



Cáncer de cérvix

*Antonio Casado Herráez¹, José Antonio Vidart Aragón²
y Pluvio Coronado Martín²*

¹Servicio de Oncología Médica, ²Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

¿Qué es el cérvix? ¿Quién tiene riesgo para un cáncer de cérvix?

El cérvix o cuello de útero es la porción o parte más baja del cuerpo del útero o matriz, que puede observarse en buena medida en el fondo de la vagina, y que presenta un orificio de comunicación que comunica la vagina con el interior del útero. Esta parte externa del cuello es conocida como «hocico de tenca», y el orificio cervical permite el paso de los espermatozoides al interior del útero y al resto de las estructuras genitales internas femeninas. El cuello de cérvix puede ser evaluado mediante inspección y palpación por los médicos en el examen ginecológico, y es un área que forma parte de la vigilancia periódica que una mujer debe seguir durante su vida. Es un área de relación con el mundo exterior (relaciones sexuales, exámenes ginecológicos periódicos, etc.).

El riesgo de padecer un cáncer de cérvix está condicionado, en primer lugar, por las relaciones sexuales, que son las que permiten la transmisión de un conjunto de virus conocidos como virus del papiloma humano (VPH), y, por lo tanto, cualquier mujer que haya tenido o tenga relaciones sexuales tiene riesgo. Esto significa que la mayoría de los cánceres de cuello de útero tienen como primer paso la infección y persistencia de estos virus en el tracto genital femenino. Es importante resaltar, sin embargo, el hecho de que la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, es decir, que la persona que ha entrado en contacto con este tipo de virus es capaz de eliminarlo a través de una serie de procesos inmunológicos después de un cierto tiempo. Por lo tanto, sólo en una minoría de mujeres, menos del 10% de los casos, estos virus conducirán a una infección persistente, a la anidación permanente en el tracto genital, que es el primer paso o condición para que se desarrolle con los años un tumor. Sin embargo, conviene también aclarar que, en una proporción muy pequeña de casos, en el cérvix uterino pueden asentar enfermedades tumorales que son secundarias o metástasis de otros tumores o tumores primarios muy raros que no guardan relación con la familia de virus VPH.

El riesgo de que el virus permanezca en el organismo y pueda paulatinamente facilitar el desarrollo de un tumor de cérvix está ligado a una serie de factores, como son la edad temprana en el inicio de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales, en particular, los más recientes, y contactos con personas de alto riesgo (en varones, contacto con prostitutas; en mujeres, contactos con hombres con múltiples parejas sexuales), el tabaquismo, el estado nutricional, el uso prolongado de contraceptivos orales y una elevada paridad (a mayor número de hijos, más

elevado el riesgo de cáncer cervical). La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, SIDA) facilita la adquisición de la infección, su posterior persistencia y progresión a enfermedad tumoral. Otros factores que posiblemente tienen también una influencia en la persistencia y progresión son la dieta pobre en frutas y verduras y la coinfección por otros microorganismos de transmisión sexual (virus herpes simple tipo 2 y *Chlamydia trachomatis*).

A diferencia de otras enfermedades de transmisión sexual, la transmisión de los virus VPH no se acompaña de intercambio de fluidos corporales, sino que es una infección de piel a piel, por contacto cutáneo, siendo los actos sexuales los más eficientes en su transmisión. Estos virus permanecen confinados en las mucosas o la piel del tracto genital. A este respecto, conviene conocer que la circuncisión disminuye el riesgo de transmisión del VPH en mujeres, posiblemente debido a una reducción de epitelio no cornificado (es decir, con menos estratos córneos), el cual es más proclive a infectarse. Los preservativos no son tan protectores como para otras enfermedades de transmisión sexual, debido a que la infección por VPH, con frecuencia, es multifocal en las áreas genitales y a que la penetración o coito no es siempre necesario para que se transmitan los VPH. La transmisión parece facilitarse a través de pequeños rasguños, incluso microscópicos, que ocurren durante las relaciones.

¿Qué es el virus del papiloma humano (VPH)? ¿Se puede vacunar?

Se han descrito más de 150 tipos de VPH, siendo muy proclives a anidar y sobrevivir en la piel (cutaneotropos) o en las mucosas (mucosotrópicos). Más de 40 tipos de virus son capaces de infectar el tracto anogenital, y se reconocen de 13-18 tipos de virus de alto riesgo. Es conveniente ser consciente de que estos virus pueden inducir un amplio número de enfermedades benignas y malignas en el ser humano, aunque aquí sólo mencionaremos algunos de esos procesos. La infección por VPH es una enfermedad de transmisión sexual, de manera que afecta a varones (cáncer de canal anal, cáncer de pene, verrugas genitales, etc.) y mujeres (cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, vagina, verrugas genitales, etc.).

Para comprender el alcance de los problemas relacionados con las infecciones de estos virus, sólo basta conocer que hoy se estima que 20 millones de personas están infectadas en los EE.UU., y que, en conjunto, un 75% de los varones y mujeres sexualmente activos han sido expuestos a estos virus en algún momento de sus vidas.

Los cambios morfológicos citológicos producidos por los VPH en el tracto genital se conocen como lesiones escamosas intraepiteliales (SIL), que a su vez se subdividen en bajo riesgo (LSIL) y alto riesgo (HSIL). Las lesiones histológicas neoplásicas cervicales intraepiteliales se conocen con las siglas de CIN, para el cuello, VIN, para la vulva, VaIN para vagina, PIN para el pene y AIN para el ano. Estas lesiones están ocasionalmente asociadas a la infección por virus VPH de bajo riesgo, como el VPH 6 (asociado a verrugas genitales) o VPH 11 (que puede causar, aunque muy infrecuentemente, una enfermedad importante en las cuerdas vocales en niños, conocida como papilomatosis respiratoria recurrente de comienzo juvenil), pero con más frecuencia se asocian a los VPH de alto riesgo o carcinógenos como los subtipos VPH 16, 18, 45 o 31.

