

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. GRADO EN MEDICINA



TRABAJO FIN DE GRADO

Carcinoma de cérvix uterino localmente avanzado

Presentación de un caso clínico

AUTOR

Sonia Osorio Aira

TUTORES:

Francisco López-Lara Martín

Patricia Diezhandino García

Valladolid, 23 Junio 2016.

ÍNDICE

- **Resumen del trabajo.** Página 1.
- **Introducción.** Páginas 2-3.
- **Material y métodos.** Páginas 3-4.
- **Resultados.** Páginas 4-6.
- **Discusión.** Páginas 6-15.
- **Conclusión.** Página 15
- **Póster en miniatura.** Página 16.
- **Bibliografía.** Páginas 17-19.

CARCINOMA DE CÉRVIX UTERINO LOCALMENTE AVANZADO: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Cervical cancer locally advanced: Presentation of a clinical case

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino supone el 4.5% de las neoplasias malignas de la mujer. El principal factor de riesgo relacionado es la infección genital por el virus del papiloma humano (VPH). Se presenta el caso clínico de una paciente de 36 años, diagnosticada de un cáncer de cérvix uterino estadio IIIB (clasificación FIGO) tratado con quimiorradioterapia concomitante (QT+RT). Se discutirán los protocolos de tratamiento aprobados actualmente para el cáncer de cérvix localmente avanzado así como de las técnicas empleadas y su evolución temporal en los últimos años.

Palabras clave: virus papiloma humano, cáncer cérvix, quimioterapia, radioterapia.

ABSTRACT

Cervical cancer accounts for 4.5% of malignant neoplasms of women. The main risk factor related is genital infection with the human papillomavirus (HPV). The case of a 36 years patient, diagnosed with cancer of the uterine cervix stage IIIB (FIGO classification) treated with concomitant chemoradiation (QT+RT) is presented. It will discuss about treatment protocols currently approved for locally advanced cervical cancer as well as the techniques used and its temporal evolution in recent years.

Key Words: human papiloma virus, cervical cancer, chemotherapy, radiotherapy.

1. Introducción

El cáncer de cuello uterino supone el 4.5% de los tumores malignos de la mujer. La incidencia máxima se da entre los 40 y 55 años y solo el 10% de las pacientes afectadas tienen menos de 35 años¹. Según los últimos datos epidemiológicos extraídos de *Globocan* correspondientes a 2012, el cáncer de cérvix uterino ocupa la tercera posición respecto a la incidencia y la cuarta en referencia a la mortalidad por cáncer en mujeres en edad fértil a nivel mundial.

Desde el punto de vista anatomopatológico el 90% son carcinomas epidermoides y el 10% restante corresponde a adenocarcinomas.² [1]. Entre los principales factores de riesgo asociados a este tumor destaca la infección genital por VPH (serotipos 16 y 18 fundamentalmente)³ [2].

Actualmente está aumentando la incidencia de formas preinvasivas como consecuencia del diagnóstico precoz, lo que se acompaña de un descenso en la edad media de aparición y mortalidad [3]. Se ha evidenciado en los últimos tiempos un repunte en las tasas de incidencia de cáncer de cérvix en nuestro país fundamentalmente ligado a la inmigración [4]. Según la Encuesta Nacional de Salud en España del año 2006 existen diferencias significativas en el uso de programas de cribado en función del área de procedencia de la mujer⁴. Las

“En España supone el 4.5% de los cánceres de la mujer. El rango de edad en el que se diagnostican la mayor parte de casos oscila entre 40 a 55 años. Es poco habitual en mujeres menores de 35 años (>10%)”¹. Unidad de la mujer [Internet]. Madrid: Ruber Internacional; 2014 [citado 17 nov 2016] Disponible en: <http://www.unidaddelamujer.es/?ginecologia=diagnostico-y-tratamiento-del-cancer-ginecologico>

“El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide (90%) seguido del adenocarcinoma (10%)”². Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker. Cáncer cervical. Oncología Ginecológica. 5ª Ed. LWW; 2010. p. 372-376.

“El factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello uterino es la infección por el virus del papiloma humano” “Alrededor de dos tercios de todos los cánceres de cuello uterino son causados por los serotipos 16 y 18”³. American Cancer Society [Internet]. Atlanta; 2015 [actualizado dic. 2015; citado dic. 2016] Disponible en: www.cancer.org/cervicalcancer

“Según la Encuesta Nacional de Salud en España en el año 2006, dirigida a población mayor de 16 años, las mujeres inmigrantes hacen menor uso de programas de cribado que las mujeres autóctonas. Este dato podría reflejar dificultades de acceso a los programas preventivos”⁴. Encuesta Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad. Madrid. [publicado 2006; citado nov. 2016]. Disponible en: www.msssi.gob.es / www.ine.es

mujeres procedentes de países en vías de desarrollo, tenían más dificultades en el acceso a estas técnicas de diagnóstico precoz tal y como se muestra en la *Tabla 1*. [5]

Tabla 1: Utilización de pruebas de cribado de cáncer de mama y de cérvix uterino según el área geográfica de procedencia.

Uso de pruebas de cribado	Área geográfica de procedencia													
	España		Occidente, EEUU y Canadá		Europa del Este		América Central/Sur		África		Asia		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mamografía, último año (35-74 años)	3636	46,1	69	36,1	16	20,8	154	32,4	20	23,0	15	42,9	3910	44,7
Citología, último año (16-64 años)	4727	47,7	90	36,7	76	24,8	477	48,9	46	20,8	23	33,8	5439	46,7

Los factores relacionados con este hecho parecen ser: la dificultad lingüística que refieren muchas mujeres inmigrantes, el tiempo de estancia en nuestro país, el nivel socioeconómico del país de procedencia y el nivel de estudios de la paciente. No obstante, hay que recalcar que el cáncer de cérvix uterino se relaciona principalmente con hábitos higiénico sexuales considerados de riesgo y que incluyen la promiscuidad sexual, el inicio precoz de las relaciones sexuales, número de parejas sexuales a lo largo de la vida, prácticas sexuales de riesgo etc.

