

# QUIMIORADIOTERAPIA EN CÁNCER DE CÉRVIX

Dionisio González González

Departamento de Radioterapia  
Academia Medical Centre. Ámsterdam. Holanda

En el curso del año 1999 fueron publicados los resultados de cinco estudios aleatorios\* realizados por grupos de prestigio en USA. En todos ellos, el uso concomitante de quimioterapia y radioterapia resultó superior al tratamiento con radioterapia exclusiva. En cuatro estudios se incluyeron enfermas elegibles para tratamiento primario con radioterapia radical y en el quinto se incluyeron enfermas tratadas primariamente con cirugía y que fueron seleccionadas en relación con factores pronósticos desfavorables. Dos ensayos usaron cisplatino cada semana durante la irradiación y tres cisplatino y 5-fluorouracilo. Como consecuencia de estos resultados, el Instituto Nacional del Cáncer publicó una advertencia recomendando considerar seriamente la incorporación de quimioterapia, basada en cisplatino, concurrente con radioterapia en todas las mujeres que requieren radioterapia como tratamiento del cáncer de cuello uterino. Estos estudios no han estado exentos de críticas debido a que en algunos de ellos la radioterapia no fue administrada correctamente en lo que se refiere a dosis y tiempo, la selección de enfermas fue heterogénea, en los análisis de subgrupos la administración de quimioterapia no fue ventajosa en los estadios más avanzados, grados 3-4 de toxicidad fueron más frecuentes en las enfermas recibiendo quimioterapia y quizás lo más importante, dos estudios similares llevados a cabo en Canadá no demostraron claramente beneficio con el tratamiento combinado\*\*.

Los resultados de una revisión sistemática y meta-análisis de 19 estudios aleatorios efectuados durante el periodo 1981-2000 en los que se incluyeron 4.580 enfermas y donde se comparó quimioradioterapia con radioterapia fueron publicados por J.A. Green y col. en The Lancet (2001). Las conclusiones de esta revisión fueron en resumen las siguientes:

- En lo que se refiere a supervivencia global, la quimioradioterapia reduce el riesgo de muerte en un 29% (HR=0.71) con un 12% de mejora absoluta de la supervivencia, del 40% al 52%.
- En los estudios en que se administró cisplatino la ventaja pareció mas evidente que cuando se utilizaron otros citostáticos aunque no se alcanzó significancia estadística (p=0.48).
- El esquema de quimioterapia (concomitante vs concomitante más adyuvante), el uso de hydroxyurea en controles y la frecuencia de la quimioterapia (una vez por semana vs ciclos más largos) no afectan el efecto de la quimioradioterapia.
- El efecto del tratamiento combinado fue mayor en los estudios que incluyeron proporciones altas de estadios I-II (<70% vs > 70%, p=0.009).
- La mejora absoluta de la progresión libre de enfermedad fue del 13%, aumentando del 47% al 63%. Sin embargo la HR varió ampliamente de un estudio a otro, de 0.38 a 1.36 (heterogeneidad p=0.001).
- Quimioradioterapia redujo significativamente la recurrencia local, OR=0.61.
- Las metástasis a distancia se redujeron claramente con quimioradioterapia, OR=0.57. Esta conclusión del meta-análisis es muy interesante ya que apunta la posibilidad de que la quimioterapia no solamente radiosensibiliza sino que tiene un efecto citotóxico directo.
- La toxicidad hematológica y gastrointestinal aguda grado 3-4 fue más severa con quimioradioterapia (9% vs 4%). Seis muertes atribuidas a toxicidad con quimioradioterapia y una con radioterapia sola.
- No hay evidencia de diferencias en toxicidad tardía aunque es necesario un seguimiento más largo.

Es interesante tener en cuenta que una revisión similar de 21 estudios con quimioterapia neoadyuvante también ha sido llevada a cabo. El meta-análisis efectuado con una sistemática igual a la comentada más arriba fue incapaz de demostrar beneficio alguno en la supervivencia global, OR=1.09, a pesar de comprobarse una reducción importante del volumen tumoral tras la quimioterapia (Tierney y col., Eur. J. Cancer, 1999).

En nuestro centro, quimioradioterapia (cisplatino semanalmente) es considerada en todas las enfermas con cáncer de cérvix con la excepción de los estadios Ib-IIa en que, después de ser tratados con histerectomía radical y linfadenectomía, el análisis exhaustivo de la pieza operatoria no demuestra invasión tumoral de los parametrios ni diseminación ganglionar microscópica. En este grupo de enfermas (alrededor del 70% de los estadios Ib-IIa candidatos para cirugía) obtenemos una supervivencia del 95% con cirugía sola.

Antes de comenzar el tratamiento con quimioradioterapia es importante que las enfermas se encuentren en condiciones generales adecuadas que les permitan tolerar el tratamiento sin dilación. En particular, corregir anemia (Hb:> 7.5mmol/l) con transfusiones o eventualmente el uso de eritropoyetina es una necesidad. Vigilancia estrecha durante el tratamiento para controlar vómitos y diarrea son igualmente una demanda. Estudios retrospectivos han estimado que la supervivencia disminuye un 1% por cada día que se prolongue la irradiación por encima de 55 días (Petereit y col., Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 1995).

El tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia ha mejorado significativamente el pronóstico del cáncer de cérvix. Actualmente es aceptado por la mayoría de los grupos oncológicos como el tratamiento estándar, si se exceptúan enfermas operables con factores pronósticos favorables. Sin embargo, aún quedan entre el 35%-40% de las enfermas en que el tratamiento falla con la consecuente aparición de una recurrencia local y/o metástasis a distancia. Estos fracasos soportan la necesidad de continuar la investigación clínica. En lo que se refiere a la quimioradioterapia se pueden distinguir las siguientes direcciones de trabajo:

- Papel de la anemia en enfermas tratadas con cisplatino/radioterapia concomitante. Dos estudios aleatorios están abiertos, uno en USA/Canada (GOG) y otro en Europa (ROCHE) en los que el brazo experimental recibe eritropoyetina.
- Incorporación de nuevos citostáticos:
  - a) Estudios fase I/II en el que al tratamiento estándar con cisplatino/radioterapia concomitante se añade paclitaxel. El estudio está diseñado de forma que las dosis de paclitaxel se van escalando hasta encontrar la MTD. Estos estudios los lleva a cabo el GOG en USA.
  - b) Resultados de estudios que han sido ya efectuados pero están pendientes de disponer de suficiente seguimiento: 1) Estudio fase 3 de tres brazos: radioterapia vs radioterapia /cisplatino vs radioterapia/5-fluorouracilo (GOG-165); 2) Estudio fase 3: radioterapia vs con radioterapia/CBDCA/5-FU (Dutch-9407).
- Optimización de la radioterapia externa y braquiterapia.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento: valor del SCC-Ag (Squamous Cell Carcinoma antigen).
- Identificación de células hipóxicas con EF5 (2-nitroimidazole) y anticuerpos monoclonales.

## BIBLIOGRAFÍA

- \* Keys y col., N. Eng. J. Med., 1999; Rose y col., N. Eng. J. Med., 1999; Morris y col., N. Eng. J. Med, 1999; Whitney y col., J. Clin. Oncol., 1999; Peters y col., J. Clin. Oncol., 1999.
- \*\* Thomas y col., Gynecol. Oncol., 1998; Pearcey y col., J. Clin. Oncol., 2000.