Afortunadamente, se dispone de dos vacunas, una de ellas próxima a su comercialización en Europa y en España en muy pocos meses, y que se está estudiando su inclusión en los calendarios vacunales de las diferentes administraciones sanitarias. La vacuna tetravalente, conocida con el nombre de Gardasil[®] TM está confeccionada a partir de elementos estructurales de cuatro

virus VPH, dos de los cuales son los responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino.

El objetivo final a largo plazo de las vacunas frente a papiloma es la prevención del cáncer invasor VPH relacionado, en vulva, vagina, ano, pene y orofaringe, pero especialmente el cáncer de cérvix. La incidencia media de este cáncer en España es de 8/100.000 mujeres, con un rango que oscila entre un 4 en Cuenca y un 12 en Mallorca. Estas cifras corresponden al segmento medio/bajo europeo (datos cedidos amablemente por los doctores Javier Cortés, Luis M. Puig-Tintoré, et al.).

El objetivo a corto-medio plazo de la vacuna es la prevención de las lesiones precursoras de los cánceres invasores VPH-relacionados, vulva, vagina, ano y pene, pero especialmente la neoplasia intraepitelial de cuello de útero (CIN) III. La vacuna Gardasil[®]™ estará disponible en muy breve plazo en España, y ya ha sido aprobada su comercialización en algunos países. Las posibles indicaciones serían las siguientes: prevención del cáncer de cérvix, prevención de las lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales e infecciones causadas por VPH que la vacuna previene (subtipos VPH 6, 11, 16 y 18), prevención del cáncer de vulva y vagina; prevención del adenocarcinoma cervical *in situ* (es decir, de adenocarcinomas que no han invadido el estroma o tejido que se encuentra por debajo de los estratos más superficiales de la piel o mucosas), neoplasia cervical intraepitelial (CIN), grados 1, 2 y 3, neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), grados 1, 2 y 3, neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN), grados 1, 2 y 3, y verrugas genitales.

El beneficio de Gardasil[®]™ es cercano al 100% y se ha confirmado su eficacia en adolescentes inmediatamente antes del inicio de las relaciones sexuales y en la población general en mujeres de 16-26 años de edad, sin infección previa de virus VPH. Su administración es muy sencilla: se administra vía intramuscular como inyecciones de 0,5 ml, tres inyecciones en total. La segunda administración se efectúa a los 2 meses de la primera, y la tercera dosis a los 6 meses después de la primera inyección (meses 0, 2 y 6). Cervarix[®], otra vacuna que ha sido desarrollada y ensayada por GlaxoSmithKline, incluye protección frente a los virus VPH 16 y 18. Esta vacuna aún no ha sido comercializada.

¿Qué es el test de Papanicolau? ¿Cada cuánto tiempo debe realizarse la citología vaginal?

El papel del *screening* o cribado mediante citologías cervicovaginales es fundamental en esta enfermedad, ya que permite la detección de lesiones muy incipientes que pueden ser fácilmente tratadas y así evitar el desarrollo posterior de un carcinoma de cuello uterino. Hay que tener en cuenta que el cáncer de cuello es el segundo cáncer en las mujeres desde un punto de vista global, con unas 500.000 mujeres diagnosticadas cada año con cáncer de cérvix en el mundo, sólo superado por el cáncer de mama (1.300.000 mujeres/año). El impacto del cáncer de cuello se acentúa en comparación con otros tumores debido a que afecta con frecuencia a mujeres entre los 30-50 años, muy jóvenes, y al hecho de que estos tumores se observan en un porcentaje muy elevado en países pobres o en vías de desarrollo.

El papel del *screening* o cribado en el cáncer de cérvix va orientado hacia el diagnóstico o detección de las lesiones escamosas de alto grado, el cáncer microinvasivo y el adenocarcinoma *in situ* (AIS). No es su objetivo el detectar las lesiones de CIN 1 o bajo grado, ya que suelen reflejar una infección transitoria por VPH. Se sabe que en los países donde se ha procedido al

cribado de la población de manera organizada, extensa y continuada, la citología es capaz de reducir la incidencia y mortalidad por cáncer cervical.

En los países desarrollados, el uso de los tests de Papanicolau (citología cervicovaginal) han reducido las tasas de cáncer en un 75%. El éxito del test de Papanicolau ha modificado en gran medida la carga de cáncer de cuello. Sin embargo, cada año, se estima que 2 millones de mujeres en EE.UU. tienen un resultado anómalo en su test de Papanicolau y unas 400.000 mujeres son diagnosticadas de CIN a lo largo de su seguimiento. A pesar de las técnicas de cribado, unas 10.000 mujeres son diagnosticadas de cáncer de cérvix invasivo en EE.UU. y unas 22.600 en Europa.

A pesar de estas cifras, si comparamos con la situación de los países en desarrollo, se puede observar que la ausencia de programas de cribado se acompañan de una incidencia mucho más elevada de cáncer de cérvix que en los países desarrollados, y que el 80% de los fallecimientos en el mundo debidos a cáncer de cuello ocurren en los países en vías de desarrollo.

Uno de los problemas en la detección precoz es que la variante adenocarcinoma (en contra de lo que sucede con los carcinomas epidermoides, que son la mayoría de los carcinomas de cuello uterino) no se detecta adecuadamente mediante las técnicas de cribado, y se conoce que este subtipo tumoral mantiene un lento pero continuo incremento. Además, dado que las infecciones por VPH son subclínicas, son sólo detectables por citología o colposcopia, aunque en un cierto porcentaje sólo serían detectables por análisis de material genético, es decir, ADN viral. Por ello, además de la citología, pueden utilizarse técnicas para detectar el material genético del virus en las muestras de la citología. Estas técnicas, cuando se añaden a la citología convencional, incrementan la sensibilidad del cribado, es decir, la probabilidad de que una persona con cáncer sea correctamente clasificada por la prueba. Estas técnicas de estudio de ADN-VPH tienen sus indicaciones específicas, y serán los profesionales de la ginecología quienes aconsejen sobre su uso e indicación a las mujeres que participen en los programas de cribado.

