Universidad Peruana
Cayetano Heredia

*Facultad de Medicina Alberto Hurtado*

# Carcinoma temprano de Cérvix tratado sólo con Braquiterapia

*TESIS*

*para optar el Título de*
*ESPECIALISTA EN RADIOTERAPIA*

Adela Heredia Zelaya

*Lima - Perú*
*1993*

1° N.T023

RESUMEN

I.- INTRODUCCION

II.- MATERIAL Y METODOS

III.- RESULTADOS

IV.- DISCUSION

V.- CONCLUSIONES

VI.- ESQUEMAS Y TABLAS GRAFICAS

VII.- BIBLIOGRAFIA

VIII.-ANEXOS O ADDENDAS

# RESUMEN

El propósito de este estudio fue evaluar los resultados de la braquiterapia como única modalidad de tratamiento para pacientes medicamente inoperables con Carcinoma temprano de cérvix (Carcinoma In situ, Est.IA y IBocc).

Se hizo un análisis retrospectivo en 36 pacientes tratadas con solo irradiación intracavitaria entre 1984 a 1988 en el departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

La distribución por estadíos fue para Carcinoma In situ:1 paciente (2.47%), Est. IA : 6 (16,6%), Est IBocc 29 (80.7%).

El diagnóstico histológico fue CARCINOMA EPIDERMOIDE en todos los casos.

El promedio de edad para todo el grupo fue de 55 años con una mínima de 32 y máxima de 78 años.

El tratamiento consistió en : 2 aplicaciones de radium intracavitario de 120 hrs c/u con intervalo de un mes, en 30 pacientes (Carcinoma In situ : 1 Est.IA :4 y Est IB 25), 2 aplicaciones de 72 hrs con intervalo de 15 dias en 4 pacientes (Est IA : 1, Est IBocc : 3). Una sola aplicación de radium intracavitario de 120 hrs en 2 casos (1 paciente con Est.IA y otra con Est. IB).

El control local fue completo (100%) en todos los casos de ca. in situ y estadío IA, solo uno de los 29 (96%) en estadío IBocc falló a pesar de haber tenido dos aplicaciones, lo que nos muestra que la respuesta local no ha variado con una o dos inserciones.

La incidencia de complicaciones fue baja y resuelta solo con tratamiento médico.

Una paciente desarrolló adenocarcinoma de recto a los tres años del tratamiento; considerandose como una neoplasia radioinducida por el tiempo transcurrido entre la irradiación y la aparición de la neoplasia (mayor de 2 años) y por encontrarse dentro del area irradiada.

Dos pacientes fallecen por enfermedad intercurrente, 1 en estadío IA y otra en estadío IBocc, 3 y 2 años despues del tratamiento. Un caso con estadío IBocc fallece con persistencia de enfermedad.

Dos pacientes con estadío IBocc sin evidencia de enfermedad se pierden de vista, que consideramos muertas por lo que la sobrevida a 3 años para el carcinoma in situ y estadío IA es de 100% y 86.2% para el estadío IBocc.

La sobrevida a 5 años es de 80% tanto para el estadío IA y IBocc; cifra baja,cifra aún considerada baja, pero explicable por las perdidas de vista y las fallecidas por otras causas.

Por los resultados obtenidos tanto en el control local como en la sobrevida se demuestra la alta efectividad de esta modalidad de tratamiento en estadíos iniciales del carcinoma de cuello uterino.

# I.- INTRODUCCION

El carcinoma de cuello uterino es quizás por su gran frecuencia y extrema gravedad la mas importante de las afecciones a la que los ginecólogos oncólogos deben de enfrentarse.

Es la neoplasia mas frecuente de la mujer en nuestro medio y en la mayoria de los casos son diagnosticados en estadíos avanzados.

Por su larga evolución que se calcula entre 10 y 20 años puede hacerse el diagnóstico de lesiones tempranas, utilizando el método o estudio citológico de Papanicolaou. Cuando el cérvix no presente lesión visible a simple vista ni palpable, es posible encontrar una neoplasia incipiente, intra epitelial o invasiva temprana.

La utilización del método citológico deberá realizarse con especial identificación en grupos de alto riesgo; aumentando de esta manera la incidencia del diagnóstico en etapas tempranas.

