Reddoch (6) en pacientes con estadio I en 398 pacientes evaluables, de las 23 recidivas sintomáticas de las 39 presentadas, solo en una paciente la Rx de tórax fue la prueba de detección. En el estudio de Berchuck, 9 recidivas de las 44 presentadas en un grupo de 354 pacientes evaluables fueron detectadas por esta técnica. Otros estudios confirman estas cifras (14). La sensibilidad de esta técnica se eleva en el estudio de Podczaski y cols. (15), alcanzando el 42 % de las recidivas sintomáticas (10/24), también es elevado en el estudio de Shumsky (16) alcanzando el 54 % de las recidivas sintomáticas (6/11). Estudios más extensos en pacientes en estadios avanzados con histologías más desfavorables con una incidencia más alta de metástasis pulmonares puedan poner de manifiesto el valor de esta prueba dentro del seguimiento en este grupo concreto de pacientes.

Pocos estudios valoran la utilidad del CA 125 en los protocolos de seguimiento. Pastner y cols. (17) valoran las recidivas asociadas al aumento de este marcador tumoral en un grupo de 125 pacientes con estadios iniciales. El índice de recidivas fue del 10,4 % (13/112). En 7 pacientes se observó incremento del marcador en recidivas pélvicas (1 paciente), pulmonar (2 pacientes) y abdominal (4 pacientes). 4 pacientes de la serie presentaron elevación del marcador por enteritis rácica con obstrucción parcial o total de intestino delgado sin observarse recidiva. Ninguna de las 6 recidivas vaginales presentó elevación del marcador. En el estudio de Reddoch se detectaron 6 recidivas con esta técnica de 39 detectadas (23 sintomáticas). Todos ellos eran tumores grado 3, papilar seroso o células claras. Son, por tanto, necesarios estudios con mayor número de pacientes para determinar la sensibilidad del CA 125 en la detección de recidivas subclínicas.

3.1.3. Ecografía, TC

Los estudios de Morice (7) y Gaducci (1) incluyen ecografía abdominal anual en sus programas de seguimiento. El índice de detección de recidivas sintomáticas fue del 4 y del 13 %, respectivamente. La TC detectó en el estudio de Gaducci un 20 % de recidivas asintomáticas y un 5% en el estudio de Reddoch.

3.1.4. TEP

En la actualidad hay poca experiencia en la valoración de la utilidad de la TEP en el seguimiento del cáncer de endometrio. En 3 estudios realizados por Belhocine (18), Chao (19) y Rebollo-Aguirre (20) se demostró el impacto positivo de esta técnica de imagen, ya que se obtuvo información adicional sobre la extensión de la enfermedad que modificó el manejo de la recidiva hasta un 30 % de los casos.

Para evitar la influencia de la inflamación debida al tratamiento RT, la realización de una TEP de seguimiento debe posponerse entre 3-6 meses (22). Nishiyama en su estudio del 2008 (21) intenta definir un valor de corte para determinar si existe respuesta o no tras el tratamiento. Tomando como referencia un SUV de 3,8 como punto de corte entre los pacientes respondedores y no respondedores, la sensibilidad de la prueba es del 90 % y la especificidad del 63,5 %.

Se necesitan estudios más amplios y técnicas de fusión con RM y TC para mejorar las posibilidades de esta técnica.

3.2. Exploración física

En los diversos estudios valorados, en los que parecen fracasar las pruebas complementarias en la detección de la recidiva asintomática, la exploración pélvica bimanual parece ser la única herramienta que contribuye a mejorar esta detección. En 7 estudios en los que se compararon las técnicas de detección de recidiva asintomática el examen clínico mostró la mayor eficacia (del 5 al 33 %) (1,6,7,9,10,12,14).

4. APORTACIÓN DE LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA RECIDIVA A LA SUPERVIVENCIA DE LA PACIENTE

Diferentes estudios han valorado la aportación a la supervivencia de las pacientes de la detección precoz de la recidiva. De 4 estudios que valoran este aspecto, solo en el realizado por Gordon y cols. se observa mejor supervivencia en el grupo de pacientes en el que se diagnostica la recidiva asintomática en un control rutinario ($p = 0,048$). Los estudios de Shumsky (16), Owen (11), Duncan (3), Agboola (14), Gaducci (1) o Morice (7) no confirman esta significación estadística.

5. VALORACIÓN DEL COSTE DE LOS PROGRAMAS DE SEGUIMIENTO

Algunos trabajos como el de Agboola (14) se centran en el coste de los programas de seguimiento exhaustivo. Recordemos que el porcentaje de recidivas presentado en las pacientes con cáncer de endometrio es bajo, al igual que la rentabilidad de las pruebas diagnósticas en la detección de recidivas asintomáticas. La realización de estas pruebas es cara para el sistema y no existe evidencia de mejora de la supervivencia en las pacientes en las que la detección de recidivas es asintomática. Por ello no recomienda la inclusión de estas pruebas de forma sistemática.