En nuestro país se dispone de una información limitada en lo que respecta al grado de cobertura del cribado de cáncer de cuello. De acuerdo con los datos de un estudio llevado a cabo en España (Doctores L.M. Puig-Tintoré, S. de Sanjosé, C. Méndez, X. Cortés, A. Torné, E. Roura y X. Castellsagué) sobre 6.852 mujeres, en el año 2006, el 79,7% refieren haberse realizado alguna vez una citología: el 42,1% en el último año, el 68,7% en los últimos 3 años, y el 73,4% en los últimos 5 años. La cobertura de cribado citológico en los últimos 5 años oscila entre el 58,3% en Extremadura y el 85,3% en Canarias. Esta cobertura por grupos de edad es: 33,2% por debajo de los 26 años, 77% entre 26-35 años, 84,2% entre 36-55 años, y 63,1% por encima de los 55 años.

Se considera que la edad óptima para el inicio del seguimiento de un programa de cribado, es decir, la primera citología, es a los 3 años del inicio de las relaciones sexuales, o a los 25 años, y debe mantenerse hasta los 64-65 años de edad. El intervalo recomendado es de 3 años cuando se utiliza la citología como técnica de cribado primario. Se sabe que espaciar las citologías más allá de los 3 años se asocia con riesgo de cáncer. No obstante, si se utilizan las técnicas de determinación de ADN-VPH, los intervalos de los programas de cribado podrían alargarse, con visitas al ginecólogo cada 5 años, si bien, sus indicaciones y momento de realización serán fijados por los ginecólogos. Hay diferentes guías de actuación disponibles en cuanto a la conducta a seguir ante el hallazgo de una citología anómala y/o un estudio de ADN-VPH. La regularidad de los tests de seguimiento, así como la utilización de técnicas adicionales de diagnóstico precoz como la colposcopia, técnica basada en la exploración magnificada de los epitelios del cuello uterino, vagina y vulva, cuyo objetivo fundamental es el diagnóstico de lesiones invasivas o precursoras de cáncer, serán determinadas por los profesionales de la ginecología.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es que la vacunación no eliminará la necesidad de continuar con el cribado poblacional. Una fracción de cánceres están producidos por tipos no incluidos en la vacuna, por lo que deberá seguirse protegiendo a las mujeres no vacunadas.

¿Hay alguna enfermedad previa o que predisponga al cáncer de cérvix?

La inmunosupresión o estado de disminución de la capacidad defensiva, inmunológica, se asocia a un mayor riesgo de padecer un carcinoma de cérvix. Éste sería el caso de personas sometidas a un trasplante y que se encuentren bajo tratamiento con medicación inmunosupresora. También, las mujeres infectadas con el VIH (SIDA) pueden adquirir con mayor facilidad la infección por virus VPH y tienen un riesgo mayor de desarrollar lesiones intraepiteliales de alto riesgo y cáncer de cuello. También parece haber un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de cuello en mujeres con coinfección de VPH y herpes simple tipo 2 y la infección por *Chlamydia Trachomatis*.

¿Qué síntomas puede ocasionar el cáncer de cérvix?

La enfermedad preinvasiva o latente habitualmente se diagnóstica durante las técnicas de cribado anteriormente mencionadas. La enfermedad invasiva temprana puede no asociarse a síntomas, y puede, asimismo, detectarse durante los programas de cribado. El síntoma más habitual y precoz de cáncer invasivo suele ser un sangrado vaginal anormal, con frecuencia tras el coito o el lavado vaginal. El sangrado puede asociarse a la presencia de flujo vaginal claro o de aspecto sucio y maloliente. Las molestias o dolores en la pelvis (abdomen bajo) pueden ser el resultado de enfermedad locorregional invasiva o por la coexistencia de una enfermedad inflamatoria pélvica. Los dolores en los flancos pueden asociarse a la presencia de dilatación de la vía urinaria (uréteres), que con frecuencia se puede complicar con infección urinaria (pielonefritis). Es más raro observar a la vez dolor ciático, edema (hinchazón) de una pierna y dolor en flanco (por dilatación de uréteres), síntomas que se asocian a tumores de cuello con extensión a la pared pélvica. También puede observarse eliminación de sangre con la orina (hematuria) o pérdidas de orina involuntarias (incontinencia) debido a la presencia de una fístula vesicovaginal causada directamente por la extensión del tumor a la vejiga urinaria, en casos avanzados.

¿Cuáles son y qué significan los estadios del cáncer de cérvix?

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha definido el sistema de clasificación más ampliamente utilizado para el carcinoma de cérvix. Este sistema de clasificación se basa en el examen cuidadoso clínico realizado por un médico experto y también es el resultado de estudios radiológicos específicos. Existen otros sistemas de clasificación de estadios, similares al de la FIGO, pero menos utilizados en la práctica clínica. Normalmente, el estadio se define en la clínica previamente a la toma de cualquier decisión terapéutica. El significado es ante todo pronóstico, y tiene implicaciones terapéuticas. En general, a mayor estadio, mayor riesgo de fracaso terapéutico, mayor probabilidad de recaída y menor tasa de curación con el tiempo. Así, una enferma diagnosticada de un carcinoma de cérvix en estadio IA1 tiene una

Tabla 1. Carcinoma de cérvix y sus estadios clínicos. La clasificación ha sido modificada en varias ocasiones durante las dos últimas décadas, en particular para la definición de los estadios más precoces, I y II

Carcinoma de cérvix. Estadios según FIGO

Estadio 0. Carcinoma in situ (preinvasor)
Estadio I. Carcinoma cervical limitado al cérvix
IA1. Invasión estroma 3 mm en prof y 7 mm en anchura
IA2. Invasión estroma 3-5 mm en prof y anchura 7 mm
Estadio IB1. Lesiones clínicas de hasta 4 cm
Estadio IB2. Lesiones clínicas > 4 cm
Estadio II. Cáncer de cervix que invade más allá del útero sin invadir pared pélvica o tercio inferior de la vagina
Estadio IIA. No invasión de parametrios
Estadio IIB. Afectación de parametrios evidente
Estadio III. Extensión a pared pélvica (IIIB) y/o extensión a tercio inferior vaginal sin afectar pared pélvica (IIIA)
Estadio IV. Invasión de la mucosa vesical o rectal (IVA) o metástasis a distancia (IVB)

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

probabilidad de curación muy elevada, mayor del 95%, mientras que una paciente diagnosticada en una etapa IVA tendrá una probabilidad de curación de entre un 10-20% de los casos. En la tabla 1 se recogen los estadios de cáncer de cérvix y su definición. La exploración ginecológica bajo anestesia es muy aconsejable, aunque no se considera imprescindible, en el establecimiento del estadio FIGO.