Se define carcinoma temprano de cérvix a aquellas lesiones que solo pueden ser diagnosticadas por estudio cito e histologico, pudiendo dar o no sintomatologia. Este es el llamado "carcinoma pre clinico" y bajo esta denominación están el C.A. IN SITU, micro invasor (IA) y IB oculto (IBocc).

El C.A. in situ puede ser curado de diversa manera, tales como el electro cauterio, crioterapia, terapia laser, conización e histerectomia total. En las lesiones invasivas la extensión de la enfermedad determinará el tratamiento. Asi, en el carcinoma micro invasivo (IA), el tratamiento de elección es la histerectomia ampliada a vagina y parametrios. En el estadío IB oculto, las pacientes son tratados con histerectomia radical + linfadenectomia pelvica.

Existe un grupo de pacientes con carcinoma temprano de cérvix que no pueden ser tratadas con cirugía. La alternativa es la radioterapia,la cual puede ofrecer excelentes resultados de sobrevida tanto en calidad como en cantidad, pudiendo lograrse con reemplazo hormonal sistémico y/o local eliminarse las manifestaciones ovario privas y mantener una vagina funcional.

Dentro de la radioterapia,la irradiación intracavitaria como tratamiento único es el método mas conveniente, porque la adición de radioterapia externa no mejora los resultados significativamente (6,11,12,13).

El criterio para este tratamiento de estadíos tempranos esta basado en la baja incidencia de metástasis ganglionar pélvica; numerosos estudios demuestran que la incidencia para el estadío IA es de 3% y de 5 a 10% para el estadío IBocc.

Por otro lado la dosis de tolerancia del cérvix, endocervix, endometrio y miometrio es alta; una dosis de 15,000 a 20,000 cGys puede ser tolerada por el estroma cervical, en un curso de dosis potencialmente curativa mayor cuanto más pequeña sea la lesión (14,15,3,4,6). Por ello un número de pacientes con lesiones tempranas puede ser tratadas con solo 1 o 2 inserciones de radium intracavitario con resultados excelentes similares a los obtenidos con el tratamiento quirúrgico y con baja incidencia de complicaciones.

El tratamiento con solo radiación intracavitaria es suficiente en lesiones pequeñas; una adecuada anatomia permitirá una irradiación efectiva de la lesión primaria y de los linfáticos paracervicales y por consiguiente un óptimo resultado.

Si bien se reconoce que el tratamiento del carcinoma de cérvix infiltrante es la radioterapia en sus dos variedades externa y braquiterapia,. en los casos tempranos se ha estipulado que la braquiterapia intracavitaria podría ser el tratamiento definitivo para lesiones preclínicas sobre todo en pacientes con alto riesgo para cirugía ; concepto que hemos aplicado en un número de casos y cuyos resultados presentamos en este trabajo.

## RADIOTERAPIA EN EL CANCER DE CERVIX.

Reseña historica:

Los resultados de la radioterapia en el cáncer de cérvix son los mejores obtenidos como en ninguna otra neoplasia.

La historia del tratamiento data de los primeros años del siglo.

En el año 1902 la Roentgenterapia transvaginal fue utilizada en el cáncer de cérvix y vagina.

A fines de 1903, Grahan Bell parece ser el primero que recomienda la aplicación profunda de radium en los tumores.

En 1905 se reporta el primer caso de carcinoma de cérvix tratado con radium (15).

Innumerables técnicas han sido desarrolladas utilizando radium intracavitario e intersticial, terapia transvaginal y radiación externa y combinaciones.

Surgen tres escuelas con filosófias distintas cuyas técnicas se diferencian entre si por la nominación de los aplicadores, número y fraccionamiento de las aplicaciones e intensidad de la irradiación.

### 1. TECNICA DE ESTOCOLMO.

Esta técnica se caracteriza por dos aplicaciones de radium intracavitario de corta duración y de alta intensidad y consiste en la inserción de un tandem rígido dentro de la cavidad uterina que contiene 75 mgr de radium y de una placa vaginal con la misma cantidad de material radioactivo, sumando una carga total de 150 mgrs. El tiempo de duración de la aplicación es de 25 horas por vez con intervalo de 3 semanas entre cada una. Una dosis adicional de 2000 a 2500 cGys de radioterapia externa a la pelvis se administrada en 2 semanas. (15-36).