2. Material y métodos

Paciente mujer de 36 años de edad, residente en Palencia, con antecedentes familiares de neoplasias malignas como hepatocarcinoma (tío materno fallecido a los 60 años) y adenocarcinoma pulmonar (padre fallecido a los 58 años).

Sin antecedentes personales de interés. Menarquia a los 16 años, actualmente reglando con tipo menstrual 5/28. Dos embarazos a término, el primero de ellos a los 29 años. Parto por cesárea. La paciente no toma ninguna medicación de forma habitual. Fumadora de 16 cigarrillos/ día desde los 20 años.

Consulta con su ginecólogo por polimenorrea. La paciente seguía programa de cribado de la Junta de Castilla y León. Se practica una colposcopia que refuerza la sospecha de neoplasia maligna invasiva de cérvix por lo que se toman múltiples biopsias para estudio histopatológico. Se realiza estudio de

extensión consistente en hemograma, sistemático de sangre, TC toraco-abdomino-pélvico con contraste y RMN de pelvis sin contraste.

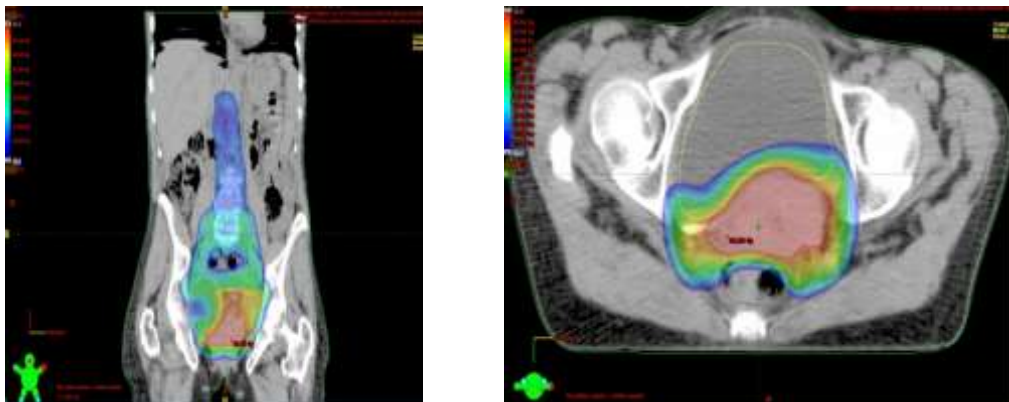
- **Anatomía Patológica**: carcinoma epidermoide de cérvix uterino.
- **Hemograma y sistemático de sangre (06/04/15)**: Hb: 8.3 g/dl. Leucocitos: 6400/mm³. Plaquetas: 429.000. mm³ Glucosa: 91 mg/dl. Creatinina: 0.5 md/dl. Perfil hepático normal. Iones normales. Colesterol: 144 mg/dl. Albúmina: 4.0 g/dl TSH: 1.39 mU/L T4l: 1.06 mcg/dl. CEA: 3 u/ml Ca 15.7: 17. 8 u/ml CC: 7.9 u/ml.
- **RMN de pelvis (11/03/15)**: se visualiza una extensa tumoración cervical uterina de 74 x 67 x 60 mm, endocervical y exocervical, con extensión parametrial bilateral, que infiltra ambos recesos vaginales anteriores con posible infiltración de la grasa supravesical y miometrial. El tumor contacta con la cara anterior del recto medio sin signos infiltrativos. Adenopatías de aspecto claramente patológico en ambas cadenas ilíacas e hipogástrica izquierda. Existe líquido libre intraperitoneal.
- **TC toraco-abdomino-pélvico con contraste (01/04/15)**: nódulo pulmonar solitario de 5 mm de tamaño en el lóbulo inferior izquierdo de aspecto inespecífico. Pequeña lesión focal hepática de 5 mm en el segmento II, no sugestiva de malignidad. Vena porta permeable. No se identifican adenopatías retroperitoneales. Ganglios paraaórticos izquierdos de tamaño y morfología normales. No líquido libre en cantidad significativa. Restos de hallazgos similares a los de la RMN.

La paciente es diagnosticada de un carcinoma epidermoide de cérvix uterino T2b N1 M0 Estadio IIIB.

3. **Resultados**

A la vista de estos hallazgos, se considera un carcinoma epidermoide de cérvix uterino que presenta adenopatías superiores a 2 cm bilaterales hasta ilíacas externas y homolaterales en ilíacas internas izquierdas. Se remite a la paciente desde el hospital de Palencia al servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Burgos, para iniciar tratamiento. A su llegada, se lleva a cabo una exploración ginecológica en la que se aprecia una masa cervical

con afectación parametrial, mayor en lado izquierdo y con escasa movilidad. Se explica a la paciente el tratamiento radioterápico mediante radioterapia externa (RTE) y braquiterapia (BT) concomitante con QT semanal con cisplatino (CDDP). El día 27/04/15 la paciente comienza el tratamiento con QT+RT realizada mediante la técnica de IMRT volumétrica. Los volúmenes irradiados comprenden regiones ganglionares pélvicas hasta ganglios paraaórticos (D12-L1). La dosis administrada fue de 50.4 Gy con fraccionamiento estándar de 1.8 Gy/sesión, finalizando el día 08/06/15. (*Imágenes 1 y 2*)



Imágenes 1 y 2: imágenes en corte coronal (izquierda) y axial (derecha) donde se muestran los volúmenes planificados para el tratamiento.

En cuanto a la toxicidad, fue necesario suspender el tratamiento de Radioterapia Externa durante 1 semana y de Quimioterapia durante dos semanas debido al desarrollo de toxicidad gastrointestinal y genitourinaria (enteritis y cistitis grado II)

Tras el término de la RT+QT la paciente es enviada al servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid para la realización de braquiterapia endocavitaria complementaria.