Todas las pacientes con cáncer invasivo de cuello uterino son evaluadas mediante una detallada historia médica y examen físico, y son sometidas a pruebas radiológicas como radiografía de tórax (para excluir presencia de metástasis y como valoración de riesgo quirúrgico), ecografía ginecológica, TC abdominopélvica (escáner o tomografía axial computarizada) que permite estudiar el abdomen, conocer la localización de los riñones y valorar posibles obstrucciones de los uréteres por la tumoración. En ocasiones es necesario realizar cistoscopias o proctoscopias si se sospecha invasión de vejiga o recto por la neoplasia. Estudios adicionales pueden ser la RM (resonancia magnética), que puede facilitar datos de la distribución y profundidad de invasión de la tumoración en los tejidos circundantes (estroma cervical, parametrios) así como ayudar a la detección de afectación de ganglios linfáticos. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede también ser útil como método sensible y no invasivo en la detección de ganglios linfáticos.

¿Me tienen que operar? ¿Qué alternativas tengo?

La cirugía constituye uno de los tratamientos más importantes y establecidos de cáncer de cuello. Se puede requerir cirugía incluso en la etapa 0 (enfermedad preinvasiva), y como norma general, desde la etapa I a la etapa IIA. El tipo de cirugía varía en función del estadio en cuanto a técnica y radicalidad oncológica, y siempre será establecida su indicación por un ginecólogo experto en las enfermedades oncológicas ginecológicas. Así, como norma general, hay casos en la enfermedad preinvasiva que requerirán una simple conización, es decir, una extirpación parcial del cuello de útero, mientras que una enferma en una etapa II requerirá una cirugía radical con

extirpación del cuello, manguito vaginal, cuerpo de útero, trompas, ovarios, tejidos parametriales y linfadenectomía de la pelvis.

Las enfermas con enfermedad escamosa no invasiva (etapa 0) pueden ser tratadas con tratamiento superficial ablativo (mediante técnicas de láser o criocirugía) o mediante escisión con asa diatérmica bajo ciertas circunstancias que establecerán los ginecólogos oncólogos. Estas técnicas son de agresividad mínima, preservan la fertilidad, pueden llevarse a cabo sin necesidad de ingreso y se acompañan de escasos efectos secundarios. Asimismo, la tasa de recurrencia es baja (10-15%) y la progresión a enfermedad invasiva es rara. Si las enfermas no son elegibles para este tipo de tratamiento, serán sometidas a una conización.

En las etapas IA1, es decir, en la enfermedad mínimamente invasiva, se requiere una histerectomía total tipo I (extirpación del útero o matriz, con mínima radicalidad, es decir, con escasos tejidos circundantes) o histerectomía vía vaginal. Enfermas seleccionadas, sin invasión de canales linfáticos ni vasculares y que desean mantener la fertilidad, pueden ser sometidas a una conización cervical, lo que permite preservar el útero. Estas enfermas deben seguir una vigilancia estrecha con citologías periódicas, colposcopias y curetaje endocervical.

Para las pacientes en etapas IA2 de la FIGO, cuyos tumores invaden de 3-5 mm el estroma (tejido subyacente en el cuello del útero), hay un pequeño riesgo de afectación de los ganglios regionales, por lo que la mayoría de los ginecólogos oncólogos recomiendan una linfadenectomía pélvica, es decir, una extirpación de los ganglios linfáticos de la pelvis, además de una histerectomía radical modificada tipo II, en la que se extirpan el cuello, la parte superior de la vagina y una porción de los tejidos paracervicales.

Aunque el tratamiento estándar o indicado para los cánceres de cuello preinvasivos (*in situ*) y en la enfermedad microinvasiva es la cirugía, algunas enfermas con problemas médicos importantes o contraindicaciones que impidan la realización de técnicas quirúrgicas pueden ser tratadas con técnicas de radioterapia.

Las pacientes con enfermedad en estadios IB o IIA son tratadas mediante radioterapia radical o cirugía radical (histerectomía radical tipo III y linfadenectomía pélvica bilateral). Se considera que estos tratamientos son igualmente efectivos, aunque sólo se dispone de un único estudio comparativo aleatorizado que apoye esta equivalencia en los estadios IB o IIA. Para tales pacientes, la supervivencia a los 5 años está entre el 80-90%. Para las mujeres más jóvenes, menores de 40-45 años, la cirugía podría tener la ventaja de preservar los ovarios.

Una técnica quirúrgica conocida como traquelectomía radical vaginal (extirpación del cuello a través del canal vaginal) y linfadenectomía laparoscópica (el uso de aparatos a modo de tubos que se introducen en el abdomen a través de pequeñas incisiones y que a través de los cuales se lleva a cabo una intervención quirúrgica, sin necesidad de proceder a la apertura de la cavidad abdominal) ha sido utilizada en enfermas cuidadosamente seleccionadas con estadios IB1 (lesiones de 2 cm o menos) que deseen preservar su fertilidad. La experiencia hasta el momento sugiere que el control local y las tasas de supervivencia son comparables a aquellas pacientes que son sometidas a una histerectomía modificada o radical vía transabdominal.