## 2. TECNICA DE PARIS.

Se caracteriza por una sola aplicación de larga duración de 1 semana con irradiación de baja intensidad. Consistía en la utilización de 6 tubos de radium con una carga total de 66 mgrs.contenidos 3 de ellos en una sola sonda uterina, otros dos repartidos uno en cada fondo de saco lateral de la vagina colocados en ovoides de corcho (colpostato de Regaud) y la última fuente en otro ovoide enfrentando al cérvix (37).

El tiempo de duración de la aplicación fue de 120 hrs. posteriormente se adicionaba radioterapia externa de 3000 a 4000 cGys a la linea media (15,36)

## 3. TECNICA DE MANCHESTER.

Este método modificó levemente la técnica anterior y desarrolló un sistema especial de dosimetria para determinar la dosis obtenida en puntos seleccionados de la pelvis.

Punto A que esta localizado en el entrecruzamiento de la arteria uterina y ureter y el punto B en el ganglio obturador (15,37).

En 1953 Todd y Meredith modificaron la definición de estos puntos. Actualmente el punto A esta ubicado a dos centímetros lateralmente al canal uterino y 2 cms. por encima del fondo de saco lateral. El punto B esta localizado a 3 cms. hacia afuera del plano medio respecto del punto A. (3,4,6,15,35,37).

Esta técnica utiliza un tandem flexible aplicado en el utero conteniendo 35 mgrs. de radium y ovoides de goma colocados en los fondos de saco de la vagina cada uno conteniendo 10 mgrs. de radium con una carga total de 55 mgrs. Se practican 2 aplicaciones de 65 hrs. con intervalo de 1 mes entre cada aplicación. Una dosis adicional de 3000 cGys a la pelvis son administradas con un bloque a la linea media.

Este sistema inicialmente especifica una dosis total al punto de 7200 R en 2 aplicaciones, posteriormente la dosis fue cambiada a 8000 R.

La era moderna de la terapia intracavitaria para el cáncer de cuello uterino se inicia con la introducción del sistema de carga diferida, introducido en el año 1960 por Fletcher (15,35,36,37).

La técnica consiste en la utilización de un tubo intrauterino vaginal, 2 colpostatos fijos cada uno en el extremo de un tubo. Estos están unidos por un sistema de tijera que permite la separación de los colpostatos de acuerdo a la dimensión de la vagina.

Una vez colocados los tubos sin carga en el quirófano se colocan las fuentes no radioactivas (Dummy o placebos en las posiciones que ocuparán las verdaderas. Las fuentes simuladoras deberán ser exactamente iguales a las radioactivas. Se toma las radiografias necesarias para realizar la dosimetria. Una vez obtenido el cálculo de la dosis se realiza el cambio de las fuentes dummy por la fuente radioactiva a traves de los tubos que se prolongan fuera de la paciente. Este cambio se hace estando la paciente en su cama.

La principal ventaja del sistema de carga diferida es la reducida exposición a la irradiación del personal, además de un beneficio significativo en la planificación del tratamiento.

Para los estadios I y II la curieterapia o terapia intracavitaria fue la única modalidad de tratamiento, con el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, la posibilidad de metástasis linfática en cada estadio, así como el desarrollo de nuevas técnicas de irradiación han contribuido a mejorar el control local y la sobrevida de estas pacientes. Sin embargo, todavia hay una serie de preguntas por contestar cuyas respuestas podrían modificar el tratamiento.

a.- Es la incidencia de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos tan alta como para ser tratada unicamente con solo terapia intracavitaria?

b.- Cuales son las areas tempranas de diseminación?

c.- Es la radio respuesta de las metástasis linfática y de las metástasis a distancia igual a la del tumor primario?

d.- Cuál es la tolerancia de los tejidos normales?

e.- Cuál es la óptima combinación de la radioterapia interna o externa?

f.- Cuál es el rol de la cirugia? (15)

Las respuestas nos hablan de un porcentaje creciente de ganglios comprometidos a medida que aumenta el tamaño, la infiltración tumoral y la presencia de necrosis.