El 17/06/15 se recibe a la paciente por primera vez en el hospital. Debidamente informada, acepta la realización de Braquiterapia. Se realiza una exploración ginecológica de la paciente así como histerometría y comprobación de la permeabilidad del orificio cervical externo (OCE), que en algunas ocasiones puede verse afectada por estenosis secundarias al tratamiento previo con RT+QT o al propio tumor. A la exploración no aparece tumor macroscópico. El

útero se encuentra en discreta posición lateral izquierda y la histerometría es de 6 cm.

El día 02/06/15 se procede a la colocación, bajo sedación de la paciente, del aplicador tipo Fletcher compuesto por un tándem intrauterino y colpostatos de 1.5 cm de diámetro externo con una separación de 3.5 cm entre ejes de ovoides (*Imágenes 3 y 4*). La Braquiterapia se administra mediante 4 aplicaciones (dos con tándem de 4 cm y dos con tándem de 6 cm) de 6 Gy en la isodosis de referencia, dos veces por semana, finalizando el día 02/07/15. La dosis total ha sido de 24 Gy.

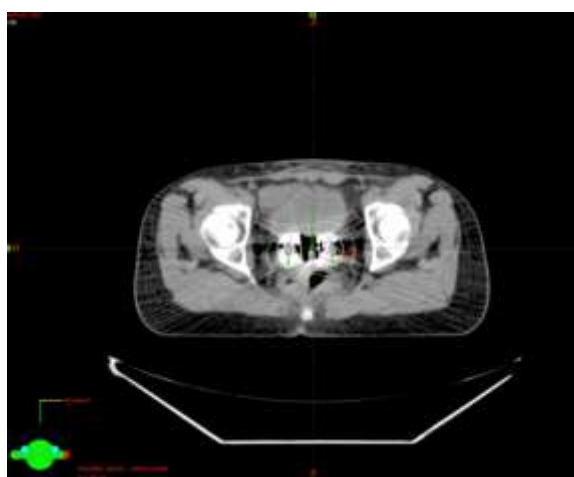
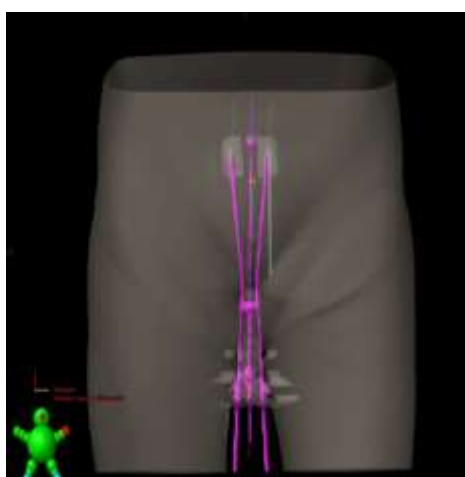


Imagen 3: TC de simulación previo a la irradiación. Imagen 4: TC de simulación previo. Corte axial.

A partir de este momento la paciente se encuentra en seguimiento mediante revisiones periódicas. La primera revisión se realiza un mes después de finalizar el tratamiento con Braquiterapia (06/08/15). La paciente no refiere sintomatología de interés salvo un flujo vaginal de coloración amarillenta. Se realiza un TC de control (20/07/15) en el que se visualiza una respuesta parcial de la lesión. La paciente es dada de alta por parte del servicio de Oncología Radioterápica de Valladolid y a partir de este momento, el seguimiento se realizará en su centro de referencia.

4. Discusión

El principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de cérvix es la infección genital por el virus del papiloma humano (VPH). La FDA ha aprobado hasta la actualidad tres vacunas para prevenir la infección por los principales serotipos de VPH

- Cervarix®. (vacuna bivalente): protege frente a serotipos 16,18.
- Gardasil®, (vacuna tetravalente): protege frente a serotipos 6,11,16,18
- Gardasil® 9 (vacuna nonavalente): protege frente a serotipos 6,11,16,18,31,33,45,52 y 58

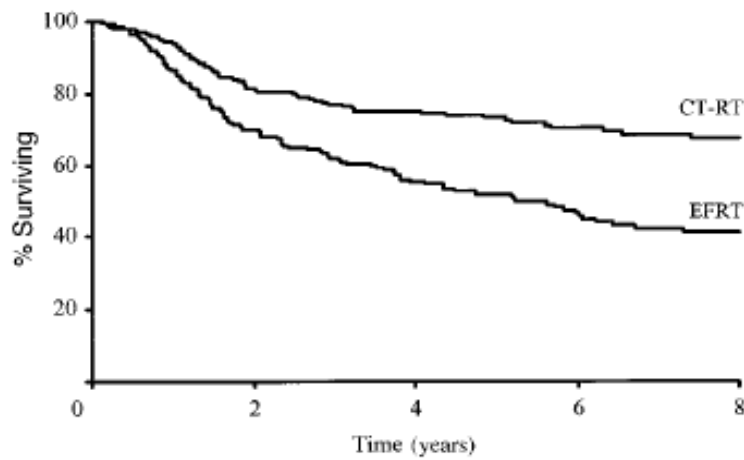
La vacunación se lleva a cabo de forma sistemática a las mujeres entre 9 y 14 años (grado de evidencia A, administrada según calendario vacunal a los 12 años), existe recomendación de vacunación a todas las mujeres hasta los 26 años independientemente de su actividad sexual (grado de evidencia B) y recomendación débil (calidad de evidencia B y D respectivamente) de vacunación a hombres entre 9 y 26 años para prevención de verrugas genitales y neoplasias malignas anales.