Para los estadios voluminosos, es decir, tumores grandes, con presencia de factores que hacen considerar la enfermedad de alto riesgo, como son los bordes quirúrgicos afectos, invasión profunda del estroma o afectación de ganglios linfáticos pélvicos, aunque se trate de etapas IB-IIA, la histerectomía radical ha sido el estándar de tratamiento para la mayoría de estos estadios, pero la radioterapia se ha usado con frecuencia creciente en tumores voluminosos en los estadios FIGO I y II, tumores de más de 4 cm. La radioterapia externa y la braquiterapia ofrecen una oportuni-

dad de cura, con una supervivencia a 5 años de un 50-80% en estadios FIGO IIB y un 25-50% para estadios III. La radioterapia, al igual que la cirugía, intenta esterilizar la enfermedad en el cuello, en los tejidos de alrededor (tejidos paracervicales) y en los ganglios regionales. Normalmente, se utiliza una combinación de radioterapia externa y braquiterapia, radioterapia administrada a través de aplicadores que se introducen en la cavidad uterina y la vagina, cuya administración es una parte clave integrante del tratamiento de radioterapia.

Dos estudios a gran escala, aleatorizados (conocidos como estudios fase III), han demostrado la superioridad del tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia comparado con radioterapia como modalidad aislada, tanto como tratamiento adyuvante (posterior a la cirugía) o previo a una posible cirugía en estadios IB-IIA de alto riesgo: IB2, IB1-IIA, con afectación ganglionar, bordes quirúrgicos afectados en el estudio histológico, invasión del estroma o afectación ganglionar.

Los cánceres localmente avanzados dan cuenta del 32% de todos los estadios, con una supervivencia a 5 años de aproximadamente el 40-50% cuando se utilizan tratamientos convencionales. En estos casos de peor pronóstico, se han investigado diferentes estrategias, tales como el incremento de la dosis de radiación, el uso de oxígeno hiperbárico (oxígeno administrado a altas concentraciones) (para más información puede consultarse: The Cochrane Library, 2005, volumen 4; www.thecochranelibrary.com), sensibilizadores de células hipóxicas, el uso de hipertermia (administración de calor como técnica antitumoral), pero entre estas nuevas estrategias, hasta ahora sólo la quimiorradioterapia, es decir, la administración conjunta de quimioterapia y radioterapia, ha sido ampliamente adoptada en la práctica clínica.

El grupo experto de investigación en cánceres ginecológicos conocido como el GOG americano ha investigado el uso de quimioterapia y radioterapia concomitante en pacientes con enfermedad localmente avanzada de cuello uterino durante más de 25 años. Tres estudios grandes, aleatorizados, de fase III fueron comunicados por el GOG en años pasados con un agente de quimioterapia, conocido como hidroxiaurea. Estos estudios demostraron las ventajas a favor de la combinación de hidroxiaurea administrada conjuntamente con radioterapia en términos de una mayor eficacia (mayor tasa de respuesta), un incremento en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global de las enfermas. Sin embargo, el uso de la hidroxiaurea no fue aceptado en la escena internacional como estándar. Otros agentes de quimioterapia, citotóxicos, fueron utilizados en combinación con radioterapia, como cisplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina C, carboplatino, bleomicina, vincristina, etopósido y taxol. El cisplatino ha sido intensamente estudiado en este cáncer y es considerado por los médicos como el agente más activo en cuello y, además, es sinérgico, es decir, se potencia su acción antitumoral con la administración de radioterapia.

Entre 1998-2000, los resultados iniciales de nueve estudios clínicos aleatorizados se publicaron en la literatura médica especializada, seis de los cuales mostraron beneficio a favor del uso de la quimioterapia y radioterapia administradas al mismo tiempo (concomitante). Además, recientemente, en dos metaanálisis (análisis de todos los estudios clínicos relevantes en esta área de la oncología, publicados y no publicados) se han analizado todos los ensayos aleatorizados de quimioterapia y radioterapia concomitante en estadios localmente avanzados y en estadios precoces voluminosos, grandes (*bulky*, en inglés) IB y de alto riesgo, confirmando la mejora en la supervivencia global y en la SLP de las pacientes con el uso de esta estrategia. Los metaanálisis sugieren que la quimioterapia y la radioterapia concomitante mejoran la supervivencia global y la SLP con un beneficio absoluto de un 10 y un 13%, respectivamente (Tabla 2). El efecto po-

Tabla 2. Beneficio del uso del tratamiento concomitante de radioterapia y quimioterapia en cáncer de cuello uterino

Quimioterapia y radioterapia concomitante en cáncer de cérvix. Metaanálisis

El metaanálisis más reciente incluye 24 ensayos y 4.921 pacientes

La quimioterapia mejora la SG y la SLP, con unos beneficios absolutos de un 10 y un 13%, respectivamente

Hay evidencia de que el efecto beneficioso de la quimiorradiación fue más acusado en los ensayos que incluyeron una mayor proporción de pacientes en estadios I y II

La quimiorradiación mostró un beneficio significativo en prevenir las recidivas locales y sugiere un beneficio en las recidivas a distancia (metástasis)

Los efectos agudos hematológicos (anemia, descenso de glóbulos blancos y plaquetas) y gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) fueron significativamente superiores en las enfermas que recibieron quimioterapia y radioterapia concomitantes

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión de la enfermedad.

Green J, et al. *The cochrane data base of systemic reviews 2005, Issue 3. Art. N.º: CD002225pub2 DOI: 10.1002/14651858. CD002225pub2.*

sitivo de la quimiorradioterapia es más evidente en los ensayos clínicos con una proporción más alta de estadios I y II. También ha podido observarse un beneficio no sólo para las recurrencias locales sino para las recidivas a distancia a favor de la modalidad combinada. La toxicidad hematológica y gastrointestinal fue superior en las enfermas tratadas con quimioterapia y radioterapia concomitante.