6. OTROS ASPECTOS DE LOS PROGRAMAS DE SEGUIMIENTO A TENER EN CUENTA

Aunque parece que los datos no apoyan el seguimiento programado, hay que tener en cuenta otras consideraciones a favor de los programas de seguimiento. Los estudios son retrospectivos y las tasas y tipos de recidivas son muy variables. Parece, por tanto, razonable continuar con programas hasta que estudios randomizados prospectivos con mayor número de pacientes sean publicados. Es probable que exista también un beneficio psicológico para la paciente, aunque no ha sido todavía determinado. Reddoch, en su estudio, apunta la posibilidad de establecer comunicación telefónica tras una educación de las pacientes en la sintomatología propia de la recidiva y asegurando inmediatez en la atención, facilitando de esta manera este soporte. No debemos olvidar la importancia de la recogida de la toxicidad crónica que presentarán estas pacientes, la cual se realiza en las visitas.

7. CONCLUSIONES

Basado en la interpretación de esta información parece sensato establecer programas adaptados a los grupos de riesgo de recidiva e historia natural de la enfermedad:

- *Pacientes de bajo riesgo*
 - Historia clínica y exploración pélvica semestral o anual.
 - Seguimiento recomendable durante 3 años.
- *Pacientes de alto riesgo*
 - Historia clínica y exploración pélvica cada 3 a 6 meses, durante 3 años y semestral hasta los 5 años.

Se recomienda informar a las pacientes de la posible sintomatología asociada a recidiva para que establezcan contacto con su médico.

En la actualidad, no existe suficiente evidencia científica para el uso rutinario de citología, Rx de tórax, TC, ecografía abdominal, niveles de CA 125 o TEP para detectar recidivas asintomáticas y mejorar la supervivencia de estos pacientes. Futuros estudios con mayor número de pacientes estratificados por grupos pronósticos podrían mejorar el rendimiento de estas pruebas y modificar estos esquemas de seguimiento.

Otros aspectos como el soporte psicológico deberán ser evaluados con más detalle en nuevos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gadducci A, Cossio S, Fanucchi A, et al. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res* 2000;20:1977-84.
2. Berchuck A, Anspach C, Evans A.C, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecology* 1995;59:20-4.
3. Gordon AF, Owen P, Chen PF, et al. A critical evaluation of follow up of women treated for endometrial adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol* 1997;17(4):386-9.
4. Bristow RE, Purinton S, Santillan S, et al. Cost effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006;103:109-713.
5. Salvesen HB, Aíslén LA, Iversen T, et al. Recurrence of endometrial carcinoma and the value of routine follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1302-7.
6. Reddoch JM, Burke TW, Morris M, et al. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: Development of a follow up scheme. *Gynaecol Oncol* 1995;59:221-5.
7. Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, et al. Value and cost evaluation of routine follow up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:985-90.
8. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of endometrium. *Obstet Gynecol* 1991;78:63-9.
9. Podczaski E, Kamiski P, Gurski K, et al. Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of early endometrial cancer after primary surgery. *Gynaecol Oncol* 1992;47:323-7.
10. Shumsky AG, Stuart GC, Brasher E, et al. An evaluation of routine follow up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynaec Oncol* 1994;55:229-33.
11. Owen P, Duncan ID. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial carcinoma? *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:710-3.
12. Ng TY, Ngan HY, Cheng DK, et al. Vaginal vault cytology in the routine follow up of patients for endometrial carcinoma: Is it useful? *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1997;37:104-6.
13. Cooper AL, Donfeld-Finke JM, Banks HW, et al. Is cytologic screening an effective method of surveillance to detect vaginal recurrence of uterine cancer? *Obstet Gynaecol* 2006;107:71-6.
14. Agboola OO, Grunfeld E, Douglas Coyle D, et al. Cost and benefits of routine follow up after curative treatment for endometrial cancer. *Can Med Assoc J* 1997;157(7): 879-86.
15. Podczaski E, Kamiski P, Gurski K, et al. Detection patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of early endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1992;47:323-7.
16. Shumsky AG, Stuart GCE, Brasher P, et al. An evaluation of routine follow up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynaecol Oncol* 1994;55:229-33.
17. Pastner B, Orr JW, Mann WJ. Use of serum CA 125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):427-9.
18. Belhocine T, De Barsy C, Hustinx R, et al. Usefulness of 18F-FDG PET in the posttherapy of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl med* 2002;29:1132-9.
19. Chao A, Chang TC, Ng KK, et al. 18F-FDG PET in the management of endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:36-44.
20. Rebollo-Aguirre AC, Ramos-Font C, Gallego Peinado M, et al. Tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa-F18 en el seguimiento del cáncer de endometrio. *Rev Esp Med Nucl* 2006;25(6):359-66.
21. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kanenishi, et al. Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:287-95.
22. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, et al. PET Studies of FDG metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991;32:1485-90.

CÁNCER DE VAGINA

CÁNCER DE VAGINA

H. A. González Suárez¹, A. Reig Castillejo², S. Córdoba Largo³

¹Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

²Hospital de L'Esperança. Parc de Salut Mar. Barcelona

³Hospital Clínico San Carlos. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de vagina constituye el 1-2 % de los cánceres ginecológicos.

El 70 % de los cánceres de vagina se dan en mujeres mayores de 60 años. El 75 % de ellos son metastásicos. Las células sobreexpresan poco HER2, aunque su presencia implica peor pronóstico.