Respecto al tratamiento del cáncer de cérvix, según los protocolos actualmente vigentes, el tratamiento recomendado para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado (estadios IIA a IVA) consiste en la quimiorradioterapia concomitante, es decir, la administración conjunta de quimioterapia y radioterapia en la que se incluye la radioterapia externa y braquiterapia. La administración de este tratamiento está apoyada en la evidencia científica. Así aparece recogido en la Guía de Radioterapia en oncología basada en la evidencia⁵ [6] y en la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [7]

El Comité Internacional de Radioterapia Oncológica (RTOG) realizó entre 1990-1997, un ensayo clínico prospectivo aleatorizado en que se incluyeron 403 mujeres con un diagnóstico de cáncer de cérvix uterino localmente avanzado [8]. Se realizaron dos grupos aleatorizados en los que se estudió el beneficio del tratamiento con QT+ RT concomitante versus RT. La mediana de seguimiento fueron 6,6 años. Los resultados demostraron que la SV global a 8 años en pacientes tratadas con QT+RT fue de un 67% frente a un 41% en las tratadas solo con RT. (67% v 41% at 8 years; $P \leq 0.0001$) (*Gráfica 1*). El ensayo

“Las indicaciones de tratamiento por estadios son la quimiorradioterapia concurrente con cisplatino para cánceres de cérvix estadios IIA-IVA”⁵. Eric K. Hansen; MackRoach Cap 29: Cervical Cáncer. En: R. Scott Bermudez, Kim Huang, and I-Chow Hsu. HandBook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2ª Ed. Londres: Springer; 2010. p 506-511.

evalúa más variables en las que se refleja igualmente el beneficio del tratamiento con QT+RT concomitante (Tabla 2).



Gráfica 1: Curvas de Kaplan Meier para SV global a 8 años en grupo control y grupo intervención.

Outcome	Pelvic RT + Chemotherapy (n = 194)		Pelvic + Para-Aortic RT (n = 195)		Relative Risk*		P
	%	95% CI	%	95% CI	Value	95% CI	
Overall survival					0.48	0.35 to 0.67	< .0001
5 years	73	67% to 80%	52	45% to 59%			
8 years	67	60% to 75%	41	33% to 49%			
No. of patients at risk beyond 8 years	48		26				
Disease-free survival					0.49	0.36 to 0.66	< .0001
5 years	68	62% to 75%	43	36% to 50%			
8 years	61	53% to 68%	36	29% to 44%			
Patients at risk beyond 8 years	44		22				
Locoregional failure					0.42	0.28 to 0.64	< .0001
5 years	18	12% to 23%	34	28% to 41%			
8 years	18	12% to 23%	35	28% to 42%			
Para-aortic failure					1.65	0.70 to 3.90	.15
5 years	7	3% to 11%	4	1% to 7%			
8 years	9	4% to 13%	4	1% to 7%			
Distant metastasis (excluding para-aortic failure)					0.48	0.32 to 0.73	.0013
5 years	18	13% to 24%	31	25% to 38%			
8 years	20	14% to 26%	35	28% to 42%			
Cause-specific failure†					0.45	0.32 to 0.64	.00012
5 years	24	17% to 29%	41	34% to 48%			
8 years	26	19% to 32%	47	39% to 55%			

Tabla 2: Análisis estadístico de los resultados para las distintas variables de estudio.

De la misma forma, en un metaanálisis en el que se revisaron 15 ensayos clínicos correspondientes al periodo entre mayo de 1987 y junio de 2006, se compara el efecto de la quimiorradioterapia versus radioterapia en pacientes con cáncer de cérvix uterino localmente avanzado [9]. El resultado de este análisis demostró que el uso de la RT+QT concomitante se traduce en un beneficio de supervivencia absoluto del 6% a los 5 años en comparación con el grupo control así como una reducción significativa del riesgo de recurrencia de la enfermedad (HR 0.66, 95% CI 0.59-0.73) lo que se traduce en un beneficio absoluto de un 13% en supervivencia libre de enfermedad. Tal y como se

observa en la *Tabla 3* las dos curvas de los grupos de intervención (tanto la relativa al uso de quimiorradioterapia versus radioterapia como la relativa al uso de quimiorradioterapia y quimioterapia posterior versus radioterapia) muestran una probabilidad de supervivencia a los 10 años mejor que en cualquiera de los grupos control.

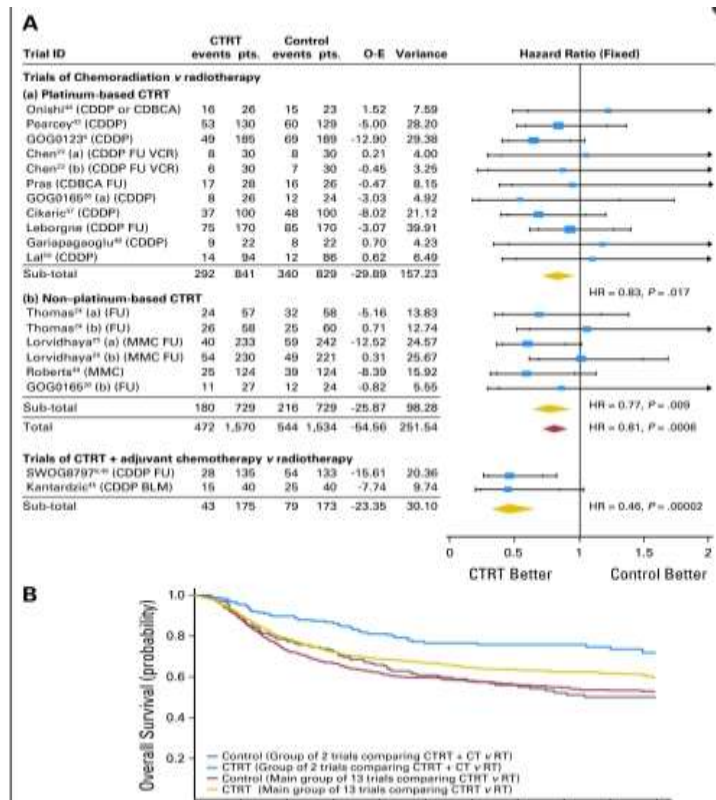


Tabla 3: Curvas correspondientes a los grupos de intervención (QT+RT +/- QT adyuvante vs RT).