Otra línea de investigación, en un intento de mejorar los resultados terapéuticos, es el uso de quimioterapia seguido de cirugía radical en estadios voluminosos IB o en estadios localmente avanzados en cáncer de cérvix. Es lo que se conoce como la administración de quimioterapia previamente a un tratamiento local, quimioterapia neoadyuvante. Recientemente, el beneficio en la supervivencia asociada con quimioterapia previa a la cirugía comparado con la radioterapia convencional se ha demostrado en tres grandes estudios aleatorizados. En un metaanálisis reciente, la administración de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía con o sin radioterapia fue comparada con tratamiento de radioterapia exclusivo. Esta comparación favoreció el uso de quimioterapia neoadyuvante, con una ganancia absoluta de un 14% en la supervivencia global a 5 años. Estos datos han hecho que en la actualidad se esté comparando el uso de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía con quimioterapia y radioterapia concomitante, ya que la terapia combinada es el tratamiento estándar en la mayoría de los estadios de cáncer de cérvix en los que se requiere tratamiento radioterápico. La eficacia de la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente a la quimioterapia basada en cisplatino concomitante con radioterapia está siendo investigada en el momento actual en un estudio europeo en enfermas con estadios FIGO IB2, IIA, mayores de 4 cm y estadios IIB (Fig. 1).

Para la mayoría de las enfermas con metástasis o con enfermedad recurrente, el tratamiento de elección es la quimioterapia, y la intención es paliativa, ya que es extraordinariamente difícil alcanzar la curación definitiva en este contexto. Las respuestas o remisiones a la quimioterapia son limitadas, y esto en parte puede ser debido a un sistema vascular comprometido por los tratamientos previos (cirugía, radioterapia), empeoramiento renal debido a obstrucción del sistema urinario, y a la naturaleza biológica agresiva de la enfermedad recurrente. La duración de la respuesta es usualmente corta, aproximadamente de 4-6 meses como norma general, y la media-

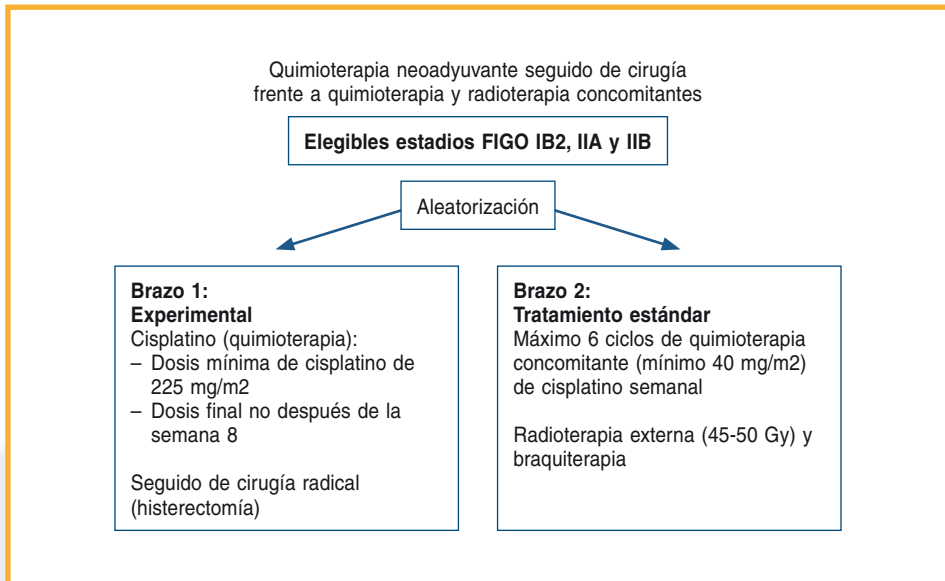


Figura 1. Éste es el esquema del estudio europeo actualmente en marcha. Este estudio compara la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante o primaria, seguida de cirugía radical con el tratamiento estándar de radioterapia y quimioterapia concomitante.

na de supervivencia global es algo superior a 9-10 meses, aunque puede haber diferencias notables de supervivencia de unas enfermas a otras. Las remisiones de la enfermedad no son comunes en áreas del organismo previamente sometidas a tratamiento de radioterapia.

Muchos factores pueden complicar la administración de quimioterapia, como una limitada reserva medular, falta de una adecuada distribución de fármacos en áreas irradiadas previamente o problemas en la función de los riñones.

Aproximadamente, 20 agentes de quimioterapia han demostrado beneficio en cuanto a tasas de respuesta de al menos un 15% y pueden ser útiles en la clínica. Estos fármacos son: ciclofosfamida (15% de remisiones), clorambucil (25% de remisiones), dibromodulcitol (23% de remisiones), galactitol (19% de remisiones), ifosfamida (22% de remisiones), melfalan (20% de remisiones), carboplatino (15% de remisiones), cisplatino (23% de remisiones), doxorubicina (17% de remisiones), porfiromicina (22% de remisiones), 5-fluorouracilo (5-FU) (20% de remisiones), metotrexato (18% de remisiones), vincristina (18% de remisiones), vindesina (24% de remisiones), vinorelbina (18% de remisiones), irinotecan (19% de remisiones), hexamethylmelamina (19% de remisiones), topotecan (19% de remisiones), paclitaxel (taxol) (19% de remisiones).

La mayoría de los estudios publicados sobre quimioterapia de combinación son estudios pequeños, no controlados, conocidos como fase II. Un estudio reciente reveló una mayor tasa de respuestas y una superior SLP utilizando una combinación de cisplatino y paclitaxel (taxol) que con el uso de cisplatino solo. Sin embargo, la supervivencia global no se incrementó con el tratamiento combinado. Aunque las tasas de respuesta inicial y la SLP pueden mejorar, la poli-quimioterapia basada en cisplatino no había demostrado su superioridad respecto a los agentes únicos con respecto a la supervivencia global. Hay una excepción notable con la combinación

de cisplatino y topotecan: esta combinación demostró una mejoría en la supervivencia global en un estudio publicado recientemente a gran escala, de fase III.