1.1. Factores de riesgo

- Infección por el VPH (1).
- Alteraciones del sistema inmunitario.
- Promiscuidad sexual.
- Inicio prematuro de la actividad sexual.
- Fumadora habitual.
- Irradiación pélvica previa.
- Prurito vulvar crónico.
- Hábito tabáquico.

1.2. Tipos histológicos

- Carcinoma de células escamosas (85-90 %). Subtipo: verrugoso como variedad infrecuente (1).
- Adenocarcinoma (15-20 %). El de células claras en relación con la exposición a DEB (dietilestilbestrol).
- Otros (enfermedad de Paget, basocelular, sarcoma, melanoma).

1.3. Vías de drenaje ganglionar

- 2/3 superiores: obturadores, iliacos internos, iliacos externos, iliacos comunes y presacros.
- 1/3 inferior: ganglios inguinales, pélvicos.

1.4. Síntomas

- El 14 % son asintomáticas.
- Sangrado, prurito crónico, dispareunia y flujo vaginal.
- Dolor y/o alteraciones urinarias o digestivas en enfermedad avanzada.

1.5. Localización de las lesiones

La pared posterior del 1/3 superior es la más frecuente; 31 % en 1/3 inferior; 52 % en toda la vagina (1).

2. DIAGNÓSTICO

- Examen clínico bajo anestesia (EBA). Cistoscopia y colonoscopia en caso de enfermedad avanzada.
- Hemograma con bioquímica.
- Rx tórax.
- Los estudios de imagen TC, RM y TEP pueden ser realizados para el diagnóstico de extensión y planificación del tratamiento.

3. CLASIFICACIÓN TNM (FIGO)

- I: tumor confinado a la vagina.
- II: invasión de los tejidos paravaginales, pero no la pared pélvica.
- III: afectación de la pared pélvica.
- IVA: invasión de la mucosa vesical, rectal o invade más allá de la pelvis verdadera (la presencia de un edema bulloso no lo justifica).
- IVB: metástasis a distancia.

Se excluye la neoplasia vaginal intraepitelial (VAIN).

La presencia de tumor en vulva o cérvix impide considerar el tumor de la vagina como un primario (1).

4. TRATAMIENTO

- *Radioterapia*: es el tratamiento más adecuado (2). Incluye la externa, la endocavitaria y la intersticial.
 - *Radioquimioterapia concomitante*: pocos estudios hay para valorar la eficacia de dicha combinación. Pueden extrapolarse los datos del cáncer de cerviz por poseer algunos rasgos comunes. No ha sido probado el valor del tratamiento neoadyuvante previo a la radioterapia.
 - *Cirugía*: en casos muy seleccionados.
- VAIN: escisión quirúrgica, vaporización por láser o aplicaciones tópicas de 5-FU (1).
- *Estadio I*: cirugía en lesiones pequeñas y superficiales.
 - Braquiterapia con cilindro vaginal en lesiones de profundidad de 0,5 cm. Dosis: 60-70 Gy (LDR) a toda la vagina y un boost de 20-30 Gy al tumor.
 - Lesiones más profundas: cilindro vaginal más implante intersticial. Dosis: 60-65 Gy más 15-20 Gy a 0,5 cm del plano del implante intersticial. Dosis total: 80-100 Gy.
 - En caso de HDR 5-6 fracciones de 5-7 Gy a 0,5 cm de profundidad. DEQ 2 Gy 38-50 Gy.
 - La RTE en tumores agresivos (1).
 - *Estadio II*: RTxT. Dosis: 45-50 Gy a la pelvis.
 - Braquiterapia intracavitaria e intersticial combinada entre sí y como sobreimpresión a la RTE. Dosis: 45-55 Gy (LDR) prescrito a 0,5 cm del margen más profundo del tumor.
 - Si HDR, 3-4 fracciones de 5-7 Gy.
 - *Estadios III y IV*:
 - RTxT. Dosis: 60 Gy a la pelvis con protección central a los 40 Gy.
 - Braquiterapia intracavitaria e intersticial como sobreimpresión. Dosis: 35-40 Gy (LDR).
 - Si HDR 2-3 fracciones de 5-7 Gy.
 - Si hay invasión parametrial profunda: braquiterapia intersticial 20-25 Gy.
- En estadios avanzados, puede asociarse cisplatino semanal con la RTE.

5. TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

5.1. Radioterapia pélvica

Volúmenes a irradiar:

- GTV: tumor macroscópico + ganglios afectos.
- CTV1: GTV + 1,5 cm de margen y toda la vagina y paracolpos.
- CTV2: ganglios profilácticos.
- PTV1: CTV1 y CTV2 + margen de 1 cm.

5.2. Braquiterapia

- BQT endocavitaria con cilindros vaginales.
- Canalizar el útero para cubrir fondos de saco vaginales en lesiones de 1/3 superior.
- En lesiones voluminosas, BQT intersticial.

Las dosis > 98 Gy en vagina distal aumenta la tasa de complicaciones. En la vagina superior es posible recibir dosis > 140 Gy sin una excesiva tasa de complicaciones. Los límites de dosis DEQ 2 Gy a 2 cc de recto y dosis totales de 75 Gy en el recto y 85 Gy en vejiga son consideradas las adecuadas para no tener una tasas de complicaciones muy elevadas. No se debe sobrepasar la dosis total de 80-85 Gy en mucosa vaginal (aunque hay margen en el límite de dosis hasta 100-120 Gy sin toxicidad excesiva).