Puesto que el tratamiento recomendado actual para los cánceres de cuello uterino localmente avanzados consiste en la quimiorradioterapia concomitante, nos preguntamos si el empleo de la quimioterapia adyuvante puede ser una buena opción en un intento de mejorar la supervivencia al erradicar la enfermedad residual en la pelvis. Para ello, se toma como referencia una revisión realizada en la que se compararon dos ensayos extraídos de la base de datos de cáncer ginecológico Cochrane [10]. Uno de ellos se realizó entre 2002 y 2004, de forma internacional y se incluyeron 515 pacientes distribuidas en grupo de control al que se administró el tratamiento estándar y grupo de intervención a las que se administró también quimioterapia coadyuvante. Se encontró que las recidivas tumorales y la supervivencia a tres años eran mejores en el grupo de intervención. En el segundo ensayo, se incluyeron 463

pacientes procedentes de varios hospitales de Tailandia entre 1988 y 1994. En este caso, la administración de la quimioterapia adyuvante no mejoró la supervivencia global ni el tiempo libre de recidiva. Sin embargo, estos dos ensayos no son suficientemente homogéneos como para extrapolar los datos de forma conjunta. Por ello, actualmente carecemos de pruebas suficientes como para apoyar la administración de fármacos quimioterápicos adyuvantes a las pacientes que ya han recibido tratamiento estándar.

En cuanto a la radioterapia, las dos técnicas empleadas son la radioterapia externa y la braquiterapia.

La braquiterapia es una forma de tratamiento radioterápico donde isótopos radioactivos se colocan dentro o cerca de la zona que requiere tratamiento. En función de la localización, se clasifica en:

- * Braquiterapia intersticial donde las fuentes de radiación se colocan dentro del volumen tumoral.
- * Braquiterapia endocavitaria en el caso de que se coloquen en cavidades cerradas próximas al volumen tumoral.

Con respecto a la duración del tratamiento, la clasificación se divide en dos grupos:

- * Braquiterapia temporal: en el caso de que la fuente se coloque durante un corto periodo de tiempo, tras el cual es retirada.
- * Braquiterapia permanente: en el caso de que la fuente esté colocada el tiempo completo de vida (meses frecuentemente) hasta que su nivel radiactivo desaparezca completamente. En este caso se implantan preferentemente semillas radiactivas cerca del volumen tumoral.

Con respecto a la tasa de dosis:

- * Baja tasa de dosis (LDR): Entre 0.4 y 2 Gy/h
- * Mediana tasa de dosis (MDR): Entre 2 y 12 Gy/h
- * Alta tasa de dosis (HDR): Mayores de 12 Gy/h

Dentro de la braquiterapia endocavitaria como la que ha recibido nuestra paciente, existen diferentes tipos de aplicadores:

Los aplicadores tipo Fletcher están compuestos por 3 partes: 1 tandem y 2 colpostatos. El sistema de aplicación incluye tandem intercambiables de diferente longitud o curvatura variable para adaptarse a la anatomía de la paciente, colpostatos con ovoides de dimensiones variables, provistos de protecciones de tungsteno en sus dos extremos para disminuir la dosis en recto y vejiga, una pieza intermedia que solidariza el conjunto y una llave allen para fijar la pieza anterior. Existen distintas marcas comerciales que suministran aplicadores adaptados para TC y RMN. Se puede utilizar para HDR (iridio 192) o LDR (cesio 137). Los aplicadores tipo Manchester están compuestos de una sonda intrauterina rígida con convexidad anterior para mantener el útero en su posición habitual o enderezarlo en caso de retroversión y un par de ovoides recubiertos o no de protecciones de tungsteno.

En la braquiterapia endocavitaria para el tratamiento del cáncer de cuello de útero, la elección del sistema de aplicación sigue siendo bastante arbitraria. Sin embargo, como la geometría del aplicador puede jugar un papel importante en la distribución de la dosis, resulta interesante incluir este estudio para comparar los sistemas de aplicador de estilo Fletcher y estilo Manchester [11]. En el estudio se incluyen 22 pacientes a las cuales se les administró braquiterapia endocavitaria tras finalizar su tratamiento con radioterapia externa. Se usaron, en cada paciente y de forma alternativa aplicadores estilo Fletcher y aplicadores estilo Manchester. El propósito fundamental era comparar la curva de distribución de dosis que se generaba con cada tipo de aplicador.

El volumen de isodosis y su anchura máxima fueron significativamente mayores (valor de $p < 0.0001$ en ambas ocasiones) cuando se utilizó aplicador de estilo Manchester. Sin embargo, la dosis recibida por el aparato urinario, fundamentalmente vejiga, también fue significativamente mayor (valor de $p < 0,0001$) con el aplicador de estilo de Manchester. No hubo diferencias significativas en cuanto a la dosis rectal. (*Tablas 4 y 5*)

Con esto podemos concluir, que atendiendo a las curvas de isodosis, el aplicador estilo Manchester puede resultar útil en caso de que tengamos una

masa bulky de gran tamaño, sin embargo, se contrapone la evidencia de que la dosis recibida por el aparato urinario es significativamente mayor, lo que puede acarrear mayores problemas de toxicidad

Tabla 4: Características de la distribución de dosis en el uso de aplicadores tipo Manchester y aplicadores tipo Fletcher en braquiterapia endocavitaria.

Dose distribution	Manchester-style applicator			Fletcher-style applicator			Paired t test P value
	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	
Volume of 100% isodose (cc)	127.5	125.5	10.3	108.5	108.1	7.44	< 0.0001
Max height of 100% isodose (cm)	7.73	7.83	0.58	7.56	7.62	0.46	0.1789
Max width of 100% isodose (cm)	7.74	7.81	0.37	6.93	7.16	0.66	< 0.0001
Max thickness of 100% isodose (cm)	4.2	4.2	0.16	4.2	4.2	0.24	0.6652
Width of 100% isodose at point A (cm)	4.1	4.1	0.1	4.0	4.0	0.1	0.062
Thickness of 100% isodose at Pt A (cm)	4.0	4.1	0.13	4.0	4.1	0.13	0.289

Tabla 5: Comparación de dosis recibida por aparato urinario con los dos tipos de aplicadores.