Así mismo hemos visto que la extensión tumoral es sagital y en continuidad.

Se ha aprendido además que sobredosis en determinados puntos pueden llegar a mayores complicaciones.

Por otro lado las técnicas de radioterapia y cirugía han mejorado, pero sabemos que la cirugía es muy efectiva y curativa para lesiones tempranas no muy voluminosas sin compromiso ganglionar y que la radioterapia es capaz de controlar enfermedad micrometastásica.

Todos estos conocimientos nos permiten aplicar el mejor tratamiento para cada caso.

BRAQUITERAPIA (braqui = corto).

La curieterapia o braquiterapia se basa en el empleo de fuentes radioactivas selladas introducidas o puestas en contacto con los tejidos.

a.- Curieterapia Intersticial: Consiste en la introducción de fuentes radioactivas (Iridium y radium) en forma de agujas o hilos dentro del tejido tumoral o blanco.

b.- Curieterapia Intracavitaria: Consiste en la introducción de preparados radioactivos (RA 226, Cobalto 60,Cesio 137) contenidos en aplicadores o dispositivos especialmente modelados en el interior de cavidades naturales con patologia o en el curso postoperatorio. Indicada sobre todo en las neoplasias de utero, cérvix y vagina. En la terapia intracavitaria la tolerancia a la irradiación esta en relación inversa al volumen irradiado (principio de la braquiterapia), con la que pretende administrar en pequeños volúmenes dosis elevadas.

De este principio se deduce que su indicación debe limitarse a pequeños tumores residuales o crecimientos incipientes.

La dosis en gran medida es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia, esto significa que la geometria del implante o inserción es un detalle importante. La dosis decrece con la distancia desde el aplicador.

La planificación consiste en hallar una configuración de fuentes con una localización tal que produzca una aceptable distribución de la dosis dentro de un blanco (4,15,19,35).

## BRAQUITERAPIA INTRACAVITARIA CON DOSIS BAJAS.

Los tratamientos con dosis bajas con radium y otros sustitutos emisores de rayos gamma (Ir 192, Ta 182, Co 60, Ce 137) son considerados como tratamiento de elección en ciertas neoplasias sobre todo en el área ginecológica.

El máximo de dosis puede ser administrada con un daño aceptable en los tejidos normales, la dosis esta en función al número de fuentes usadas y su distribución geometrica, con el fin de obtener una respuesta biológica consistente.

Un tratamiento standard con dosis bajas administra una dosis de 6000 cGys en 7 dias esto corresponde a una dosis de 35,7 cGys/hr (36).

Generalmente se han utilizado dosis bajas en el tratamiento del cáncer ginecológico, considerandose como tal las dosis en el rango de 0,4 - 2 Gy/h, dosis medias entre 2 - 12 Gy/h y dosis mayores de 12 Gy/h son consideradas como dosis altas (33).

## BRAQUITERAPIA INTRACAVITARIA CON DOSIS ALTAS.

Esta técnica fue introducida por Henschke en 1960 (15,33,36). Ampliamente utilizado en los paises de Europa y Asia, recién en los últimos años se ha incrementado su uso en los paises de Norte America.

Tomando en cuenta las desventajas de la irradiación al personal (médicos, enfermeras como a otros pacientes) fueron desarrollados equipos de carga diferida manejados a distancia, como el Selectrón, Curietrón y el Cathetrón, este último es una máquina consistente en un contenedor de almacenamiento que alberga un número de fuentes de alta intensidad. Un aplicador inactivo es colocado en la paciente y las fuentes son transferidas a la posición de tratamiento por control remoto con la paciente dentro de un cuarto completamente protegido.

La alta actividad de las fuentes reduce los tratamientos a pocos minutos.

En la mayoria de los estudios comparativos los resultados de tratamiento con dosis altas versus dosis bajas no fueron significativamente diferentes tanto en el control local, sobrevida y complicaciones.

Para algunos autores la terapia con altas tasas de dosis tienen un potencial de riesgo de incrementar las complicaciones tardías; cuyo factor mas importante está en la relación dosis/fracción y número de fracciones.