Tabla 1. Resultados		
ESTADIO	CONTROL LOCAL (5 AÑOS)	SUPERVIVENCIA (5 AÑOS)
I	80 %	75 %
II	70 %	60 %
III-IV	55 %	40 %
Global	70 %	60 %

6. COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO DE SOPORTE

- *Agudas:* cistitis, tromboflebitis, disestesias, rectitis, vulvovaginitis y dermatitis inguinal (3).
- *Crónicas:* prolapso, cistitis e incontinencia urinaria, estenosis y necrosis vaginal, fistulas rectovaginales, vesicovaginales y vesicoperitoneales / cutáneas (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardenes H, Perez CA. Vagina. In: Pérez CA, Brady LW (Eds.). Principles and practice of radiation oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2008. p. 1708-34.
2. Crevoisier R, Sanfilipo N, Gerbaulet A, et al. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. Radiother Oncol 2007;85:362-70.
3. Eifel P, Berek JS, Thigpen JT. Cáncer de cérvix, vagina y vulva. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (Eds.). Cáncer: principios y práctica de oncología. 7.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 1295-397.

CÁNCER DE VULVA

CÁNCER DE VULVA

I. Rodríguez Rodríguez¹, S. Córdoba Largo², S. Sancho García³

¹Hospital Universitario La Paz. Madrid

²Hospital Clínico San Carlos. Madrid

³Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de vulva es una neoplasia rara con una incidencia del 2 al 3% por cada 100.000 mujeres; la edad media de presentación es de 65-70 años. El 90 % corresponde a carcinomas epidermoides. Los factores de riesgo para desarrollar la neoplasia incluyen: hábito tabáquico, infección por VPH 16-18-31 de alto riesgo y liquen escleroso vulvar (1). Los factores pronósticos más importantes son la afectación ganglionar regional y el estadio. La profundidad de la invasión del tumor primario está directamente relacionada con la probabilidad de afectación ganglionar regional (2) (Tabla 1). La afectación ganglionar regional es el factor pronóstico más importante y se correlaciona directamente con la supervivencia (SV) (3) (Tabla 2). La supervivencia a 5 y 10 años varía con el estadio (Tabla 3).

Tabla 1. Relación entre la invasión del tumor primario y la afectación ganglionar regional

PROFUNDIDAD DE LA INVASIÓN	PORCENTAJE DE AFECTACIÓN GANGLIONAR
≤ 1 mm	~ 0 %
1,1-3 mm	7-8 %
> 3 mm	26-34 %

Tabla 2. Influencia de la afectación ganglionar regional en la supervivencia

ESTATUS GANGLIONAR	5 AÑOS-SV
Negativo	70-93 %
Positivo	25-41 %

SV: Supervivencia.

Tabla 3. Supervivencia de acuerdo a estadio

ESTADIO	SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS	SUPERVIVENCIA GLOBAL A 10 AÑOS
I	93 %	87 %
II	79 %	69 %
III	53 %	46 %
IV	29 %	16 %

2. DRENAJE LINFÁTICO

Los vasos linfáticos drenan los labios hacia la zona del monte de Venus, desde allí a las cadenas inguinales superficiales, a las profundas o femorales y finalmente a los ganglios pélvicos principalmente iliacos externos y obturadores, posteriormente a los aórticos. Globalmente, la tasa de afectación ganglionar regional en el cáncer de vulva es del 30 al 35 %. Si existe afectación inguinal, la posibilidad de afectación ganglionar pélvica es del 20-30 % (4).

Los labios drenan un 95 % en los ganglios ipsilaterales y solo un 5 % contralateralmente. Clítoris, horquilla, uretra y periné en sus zonas centrales drenan directamente de manera bilateral. Si existe afectación inguinal ipsilateral > a 2 ganglios, la posibilidad de afectación contralateral es del 30 %; (si es < a 2 ganglios, la posibilidad es del 5 %).

3. DIAGNÓSTICO

Clínicamente, en la mayoría de los casos se aprecia una masa vulvar, entre el 60-80 % de los casos se localiza en los labios mayores; la afectación del clítoris puede verse en el 5 al 15 % de los casos y en un 10 % puede ser multifocal. Se recomienda biopsia mediante punch para alcanzar en profundidad el tejido graso subcutáneo, dicha biopsia puede ser incisional o excisional (nivel de evidencia 1C). Siempre se debe realizar una exploración cervicovaginal y colposcopia si procede. La exploración de las regiones inguinofemorales bilaterales es fundamental, en el caso de ser positiva se recomienda realizar punción

con aguja fina (PAAF). En el caso de no afectación inguinal clínica se utilizan estudios como la ecografía inguinal o la tomografía computarizada (TC) abdominopélvica con el objetivo de detectar ganglios patológicos o no accesibles a la exploración clínica. Para el estudio de posible afectación a distancia, la Rx de tórax se incluye dentro del estudio preoperatorio y se complementará con una TC de tórax si hay sospecha de metástasis pulmonares. Otros estudios opcionales incluyen la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada por emisión de positrones (TEP-TC) (nivel de evidencia 2B).