Dose received by bladder (Gy)	Manchester-style applicator			Fletcher-style applicator			Paired t test P value
	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	
Maximum dose	12.7	14.1	3.46	12.1	11.8	2.72	0.003
Minimum dose	1.2	1.3	0.30	1.2	1.2	0.33	0.748
Dose at ICRU point	8.4	8.6	1.67	7.9	7.9	1.90	0.08
0.1 cc dose	11.6	12.0	2.25	10.5	10.1	2.08	< 0.0001
1.0 cc dose	9.8	9.8	1.81	8.6	8.3	1.60	< 0.0001
2.0 cc dose	8.2	8.5	1.78	7.3	7.1	1.82	< 0.0001

Actualmente, la tasa de empleo de braquiterapia está sufriendo en algunos ámbitos un detrimento a favor de novedosas técnicas de radioterapia externa como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT). Se trata de una modalidad avanzada de radioterapia de alta precisión que permite que la dosis de radiación se conforme a la forma tridimensional del tumor mediante la modulación de la intensidad del haz de radiación⁶. El principal beneficio, por tanto, consiste en generar una distribución de dosis altamente conformada al volumen tumoral de forma que exista un mayor control del gradiente de dosis en el órgano a tratar. Por otra parte, garantiza una mayor seguridad de los

“La IMRT permite que la dosis de radiación se conforme con mayor precisión a la forma tridimensional del tumor mediante la modulación (o el control) de la intensidad del haz de radiación en varios volúmenes pequeños. La IMRT también hace posible enfocar dosis más altas en regiones dentro del tumor, al tiempo que se minimiza la exposición a la radiación en las estructuras fundamentales circundantes normales”⁶. Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker. Cáncer cervical. Oncología Ginecológica. 5ª Ed. LWW; 2010. p. 372-376.

órganos y tejidos adyacentes sanos debido a la conformación precisa del haz de radiación que hace que la dosis de radiación que alcance las estructuras vecinas sea la mínima posible [12] (*Imagen 5*)

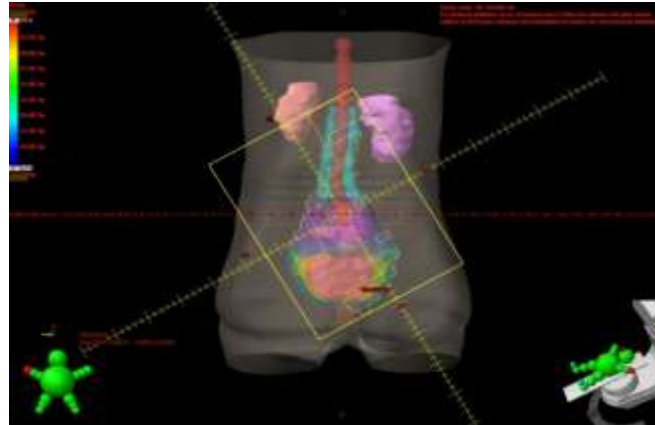
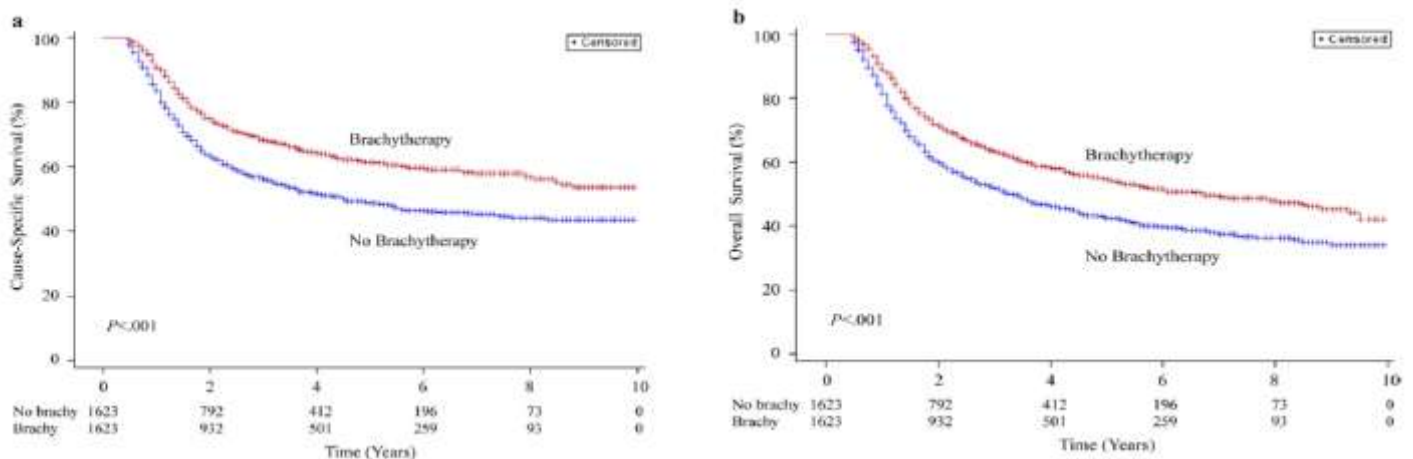


Imagen 5: Colimador multiláminas en la técnica IMRT volumétrica.

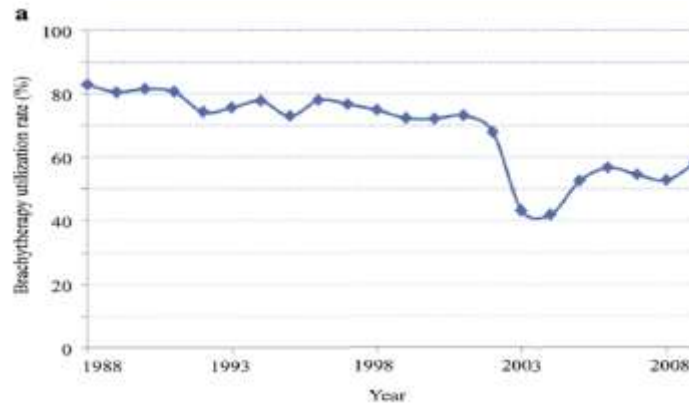
En relación a esta cuestión, se incluye el estudio publicado en la revista International Journal of Radiation Oncology [13]. En este estudio se analizan 7359 pacientes con cáncer de cérvix estadios IB2-IVA tratados con radioterapia externa entre 1988 y 2009. El estudio refleja que el tratamiento con braquiterapia además de la quimiorradiación se asocia con una supervivencia global (SG) a 4 años mayor que aquel en el que no se emplea la braquiterapia (SG: 58.2% vs 46.2%. $P < 0.001$) y con una supervivencia por causa específica (SCE) a 4 años también mayor (SCE: 64.3% vs 51.5% $P < 0.001$) tal y como se muestra en las gráficas 2 y 3.