La complicación con dosis altas es mas frecuente en el recto, así como en la braquiterapia con dosis bajas, las complicaciones en la vejiga son relativamente de bajo porcentaje (34).

# II. MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo es un estudio retrospectivo de un grupo heterogéneo no randomizado de 36 pacientes portadoras de carcinoma temprano de cuello uterino tratadas con sólo irradiación intracavitaria en el Departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre 1,984 y 1,988.

CRITERIOS DE INCLUSION.

En el estudio se incluyó los casos de carcinoma pre-clínico de cuello uterino (ca. in situ, estadío IA, estadío IBocc) que presentaban alto riesgo para el tratamiento quirúrgico.

Este estudio está basado en la revisión de las historias clínicas obteniéndose datos en cuanto a:

a) Edad.

b) Exámenes de rutina previos al tratamiento (hematológicos, bioquímicos y rx de tórax).

c) Métodos de diagnóstico.

d) Diagnóstico histopatológico.

e) Técnicas de tratamiento.

f) Número de aplicaciones de radium en cada caso.

g) Cálculo de las dosis administrada utilizando un sistema computarizado.

h) Control local.

i) Sobrevida.

j) Seguimiento.

ANALISIS.

Una vez realizado el análisis de estudio, se concluye que los resultados son estadísticamente válidos.

# III. RESULTADOS

## DISTRIBUCION POR ESTADIOS.

De acuerdo a la clasificación de los estadíos clínicos de la FIGO (1,976) correspondieron: 1 caso a ca. in situ, 6 a estadío IA y 29 a estadío IBocc (Tabla 1).

## EDAD.

El promedio de edad para el estadío IA y IBocc fue de 50 y 56 años respectivamente. El único caso de carcinoma in situ tuvo 76 años.

El rango de edad para todo el grupo estuvo entre 32 y 78 años. El 41 % de las pacientes están comprendidas entre la quinta y sexta década (Tabla 2).

La relación estadío-edad se muestra en la Tabla 3.

## METODOS DIAGNOSTICOS.

a) La citología fue practicada en todas las pacientes.

b) La colposcopía más biopsia en 29 pacientes (1 caso de ca. in situ, todos los estadíos IA y 22 casos de IBocc.

c) Conización, se practicó en 18 pacientes (1 caso con ca. in situ, todos los estadíos IA y 11 casos de IBocc).

d) Biopsia: 7 pacientes sólo tuvieron biopsia previa citología positiva.

Tabla 4.

## DIAGNOSTIVO HISTOPATOLOGICO.

El diagnóstico histopatológico fue carcinoma epidermoide en todos los casos.

El grado de diferenciación se determinó en sólo 26 casos correspondiendo a GI,6 (2 con estadío IA y 4 con estadío IBocc, a G2; 20 casos (1 a ca. in situ, 4 a estadío IA y 15 a estadío IBocc). En 10 casos no fue reportada la diferenciación celular (Tabla 5).

FACTORES QUE CONTRAINDICARON CIRUGIA.

Obesidad: 30 %, diabetes: 11 %, edad: 8.5 %, cirugía previa: 5.5 %, causa no referida en la historia clínica: 41.7 % (Tabla 6).

FACTORES DE ALTO RIESGO PARA LA RADIORESPUESTA.

Los factores de alto riesgo como compromiso endometrial y multifocalidad en 4 casos, permeación linfática: 5 casos, presencia de trombos neoplásicos en 1 caso. No influenciaron en la respuesta encontrándose todos los pacientes sin evidencia de enfermedad, con un seguimiento mínimo de 3 años y máximo de 7 años, tal como se muestra en la Tabla 7.

TRATAMIENTO.

Todas las pacientes recibieron radium intracavitario como tratamiento único y la técnica empleada fue la de Manchester modificada.

El tiempo de aplicación fue de 120 y 72 horas, la elección fue realizada en función de la dosis.

a) 30 pacientes tuvieron 2 aplicaciones de 120 horas con intervalo de 1 mes (ca. in situ: 1, estadío IA: 4, estadío IBocc: 25 casos).

b) 4 pacientes tuvieron 2 aplicaciones de 72 horas con intervalo de 15 días (estadío IA: 1, estadío IBocc: 3).

c) 2 casos tuvieron una sóla aplicación de radium intracavitario de 120 horas (estadío IA: 1, estadío IBocc: 1).