4. FIGO (5)/TNM (6) (NO INCLUYE MELANOMA VULVAR)

Tabla 4. Clasificación FIGO. Cáncer de vulva

ESTADIO FIGO	DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS
FIGO I	Tumor limitado a vulva o vulva y perineo sin metástasis ganglionares
IA	Lesiones \leq 2 cm con invasión estromal \leq 1,0 mm
IB	Lesiones $>$ 2 cm o con invasión estromal $>$ 1,0 mm
FIGO II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios negativos
FIGO III	Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios inguinofemorales positivos
IIIA	(i) Con un ganglio linfático metastásico (\geq 5 mm) (ii) 1-2 ganglio(s) linfático(s) metastásico(s) ($<$ 5 mm)
IIIB	(i) Con 2 o más ganglios linfáticos metastásicos (\geq 5 mm) (ii) 3 o más ganglios linfáticos metastásicos ($<$ 5 mm)
IIIC	Con ganglios positivos con extensión extracapsular
FIGO IV	Tumor que invade otras estructuras regionales (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o a distancia
IVA	Tumor invade cualquiera de las siguientes: (i) Mucosa de uretra superior, mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o está fijo a hueso pélvico (ii) Ganglios inguinofemorales fijados o ulcerados
IVB	Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos

Tabla 5. Correlación estadio FIGO y clasificación TNM

FIGO	T	N	M
Estadio I	T1-T2	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio II	T3	N0	M0
Estadio III	T1-T3	N1-N3	M0
Estadio IIIA	T1-T3	N1	M0
Estadio IIIB	T1-T3	N2	M0
Estadio IIIC	T1-T3	N3	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
Estadio IVA	Cualquier T	N4	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 6. Clasificación TNM. Cáncer de vulva

TUMOR PRIMARIO (T)

- TX No se puede evaluar el tumor primario
- T1 Lesiones \leq 2 cm de diámetro, localizadas en vulva o periné y con invasión estromal \leq 0,1 cm
- T2 Lesiones $>$ 2 cm de diámetro o de cualquier tamaño con invasión estromal $>$ 0,1 cm, localizadas en vulva o periné
- T3 Lesiones de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (1/3 distal de uretra, 1/3 distal de vagina, afectación anal)
- T4 Tumores que infiltran alguna de estas estructuras: 2/3 proximales de uretra, 2/3 proximales de vagina, mucosa vesical, mucosa rectal o fijado al hueso pélvico

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

- NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos $<$ 0,5 cm o metástasis en un ganglio linfático \geq 0,5 cm
- N2 Metástasis en 3 o más ganglios linfáticos $<$ 0,5 cm o metástasis en 2 o más ganglios linfáticos \geq 0,5 cm
- N3 Metástasis en ganglio(s) linfático(s) con extensión extracapsular
- N4 Ganglios linfáticos inguinofemorales fijados o ulcerados

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

- M0 No hay metástasis
- M1 Metástasis a distancia (incluyendo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos)

5. TRATAMIENTO

5.1. Cirugía

La cirugía es el tratamiento local y regional de primera elección en el cáncer de vulva invasivo. La base del tratamiento quirúrgico actual es la resección local radical conservando los genitales externos no afectos, considerada una *alternativa* a la vulvectomía radical (7). Esto implica la exéresis lesional con un margen macroscópico de al menos 15-20 mm y escisión en profundidad hasta la fascia inferior del diafragma urogenital, fascia profunda del muslo o periostio del pubis. La cirugía debe garantizar márgenes de seguridad suficientemente amplios (margen quirúrgico microscópico óptimo considerado entre 8 y 10 mm). Márgenes $<$ 8 mm en la pieza fijada, incrementa el riesgo de recurrencia.

Es obligado el abordaje quirúrgico de las áreas ganglionares de drenaje (nivel de evidencia 1A). Se recomienda la extirpación de al menos 6 ganglios en cada ingle, linfadenectomía inguinofemoral bilateral, aunque existe controversia respecto al pronóstico en función del número de ganglios extirpados (8). Las complicaciones posoperatorias más frecuentes son: linfedema en miembros inferiores (47 %), linfoceles (40 %), dehiscencia de la cicatriz (38,3 %) y erisipela (29,1 %) (9).

Teniendo en cuenta que aproximadamente solo en 1/3 de los casos existe afectación ganglionar regional y la morbilidad asociada a la linfadenectomía, actualmente la tendencia es realizar biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) intraoperatoria en estadios precoces (nivel de evidencia 1B); utilizando como marcador el tecnecio 99 o coloide con tasas de detección de hasta el 100 % y un bajo índice de falsos negativos (entre el 2-8 %).