Gráfica 2(a): Supervivencia por causa específica en el empleo de braquiterapia o sin el empleo de braquiterapia en el tratamiento del cáncer de cérvix uterino estadios IB2-IVA

Gráfica 3(b): Supervivencia global en el empleo de braquiterapia y sin el empleo de braquiterapia en el tratamiento del cáncer de cérvix uterino estadios IB2-IVA

Este hecho, contrasta significativamente con la tendencia de uso de braquiterapia analizada en el mismo estudio. Se puede observar que la tasa de empleo de braquiterapia ha pasado del 83% en el año 1988 al 58% en el año 2009, año en el que finaliza el periodo analizado en el estudio (*gráfica 4*).



Gráfica 4: tasa de empleo de braquiterapia en EE.UU. entre 1988 y 2009 con un claro descenso más acusado en 2003.

La falta de formación cualificada de especialistas en la técnica de braquiterapia unido al surgimiento de nuevas técnicas de radioterapia externa como la IMRT, han provocado este descenso en la tasa de empleo de la braquiterapia pese a que los estudios demuestran sus claros beneficios en el tratamiento de la enfermedad y así aparece recogido en las guías de tratamiento.

Sin embargo, todo tratamiento tiene la posibilidad de producir efectos secundarios que deberán ser monitorizados en cada paciente y reevaluados en las sucesivas revisiones periódicas de las pacientes. Los efectos secundarios de la radioterapia externa para tratar el cáncer de cuello uterino se deben principalmente a la irradiación de los órganos que rodean esta estructura anatómica. Los efectos de la radiación de las vías urinarias incluyen dolor al orinar, espasmos vesicales, ulceración o necrosis del revestimiento interno de la vejiga, presencia de sangre en la orina y obstrucción de las vías urinarias. Los efectos de la radiación sobre la parte inferior del intestino incluyen molestias rectales, diarrea y a veces perforación. La estenosis vaginal es otro posible efecto tardío de la radioterapia pélvica.

Los efectos secundarios de la braquiterapia incluyen sequedad e irritación vaginal, prurito, estenosis vaginal con disfunción sexual correspondiente,

osteoporosis, fracturas patológicas y en general, los mismos efectos adversos que puede producir la radioterapia externa [2].

Los efectos secundarios de la quimioterapia incluyen: mielosupresión que afecta a las tres series hematopoyéticas, infecciones relacionadas con neutropenia y con la pérdida de integridad de las barreras cutáneo mucosas, astenia, cansancio, náuseas y vómitos especialmente intensos en tratamiento con cisplatino, diarrea, deshidratación, pérdida de cabello, reacciones alérgicas, cardiotoxicidad y toxicidad renal consistente en lesión tubular irreversible también típica del tratamiento con cisplatino [2].

Resulta importante, tras la finalización del tratamiento, seguir una pauta de revisiones periódicas en las que se intentará detectar posibles recurrencias tumorales, evaluar dichos efectos adversos y tratarlos en la medida de lo posible.

5. Conclusión

El cáncer de cuello uterino supone el 4.5% de los tumores malignos de la mujer. Actualmente, se está produciendo un incremento del diagnóstico de formas preinvasoras gracias al empleo de métodos de cribado poblacional. El principal factor de riesgo es la infección genital por HPV (fundamentalmente 16 y 18). La estadificación se realiza siguiendo las categorías TNM y/o la clasificación FIGO. Para cánceres de cérvix uterino localmente avanzados (estadios IIA-IVA) el tratamiento recomendado consiste en quimiorradioterapia concomitante incluida la BT. Existen un gran número de ensayos clínicos y metaanálisis que respaldan dicha recomendación, que ha demostrado proporcionar un beneficio neto de SV a cinco años de un 6% en comparación con el empleo aislado de radioterapia. Este hecho contrasta de forma significativa con el descenso que ha sufrido en los últimos años la tasa de empleo de BT, que se ha visto reemplazada por técnicas como la IMRT volumétrica que consiguen una distribución de dosis altamente conformada al volumen tumoral. Ningún tratamiento está exento de producir efectos adversos, por ello, el seguimiento de la paciente es de vital importancia, no solo desde el punto de vista médico sino también psicológico, ofreciendo apoyo e información que le ayude a retomar su vida habitual.

CARCINOMA DE CÉRVIX UTERINO LOCALMENTE AVANZADO

A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

SONIA OSORIO AIRA
Estudiante de BT Grado en Medicina, Universidad de Valladolid

FRANCISCO LÓPEZ- LARA MARTÍN
Jefe de Servicio Oncología Radiooncológica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid

PATRICIA DEZHARINO GARCÍA
Médico Especialista en Oncología Radiooncológica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino supone el 45% de las neoplasias malignas de la mujer. El principal factor de riesgo relacionado es la infección genital por el virus del papiloma humano. Se ha evidenciado en los últimos tiempos un repunte en las tasas de incidencia en nuestro país fundamentalmente ligado a la inmigración.

2 MATERIAL Y MÉTODOS

Mujer de 36 años de edad sin antecedentes personales de interés que acuda a consulta de ginecología por palmarismos. Se practica una colposcopia que refuerza la sospecha de neoplasia maligna invasiva de cérvix por lo que se toman múltiples biopsias para estudio histopatológico. El estudio de extensión (TC toraco-abdomino-pélvico con contraste y RMN de pelvis) evidencia la existencia de una extensa tumoración cervical que infiltra ambos tercios vaginales anteriores y que presenta adenopatías patológicas en ambas cadenas ilíacas e hipogástrica izquierda. La anatomía patológica es diagnóstica de Carcinoma Epidermoide de Cérvix Uterino, Estado TNM: T3b; N1; M0. Estado FIGO: IIB3.