CONTROL LOCAL.

Desde el punto de vista de control local, la Tabla 8 nos muestra una respuesta del 100% tanto para el cáncer in situ y estadío I-A y 96.5% para el estadío I-Bocc.

Una sola paciente con estadío I-Bocc (3.5 %) no respondió al tratamiento. Esta paciente fue tratada con dos aplicaciones de radium intracavitario con intervalo de 1 mes.

FALLA REGIONAL Y A DISTANCIA.

Como se observa en la tabla 9, ninguna paciente presentó falla regional demostrable. Una paciente con estadío I-A presentó al tercer año de tratamiento aumento de volumen de ganglios retroperitoniales que fue considerado como recurrencia de enfermedad a nivel paraórtico; sin embargo, la asociación con otros síntomas y signos como esplenomegalia, fiebre y antecedentes de leucopenia persistente por varios años inclinó el diagnóstico al de un proceso linfo proliferativo, lamentablemente la paciente fallece sin haberse documentado en forma completa el diagnóstico. Ninguna paciente desarrolló matástasis linfática ni hemática.

SOBREVIDA.

La Tabla 10 muestra que la sobrevida a 3 años libre de enfermedad fue el 100 % para el ca in situ y estadío I-A, 86.2 % para el estadío I-Bocc.

La sobrevida a 5 años sin evidencia de enfermedad fue de 80 % tanto para el estadío I-A y I-Bocc; considerada baja por las perdidas de vista y las fallecidas por otras causas.

Una paciente con estadío I-Bocc fallece con persistencia de enfermedad en sepsis despues de haber recibido un curso de quimioterapia.

Dos pacientes fallecen por otras causas; una con estadío I-Bocc (diabetes) y la segunda con estadío I-A (probable proceso linfoproliferativo), al primer y tercer año de tratamiento respectivamente, encontrandose ambas libres de enfermedad.

Dos pacientes con estadío I-Bocc se pierden de vista al año de tratamiento, sin evidencia de enfermedad.

## COMPLICACIONES.

Las complicaciones o secuelas tardías solo se observaron en 3 pacientes con estadío I-Bocc.

Dos pacientes presentaron a los 2 años "proctitis actínica" con episodios leves de sangrado rectal que no requirió transfusión sanguinea.

Una paciente presentó cistitis con 2 episodios de hematuria. Estas complicasiones fueron manejadas conservativamente y resueltas en poco tiempo sin dejar secuelas.

Las complicaciones agudas no fueron observadas salvo 2 casos de infección urinaria cuyo punto de partida estaba en la sonda vesical dejada durante la aplicación del radium (Tabla 12).

Ninguna paciente desarrolló fístula vesico o rectovaginal, complicación reportada en otros trabajos con esta modalidad de tratamiento, aunque con baja incidencia (11).

## OTRAS NEOPLASIAS PREVIAS Y POSTERIORES.

Por último encontramos otros tumores previos o posteriores al cáncer de cérvix. Una paciente con estadío I-Bocc era portadora de un cáncer de mama diagnósticado 30 años previos al ca de cérvix.

Una segunda paciente con estadío I-Bocc desarrolló un adenocarcinoma de recto 4 años despues. Esta neoplasia fue considerada como "radio inducida" porque cumplia con todos los requisitos para tal consideración (Tabla 13).

## SEGUIMIENTO.

Las pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 3 años y máximo de 7 años.

La única paciente con ca. in situ completó 3 años y 10 meses de tratamiento al finalizar el estudio.

Todas las pacientes con estadío IA (6 de 6) fueron evaluadas a los 3 años de su tratamiento encontrándose sin evidencia de enfermedad (S.E.E.). Una de ellas fallece por otra causa, al finalizar el tercer año.

Cinco pacientes viven S.E.E., 4 años después de haber recibido la terapia y sólo 4 cumplen 5 años.