Actualmente, BSGC está indicada en el cáncer de vulva unifocal, tumores $<$ de 4 cm y clínicamente sin evidencia de

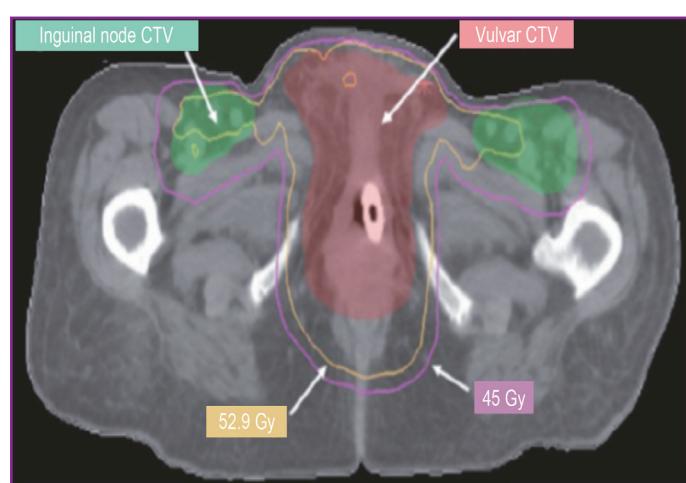


Figura 1. Delimitación de volúmenes de tratamiento.

adenopatías inguinales (nivel de evidencia Ib) (10,11). Un estudio prospectivo multicéntrico alemán (GROINSS-V) con 403 pacientes demostró que tras BSGC negativa, la linfadenectomía inguinal no disminuía la tasa de recurrencias ni afectaba la supervivencia; por el contrario, la BSGC positiva debe ser seguida de linfadenectomía reglada. No está claro el significado de la micrometástasis en el cáncer de vulva; por ello, ante el hallazgo de focos tumorales que miden de 0,2 a 2 mm (pN1mi) o células aisladas tumorales (pN0) en la BSCG, de modo que actualmente se recomienda linfadenectomía reglada (12).

Debido a la alta morbilidad de la linfadenectomía, algunos autores recomiendan la irradiación de las áreas ganglionares; sin embargo, una reciente revisión (Revisión Cochrane 2011) demuestra que la irradiación ganglionar se relaciona con menos morbilidad, pero mayor índice de recurrencias y menor supervivencia (13).

5.2. Radioterapia (Tabla 7)

Tres escenarios clínicos: radioterapia radical (con / sin quimioterapia), radioterapia adyuvante y radiotherapy preoperatoria.

Tabla 7. Volúmenes y dosis (3 escenarios)

TRATAMIENTO RADICAL

GTVt tumoral	Tumor vulvar	
GTVn ganglionar	Adenopatías patológicas	
CTVt	GTVt + toda la vulva + 1,5-2 cm	
CTV1n	GTVn cadenas inguinofemorales y pélvicas (cadenas iliacas externas, internas) + 1 cm – En el caso de sospecha o afectación de iliacos internos o externos, se deben incluir iliacos comunes	
CTV2 n (boost)	GTVn + 1,5 -2 cm	
PTV1	CTVt + CTVn +10-15 mm	45-50 Gy (1,8-2 Gy /fx)
PTV2	CTVt +10-15 mm	16-20 Gy
PTV3	GTVn + 10-15 mm	16-20 Gy

TRATAMIENTO POSOPERATORIO

CTVt	Lecho vulvectomía + 1,5-2 cm	
CTV1n	GTVn cadenas inguinofemorales y pélvicas (cadenas iliacas externas, internas) + 1 cm – En el caso de sospecha o afectación de iliacos internos o externos, se deben incluir iliacos comunes	
CTV2 n(boost)	GTVn + 1,5 -2 cm	

Estadio precoz

R1: (< 5 mm): PTV2	(CTVt +10-15 mm)	60 Gy en PTV260-66 Gy
R2: PTV2	CTVt +10-15 mm	66 Gy en PTV266-70 Gy

Estados avanzados N+

PTV1	CTVt + CTVn +10-15 mm	50 Gy
Si R2: PTV2	CTVt +10-15 mm	16-20 Gy
PTV3	GTVn + 10-15 mm	16-20 Gy

TRATAMIENTO PREOPERATORIO

GTVt tumoral	Tumor vulvar	
GTVn ganglionar	Adenopatías patológicas	
CTVt	GTVt + toda la vulva + 1,5-2 cm	
CTVn	GTVn cadenas inguinofemorales y pélvicas (cadenas iliacas externas, internas) + 1 cm – En el caso de sospecha o afectación de iliacos internos o externos, se deben incluir iliacos comunes	
PTV	CTVt + CTVn + 10-15 mm	45-50 Gy

5.2.1. Radioterapia radical

Indicaciones:

- Tumores irresecables.
- Tumores precoces centrales muy próximos a estructuras de línea media.
- Tumores precoces en pacientes inoperables.

El tratamiento puede realizarse con radioterapia externa (RT), con braquiterapia exclusiva (BT) en el caso de los tumores precoces, o con la combinación de ambas. Con intención radical, el tratamiento combinado de radioquimioterapia en el cáncer de vulva ha demostrado beneficio en control locorregional. El estudio GOG 101, fase II, demostró hasta un 70 % de respuestas patológicas completas con radioterapia con técnica split y quimioterapia basada en cisplatino y 5-fluorouracilo (14). Más recientemente, el mismo grupo condujo el GOG 205 (15), y demostró un 78 % de respuestas completas patológicas tras radioterapia (fraccionamiento estándar) y cisplatino semanal.