Se están buscando y desarrollando nuevas estrategias en este cáncer, y nuevos agentes están bajo investigación en el momento actual, como los agentes antivascuales, que dificultan el normal desarrollo de vasos sanguíneos, tan necesarios para la supervivencia y progresión de la enfermedad, como combretastatin (CA4P) o bevacizumab (Avastin®), nuevos medicamentos que actúan sobre procesos muy específicos en la biología de las células tumorales, como son los inhibidores de tirosina cinasa (gefitinib, Iressa® o erlotinib, Tarceva®) o el anticuerpo monoclonal cetuximab. Se pretende que los futuros tratamientos sean muy selectivos en sus mecanismos de actuación, eficaces y muy poco tóxicos.

La hipertermia puede mejorar los resultados de la radioterapia y el cisplatino. La combinación de dosis completas de radioterapia, quimioterapia e hipertermia se ha visto que es factible y efectiva, tal como se ha podido comprobar en un reciente estudio multicéntrico internacional.

También se está intentando mejorar la eficacia de los programas de administración concomitante de quimioterapia y radioterapia. No obstante, la información disponible no permite establecer una conclusión definitiva sobre qué fármacos o regímenes son los más óptimos para su administración concomitante con radioterapia en cáncer localmente avanzado de cérvix.

Hasta que información adicional esté disponible, la administración concurrente de radioterapia con cisplatino semanal constituye un régimen simple y poco costoso de tratamiento con una toxicidad aceptable.

¿Qué efectos secundarios tienen los tratamientos?

La simple conización cervical se acompaña de una tasa de complicaciones de un 2-12%, e incluyen hemorragia, sepsis (infección grave), infertilidad, estenosis (estrechamiento del canal cervical) e incompetencia cervical (el cuello del útero no cierra adecuadamente; por ejemplo, esto puede ser una complicación en los embarazos y puede acompañarse de abortos).

Las complicaciones agudas de la histerectomía radical consisten en pérdida de sangre, fístula (formación de un trayecto de unión entre dos órganos que en condiciones de salud no existen) ureterovaginal (1-2%), fístula vesicovaginal (menos de un 1%), tromboembolismo (alojamiento de trombos en el lecho vascular pulmonar, cuadro potencialmente grave) (1-2%), obstrucción del intestino delgado (1-2%), fiebre postoperatoria, infección pulmonar, celulitis, infección del tracto urinario e infección de la herida quirúrgica. Las complicaciones subagudas consisten en la formación de linfoceles (cavidades quísticas que se forman después de la intervención, que contienen linfa, detritus) y edema (hinchazón) de extremidades inferiores. Las complicaciones a medio-largo plazo vesicales son escasas, si bien hipotonía crónica o la atonía ocurren en un 3-4% de enfermas.

La radioterapia pélvica disminuye el riesgo de la recurrencia o recaída en pelvis en los casos de alto riesgo, como la presencia de afectación de ganglios linfáticos, invasión profunda del estroma, márgenes quirúrgicos inadecuados o afectación del parametrio. La radioterapia postoperatoria se acompaña de un riesgo de obstrucción del intestino delgado mayor que en las enfermas tratadas sólo con cirugía, y pueden presentar mayores problemas relacionados con la vejiga (contracciones vesicales e inestabilidad).

Durante la radioterapia radical sobre la pelvis, las pacientes pueden tener cansancio y una ligera a moderada diarrea por afectación de la mucosa del tubo digestivo, y que suele controlarse

Tabla 3. Normalmente, los efectos secundarios asociados con la quimioterapia son reversibles y de breve duración. La toxicidad de la quimioterapia puede ser peligrosa si el tratamiento prolonga la radioterapia. Se ha observado un efecto negativo, un detrimento si la radioterapia se prolonga debido a la toxicidad de la quimioterapia

Metaanálisis. Toxicidad de la quimiorradioterapia

Toxicidad aguda

Gastrointestinal: diarrea, calambres abdominales, disconfort rectal, sangrado rectal (rectitis por radioterapia)

Síntomas urinarios: disuria (molestias al orinar), frecuencia, nicturia, infección urinaria, hematuria (sangre con la orina)

Vaginitis aguda por radiación

Toxicidad tardía

Estenosis (estrechamiento) rectal, proctitis (inflamación del recto), obstrucción del intestino delgado

Cistitis crónica, incontinencia, estenosis uretral

Estenosis vaginal, sequedad vaginal, acortamiento o estrechez vaginal, fístulas rectovaginales

Tabla 4. Los efectos de la quimioterapia pueden observarse en múltiples órganos y sistemas. La mayoría de las enfermas padecen un número limitado de efectos secundarios, de breve duración, reversibles, tolerables y manejables en la clínica

Potencial toxicidad de la quimioterapia. Efectos secundarios comunes

Emesis (cisplatino, carboplatino, doxorubicina, etc.)

Flebitis (inflamación trayectos venosos periféricos): 5-fluorouracilo (5-FU), navelbine, epirubicina, etc.

Insuficiencia renal: cisplatino, ifosfamida, etc.

Cistitis hemorrágica: ciclofosfamida, ifosfamida

Fiebre: bleomicina

Leucopenia (disminución glóbulos blancos), trombocitopenia, anemia: la mayoría de los agentes quimioterápicos se asocian a estos efectos secundarios

Alopecia (pérdida del cabello): doxorubicina, ifosfamida, taxol, taxotere, etc.

Mucositis (daño sobre la mucosa oral): 5-FU, doxorubicina, metotrexato

Hipomagnesemia (descenso de magnesio en la sangre): cisplatino, carboplatino

Neuropatía periférica: cisplatino, vincristina, taxol, etc.

Miocardopatía: antraciclina (doxorubicina, epirubicina)

Pigmentación cutánea y ungueal: ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, etc.

con relativa facilidad. Algunas pacientes desarrollan un incremento en el número de micciones y malestar al orinar (cistitis, irritación vesical). Con la radioterapia pélvica, las enfermas jóvenes, premenopáusicas experimentarán una pérdida de la función ovárica, una menopausia precoz. Las complicaciones de la terapia intracavitaria (braquiterapia) incluyen la posibilidad de una perforación uterina, fiebre y, rara vez, tromboembolismo (0,3%). Las complicaciones graves, que requieran una intervención quirúrgica o una hospitalización de más de 4 semanas, secundarias al tratamiento de radioterapia, están por debajo del 10-15%.