De las pacientes con estadío IBocc sólo 25/29 son evaluadas a los 3 años de haber sido tratadas ya que 2 se perdieron de vista y 2 fallecieron al año del tratamiento; todas están S.E.E.

Completan 4 años 20 pacientes y 5 años 16, 5 son evaluadas al sexto y séptimo año encontrándose S.E.E.

# IV. DISCUSION

El cáncer de cuello uterino es una neoplasia de alta prevalencia en nuestro medio, en la mayoría de los casos diagnosticado en estadíos avanzados, cuyo tratamiento está bien establecido.

La eficacia de la radioterapia en lesiones tempranas está reconocida al igual que el tratamiento quirúrgico, con los mismos resultados en relación a la sobrevida libre de enfermedad. A pesar de ello, la cirugía es considerada con ventaja respecto a la radioterapia porque permite el conocimiento exacto de la extensión locoregional, una solución más rápida en cuanto al stress emocional causado por el diagnóstico de la enfermedad, la conservación de la función de un ovario sobre todo en mujeres jóvenes. Además debemos mencionar que es un tratamiento mas rápido siempre y cuando no presente complicaciones y por último diremos que la desventaja de la radioterapia esta en la posibilidad de inducir un segundo tumor primario (32) que estadísticamente es muy raro.

El uso de la braquiterapia como tratamiento único para pacientes con estadío IA y ca. in situ no es frecuente ya que estas pacientes son siempre candidatas a tratamiento quirúrgico (conización o histerectomía radical dependiendo de la profundidad de la inversión tumoral).

Sin embargo, un grupo de pacientes presentan contraindicaciones de diversa naturaleza y no pueden ser sometidos a tratamiento quirúrgico, es en estos casos en que la irradación intracavitaria es el tratamiento de elección.

Si consideramos que la incidencia de metástasis linfática en pacientes con ca. in situ es 0 o menos del 3 % para el estadío IA (11, 13, 32), la terapia a los ganglios pelvianos no está indicada.

KOLSTAD reporta 1.8 % de desarrollo de carcinoma invasivo en pacientes con ca. in situ tratados con braquiterapia sola, similar a los resultados obtenidos con conización 0.9 % y simple histerectomía 2.1 % (13).

GRISBY reporta una sobrevida libre de enfermedad del 100% tanto para el ca. in situ como para el estadío IA.

La elección de un óptimo tratamiento para el estadío IB es todavía controversial(10,11,12,32). La incidencia de ganglios linfáticos en este estadío está en relación con el tamaño y la profundidad del tumor. En lesiones menores de 1 cm. la posibilidad de compromiso ganglionar es de 0 á 15 % (1, 4, 5, 6, 11, 18).

Numerosos estudios han demostrado claramente que el carcinoma de cérvix estadío IBocc puede ser manejado igualmente con los mismos resultados bien con cirugía radical o radioterapia, con una tasa de morbilidad de 5 % y mortalidad 2de 0.5 á 1 % para ambas formas de tratamiento.

La adición de radioterapia a la pelvis no ha mejorado los resultados y por el contrario aumenta significativamente el riesgo de complicaciones.

Por consiguiente la radioterapia endocavitaria es un óptimo tratamiento para los pacientes de estadío IB oculto.

Diversos autores como **HAMBERGUER Y COL.** (11), así como también **VOLTERANI Y COL.**(14,32) consideran que el tratamiento para el estadío IB pre-clínico debe ser exclusivamente local con sólo irradiación intracavitaria y reportan una sobrevida libre de enfermedad a 5 años en 82.6 % y 96 % respectivamente.

Estos autores recomiendan que cuando se utiliza la irradiación intracavitaria en estadío IB pre-clínico es importante la anatomía normal de la paciente, de otra manera la dosis a los ganglios linfáticos paracervicales no será la adecuada y será necesario adicionar radioterapia externa, para incrementar la dosis. En el estadío clínico IA el compromiso de ganglios paracervicales es prácticamente cero y no será necesario adicionar radioterapia externa en ningún caso.

En nuestra serie hemos estudiado pacientes que fueron tratados únicamente con radium intracavitario y en ella vemos que la edad de las pacientes no difiere significativamente del grupo total.