5.2.2. Radioterapia adyuvante

- *Lecho de vulvectomía:* los factores de riesgo relacionados con un incremento de la recaída locorregional tras vulvectomía son: márgenes quirúrgicos próximos (< 8 mm) o afectos, invasión linfovascular asociada, o invasión en profundidad del tumor primario > 5 mm. No disponemos de estudios randomizados en este contexto, pero las series retrospectivas son consistentes en estos tres criterios.
- *Irradiación ganglionar:* el beneficio de la radioterapia adyuvante parece demostrado en pacientes con afectación de 2 o más ganglios; puede considerarse en caso de afectación de un solo ganglio de gran tamaño o con afectación extracapsular; pero hay discusión respecto a la indicación en caso de un único ganglio afecto sin EEC (16).

El riesgo de afectación pélvica es muy bajo si no hay afectación inguinofemoral, por lo que en este caso no estaría indicado el tratamiento electivo con radioterapia.

5.2.3. Radioterapia preoperatoria

Tumores potencialmente resecables: se valorará la resecabilidad clínicamente y con ayuda de imágenes como TC y/o RM.

6. TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

- *Simulación:* TC de simulación con contraste i.v., opcional contraste oral, que ofrece además una adecuada información de la profundidad de los ganglios inguinofemorales. Posición en decúbito supino. Inmovilización con colchón de vacío/cuna alfa opcional, vejiga llenado controlado, marcas externas si hay lesión visible en región vulvar/perineal o afectación vaginal/anal.
- *Los volúmenes y dosis de irradiación* varían dependiendo del tipo de radioterapia, radical o adyuvante, y de la indicación de tratamiento (Tabla 7, Figura 1).

6.1. Órganos de riesgo (17)

- Vejiga: v65 ≤ 50 %.
- Recto: v60 < 30 %.
- Intestino delgado: v45 < 195 cc.
- Cabezas femorales: v50 < 10 %.

6.2. Planificación-técnicas

Fotones de alta energía ≥ 6 MV. Para el PTV1 se utilizará radioterapia externa conformada 3D o IMRT con fotones de alta energía; para el PTV2t, dependiendo de la localización, extensión y

respuesta, se utilizarán fotones, electrones o braquiterapia. Si es necesario tras valorar la dosimetría, se puede agregar bolo.

6.2.1. Braquiterapia

Indicaciones:

- Braquiterapia adyuvante: estadio precoz, márgenes quirúrgicos próximos o afectos.
- Sobreimpresión del tumor primario tras la radioterapia externa.
- Braquiterapia radical en lesiones pequeñas y sin afectación ganglionar.

7. COMPLICACIONES

- *Agudas:* dermatitis de grado variable en vulva, región perianal e ingles, vulvovaginitis (18). Diarrea y síntomas urinarios a partir de la 2.^a semana. La toxicidad hematológica está relacionada con la administración de quimioterapia, la dosis y esquema utilizado.
- *Tardías:* dependiendo de la técnica, la dosis y el fraccionamiento, los efectos más frecuentes son: grados variables de atrofia de la piel, fibrosis y estenosis vaginal (19). Tanto la necrosis avascular de la cabeza femoral como el linfedema distal son infrecuentes.

8. SEGUIMIENTO

En el seguimiento ulterior debe de realizarse de forma continua una adecuada valoración clínica, tanto de la respuesta de la enfermedad como de las toxicidades al finalizar el tratamiento y de los hallazgos en la exploración física, síntomas o signos.

- 1.^o A las 4-6 semanas.
- 2.^o Hasta 2 años, cada 3 o 4 meses.
- 3.^o De 3 a 5 años, cada 6 meses.
- 4.^o Anualmente.

9. ALGORITMO TERAPÉUTICO

9.1. Enfermedad limitada (estadios IA-IB-II)

Tumores de menos de 4 cm de diámetro máximo y más de 1,5 cm de estructuras de línea media.

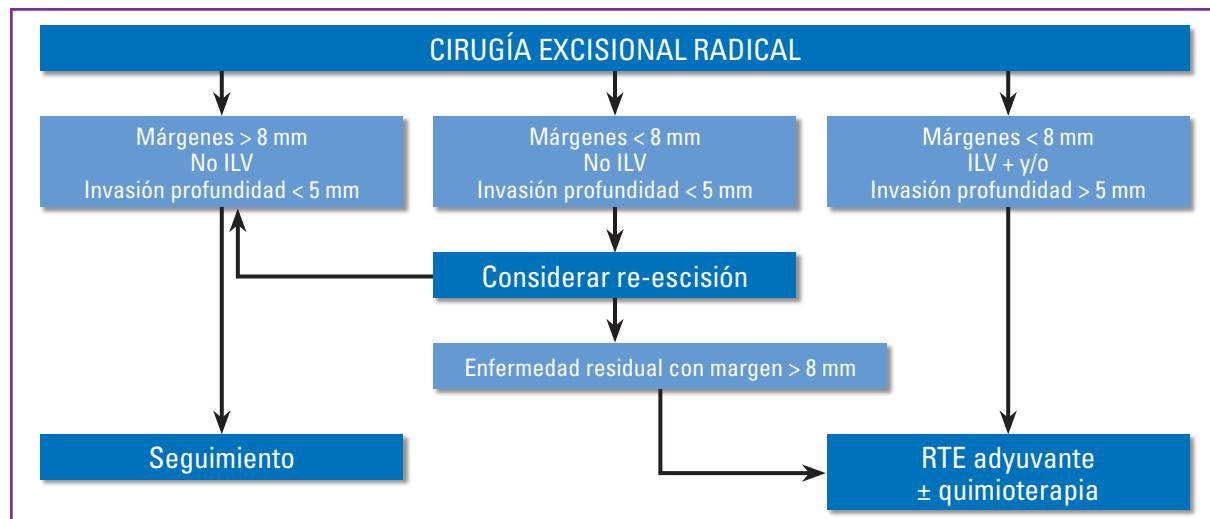


Figura 2. Algoritmo terapéutico.