3 RESULTADOS

Radoterapia externa (RTE) y Braquiterapia (BT) concomitante con Quimioterapia semanal con Cisplatino (CDDP).

En cuanto a la toxicidad, fue necesario suspender el tratamiento con RTE durante una semana y de QT durante dos semanas por el desarrollo de enteritis y cistitis grado 1.

RTE

Las volúmenes irradiados comprenden regiones, ganglios linfáticos pélvicos hasta ganglio paraaórtico L2-L3. La dosis administrada fue de 50.4 Gy con fraccionamiento EB (2 Gy/día).

FIGURA 1: Volumen de riesgo de neoplasia. Volumen de riesgo de neoplasia.

FIGURA 2: Volumen de riesgo de neoplasia. Volumen de riesgo de neoplasia.

BT

Dispositivo Fletcher: 4 aplicaciones de 6 Gy en los dos días de referencia, 2 veces/semana. Dosis total 24 Gy.

FIGURA 3: Dispositivo Fletcher con el paciente.

FIGURA 4: Dosis administrada en el cervix.

4 DISCUSIÓN

Múltiples ensayos clínicos avalan el tratamiento con QT + RTE incluyendo BT. Entre ellos, el publicado en *International Journal of Radiation Oncology*, 7359 pacientes con cáncer cérvix estadios IB2-IVA. Resultados: SV global 58.2% vs 46.2% (P<0.001) con el empleo de esta técnica (Gráfico 1). Sin embargo, la tasa de empleo de BT en EEUU ha caído de forma preocupante en detrimento de la IMRT volumétrica por ausencia de esta técnica en muchos centros (Gráfico 2).

5 CONCLUSIONES

Para cánceres de cérvix uterino estadios IB-IVA el tratamiento recomendado consiste en quimiorradoterapia concomitante incluida la BT, que ha demostrado proporcionar un beneficio neto de SV a cinco años de un 6% en comparación con el empleo aislado de radoterapia. El seguimiento de la paciente es de vital importancia, tanto en el ámbito médico como psicológico.

6 BIBLIOGRAFÍA

- Kelly Han, Michael Pirovic, Anthony Fyles, Patricia Pardo, and Alok K. Viverzhak. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;93(1):67-71
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Washington: NCCN; 2015. Guidelines for treatment of cancer of the Cervix. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gst/pdf/cervix.pdf

6. Bibliografía empleada

1. Seom.org [Internet]. Madrid; SEOM; 2014 [actualizado 27 enero 2014] Las cifras del cáncer en España en 2014. Disponible en:
<http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104582-el-cancer-en-espana-2014>
2. Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker. Cáncer cervical. Oncología Ginecológica. 5ª Ed. LWW; 2010. p. 372-376.
3. Farreras-Rozman. Principios de Oncología Médica; epidemiología y prevención. En: J.F. Díaz Ruiz. Principios de Medicina Interna. Vol 1. 17ª Ed. Elsevier; 2012. p. 1073-1074.
4. Vanesa Rodríguez-Salés, Gaby Ortiz-Barreda y Silvia de Sanjosé. Revisión bibliográfica sobre la prevención del cáncer en personas inmigrantes residentes en España. Rev Esp Salud Pública. 2014; 88[6]:735-743. Disponible en:
http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol88/vol88_6/RS886C_VRS.pdf
5. Belén Sanz-Barbero; Enrique Regidor; Silvia Galindo Influencia del lugar de origen en la utilización de pruebas de cribado de cáncer ginecológico en España. Rev. Saúde Pública [Internet]. Diciembre 2011. 45(6):1019-26 Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102011000600003&script=sci_arttext
6. Eric K. Hansen; MackRoach Cap 29: Cervical Cáncer. En: R. Scott Bermudez, Kim Huang, and I-Chow Hsu. HandBook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2ª Ed. Londres: Springer; 2010. p 506-511.
7. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Washington: NCCN; 2015. Guidelines for treatment of cáncer by site. Cervical Cancer.

Disponible en:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site

8. Patricia J. Eifel, Kathryn Winter, Mitchell Morris, Charles Levenback, Perry W. Grigsby, Jay Cooper et al. Irradiation With Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial Journal of Clinical Oncology. J Clin Oncol [Internet]. 2004 Mar 1;22(5):872-80. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990643>
9. Claire Vale, Medical Research Council Clinical Trials Unit. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. Journal of Clinical Oncology. J Clin Oncol [Internet] 2008 Dec 10; 26(35): 5802–5812. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2645100/>
10. Siriwan Tangjitgamol, Kanyarat Katanyoo, Pisake Lumbiganon. Quimioterapia adyuvante después de quimiorradiación concurrente para el cáncer de cuello de útero localmente avanzado. Cochrane. 12th Dec. 2014. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD010401/quimioterapia-adyuvante-despues-de-quimiorradiacion-concurrente-para-el-cancer-de-cuello-de-utero>
11. B. Basu, P. Gupta, S. Ghorai. A comparison of dose distribution from Manchester-style and Fletcher-style intracavitary brachytherapy applicator systems in cervical cancer. Journal of Contemporary Brachytherapy [Internet]. 12/2012; 4(4):213-8. Disponible en:
http://www.researchgate.net/publication/235399026_Clinical_Investigations_A_comparison_of_dose_distribution_from_Manchester-style_and_Fletcher-style_intracavitary_brachytherapy_applicator_systems_in_cervical_cancer

12. A. Manterola, P. Romero, G. Asín, M. Rico, A. Sola, M.T. Vila. The clinical application of intensity-modulated radiation therapy. *An Sist Sanit Navar* [Internet] 2009; 32 (Supl. 2): 21-31. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272009000400003&script=sci_arttext

13. Kathy Han, Michael Milosevic, Anthony Fyles, Melania Pintilie and Akila N. Viswanathan. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2013;Vol 87[1]:111-119.