Es importante tener en cuenta que, incluso el tratamiento de la enfermedad precoz del carcinoma invasivo de cuello, aunque la tasa de curación sea elevada, tiene importantes consecuencias

Tabla 5. En el seguimiento, hay diferencias entre las diferentes instituciones. En la tabla se recoge el protocolo de seguimiento de nuestro hospital

Seguimiento. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

1.º y 2.º año: visitas cada 3 meses

3.º-5.º años: visitas cada 6 meses

Siguientes años: visitas anuales

A realizar: anamnesis (interrogatorio), examen físico y ginecológico en cada visita

Radiografía de tórax, pa y l, cada 6 meses

Ecografía ginecológica cada 6 meses

Análisis de sangre, CA12.5*, SSCAg, en cada visita

TC abdomen-pelvis o RM abdominopélvica o ecografía abdomen-pelvis, a los 3 meses de finalizar el tratamiento y cada año

Citologías, a las 12 semanas tras tratamiento y posteriormente en las visitas

para el futuro de las enfermas y su bienestar. En la tabla 3 se recogen los síntomas más importantes relacionados con la administración de quimioterapia y radioterapia concomitantes, tratamiento muy frecuentemente realizado hoy día en los cánceres invasivos de cuello uterino.

La quimioterapia puede acompañarse de múltiples molestias o efectos secundarios (Tabla 4), aunque en general se trata de efectos reversibles y breves en el tiempo. En las unidades especializadas, se trata de evitar y prevenir los efectos secundarios, tanto los derivados de la cirugía como de la irradiación o la quimioterapia. Así, en el caso de la quimioterapia, se tratan preventivamente las náuseas y vómitos, o la supresión medular, entre otros.

¿Qué chequeos se recomiendan después del tratamiento de cáncer de cuello de útero?

Las enfermas, tras haber recibido un tratamiento por un carcinoma invasivo de cáncer de cuello uterino deben ser seguidas en las unidades de ginecología, oncología médica y radioterapia. El objetivo es tratar las potenciales complicaciones, evitar y prevenir efectos secundarios a medio-largo plazo de las terapias (tratar, por ejemplo, los síntomas de privación estrógenicos o los problemas relacionados con una menopausia precoz, así como la detección precoz de una posible recaída). Es particularmente importante el examen ginecológico, la citología y los ultrasonidos (ecografía ginecológica). En la tabla 5 se recoge el protocolo de seguimiento del Hospital Universitario San Carlos de Madrid.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ Es conveniente la máxima precaución en las relaciones sexuales; debe tomar las medidas necesarias para evitar las enfermedades de transmisión sexual, como el evitar contactos con parejas de alto riesgo, conductas de riesgo y utilizar medidas de protección (preservativo).
- ▶ La vacunación estará disponible en breve. Se prevé la recomendación de la administración antes del inicio de las relaciones sexuales, en particular en niñas de 10-13 años, y podría aplicarse en mujeres entre los 16-26 años de edad –segmento de población en el que se han efectuado los ensayos clínicos–, y que no hayan tenido contacto con los virus VPH.
- ▶ También sería recomendable la vacunación de los niños entre los 10-13 años de edad.
- ▶ Es muy importante acudir al médico ante cualquier signo o síntoma de sangrado genital.
- ▶ No fume.
- ▶ Siga una dieta adecuada.
- ▶ Haga ejercicio regularmente.
- ▶ Evite el consumo de alcohol.
- ▶ Siga los programas de vigilancia (cribado) y seguimiento basados en la citología (Papanicolau) con objeto de diagnosticar precozmente cualquier lesión precancerosa. La recomendación actual es una visita cada 3 años e iniciar el seguimiento a partir de los 3 años de las primeras relaciones sexuales.
- ▶ En el caso de padecer un carcinoma de cérvix, deberá participar de las decisiones terapéuticas con sus médicos, y es posible que pudiera formar parte de un estudio clínico. La investigación en las enfermedades oncológicas es continua.

Páginas web recomendadas

Existe un número elevado de asociaciones de pacientes con tumores tanto en el ámbito nacional como internacional, así como un gran número de enlaces e información en internet, información para pacientes, guías de actuación y sitios web profesionales, algunos de ellos con información específica para pacientes y sus familiares, en los que encontrará información sobre el cáncer en general y cada tipo de tumor en particular. Puede preguntar a sus médicos por este tipo de información. Algunas de las direcciones útiles son las siguientes:

- ▶ Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Amador de los Ríos, 5. 28010 Madrid. www.aecc.es
- ▶ Lliga Catalana d'Ajuda al Malalt de Càncer. Pl. Sant Ponç, 2, 4.º 1.ª. 17007 Girona. E-mail: lligacatalanacancer@wanadoo.es
- ▶ Asociación de Ligas Iberoamericanas Contra el Cáncer (ALICC). www.alicc.org
- ▶ International Union Against Cancer (UICC). Unión Internacional Contra el Cáncer. 3, rue Conseil-General. 1205 Ginebra (Suiza). E-mail: info@uicc.org. www.uicc.org.
- ▶ National Cancer Institute (USA). www.cancer.gov. Excelente página web en la que encontrará información específica para pacientes y familiares.
- ▶ National Cancer Institute of Canada. www.ctg.queensu.ca
- ▶ European Organisation for Research and treatment of Cancer (EORTC). www.eortc.be
- ▶ Documentos de consenso de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología Oncológica). www.aepcc.org
- ▶ European Cervical Cancer Screening Network. European guidelines for quality assurance in cervical screening. Nueva versión de 15 de diciembre de 2003 (uploaded 19.3.04). www.cancer-network.de/cervical/sp_index.htm