9.2. Enfermedad localmente avanzada

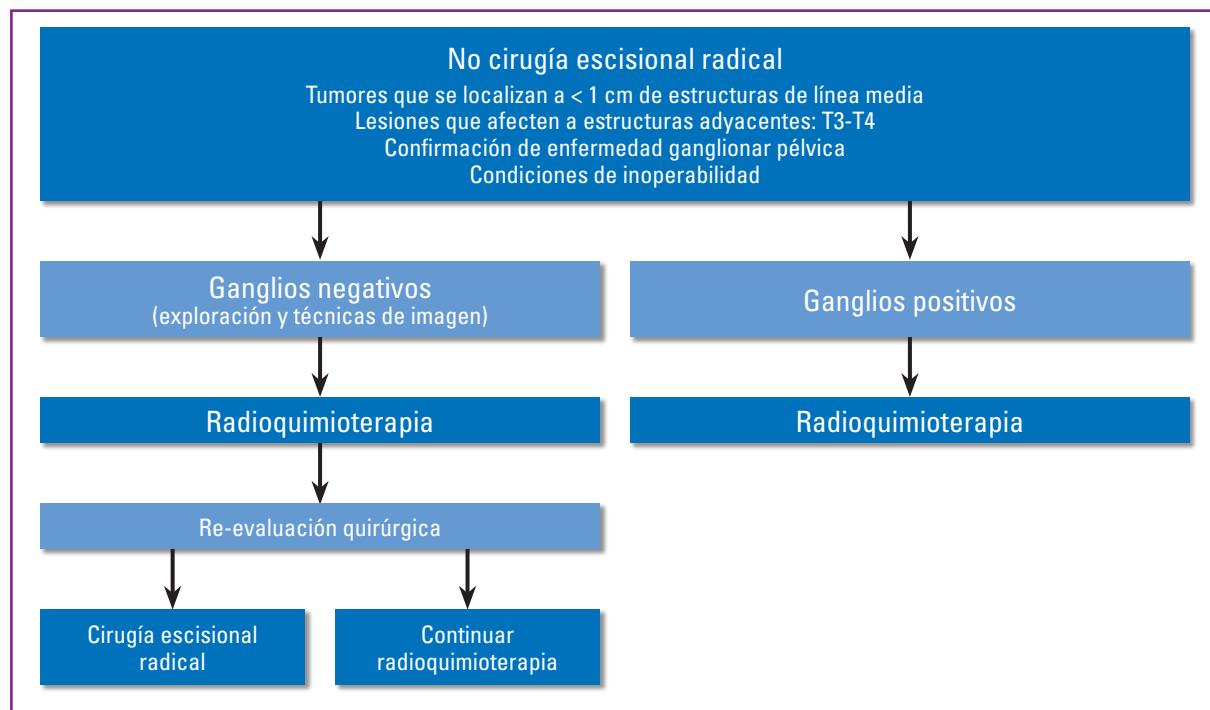


Figura 3. Enfermedad localmente avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madsen BS, Jensen HL, Van den Brule AJ, et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina—population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008;122(12):2827-34.
2. Homesley HD, Bubdy BN, Sedis A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a gynecologic oncology group study). *Gynecol Oncol* 1993;49(83):279-83.
3. Gadducci A, Gionini L, Romanini A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60(3):227-41.
4. Bajo Arenas JM, Lailla Vicens JM, Xercavins Montosa J. Fundamentos de Ginecología. Madrid: Ed Médica Panamericana; 2009. p. 351.
5. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix and endometrium. *Gynecol Oncol* 2009;115:325-8.
6. AJCC Cancer Staging Manual (Edge, AJCC Cancer Staging Manual). TNM / AJCC. 7^a ed. 2010. Stephen B.
7. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002036.
8. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Berlin Heidelberg: Springer; 2002.
9. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(4):522-7.
10. Cico C, Sideri M, Bartolomei M, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000;82(2):295-9.
11. Van Zee AG, Oonk MH, Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):884-9.
12. Woelber L, Kock L, Giesecking F, et al. Clinical management of primary vulvar cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:2315-21.
13. van der Velden J, Fons G, Lawrie TA. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD002224.
14. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, et al. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: A phase II study of the gynecologic oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:79-85.
15. Moore DH, Ali S, Barnes M, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly Cisplatin chemotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2011;120: S2-S133.
16. Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K, et al. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1095-9.
17. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10-9.
18. Montana GS, Kamg S. Carcinoma of the vulva. In: Perez CA, Brady LW (Eds.). Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1692-707.
19. Russell A. Cancer of the vulva. In: Leibel S, Phillips TL (Eds.). Textbook of radiation oncology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1177-97.



Rubió