Este grupo de pacientes asimismo ha tenido el mismo proceso diagnóstico que las series generales ya que los impedimentos para la cirugía mayor no lo fueron para los métodos de diagnóstico incluída la conización, ya que éste es un procedimiento sin mayor riesgo.

El estudio histológico nos mostró que todos los casos fueron carcinoma epidermoide lo cual no es sorprendente si consideramos que el 90 % de todas las series reportan este tipo histológico y la distribución por grados de diferenciación es también la esperada para estos pacientes debiendo recalcarse que todos los casos fueron estadíos pre-clínicos.

Las causas que contraindican la cirugía fueron variadas aunque debemos mencionar que en 41.7 % la causa no estaba claramente estipulada pero en ellas habían grados variados de obesidad, cardiovasculares, nutricionales y de interferencia para cirugía previa.

Los resultados en cuanto a control local son excelentes, siendo los mismos a los obtenidos con cirugía.

Sólo uno de 36 (un caso con estadío IBocc) presentó falla local. Ninguna de las pacientes que presentaron factores de alto riesgo como multifocalidad, extensión endometrial, trombos neoplásicos desarrollaron falla local, regional o a distancia.

Los resultados en término de vida libre de enfermedad fueron prácticamente los mismos para los pacientes con estadío IA y ca. in situ, con diferencia no significativa en los casos con estadío IBocc cuando se compara con los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico en los diferentes reportes (32).

No hubo diferencia significativa desde el punto de vista de control local y sobre vida entre las pacientes que recibieron 2 aplicaciones de 120 horas con intervalo de 1 mes ó 2 aplicaciones de 72 horas con intervalo de 15 días y aquellas que recibieron una sóla aplicación de 120 horas. Estos resultados unidos a los reportados en la literatura nos permiten considerar como un tratamiento adecuado. Al usar el sistema de cargas diferidas manuales con aplicadores de Fletcher, se recomienda una dosis de 5,000 mg/h (8,000 cGys) a la superficie vaginal en una sóla aplicación para los casos de ca. in situ. Para los estadíos IA y IBocc 8,000 y 10,000 mg/h respectivamente.

La incidencia de complicaciones fue baja afectando a cuatro (04) pacientes.

Los casos de cistitis y proctitis resultan de una dosis de radiación más alta de la pared anterior y posterior de la vagina respectivamente como producto de una dificultad técnica para un adecuado espaciamiento o protección de estas zonas.

Por otro lado, hemos observado un caso de un segundo tumor primario radioinducido lo cual es extraordinariamente infrecuente, pero que resulta siendo la mayor desventaja de la radio terapia.

Casi todos los pacientes presentaron estrechez del tercio superior de la vagina en los primeros controles, complicación que es superada con el uso de estrógenos locales y sistémicos, dilatadores vaginales y/o actividad sexual frecuente a partir de los treinta (30) días de realizado el tratamiento, permitiendo progresivamente una actividad sexual normal.

# V. CONCLUSIONES

1. La irradiación intracavitaria como única modalidad de tratamiento es una excelente terapia para pacientes médicamente inoperables portadoras de ca. in situ, estadio IA y IBocc.

2. Es un tratamiento adecuado para pacientes con carcinoma IB menor de 1 cm. de diámetro. La adecuada anatomía en lesiones pequeñas permite una efectiva irradiación a la lesión primaria y los tejidos linfáticos paracervicales que están comprometidos en el estadio IBocc.

3. Es un tratamiento altamente curativo, mayor cuanto menor sea la lesión.

4. El control local y la sobrevida libre de enfermedad a 5 años, es similar a los reportados con el tratamiento quirúrgico.

5. Desde el punto de vista de riesgo y complicaciones éstas son de baja incidencia, manejables médicamente pudiendo continuar la paciente con su actividad normal pocos días después del tratamiento.

# VI.- ESQUEMAS Y TABLAS GRAFICAS

## CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*
## *DISTRIBUCION POR ESTADIOS (Estudio en 36 casos)*

| ESTADIO | No PACIENTES |
|---|---|
| CIS | 1 |
| I - A (microinvasor) | 6 |
| I - Bocc | 29 |
| TOTAL | 36 |

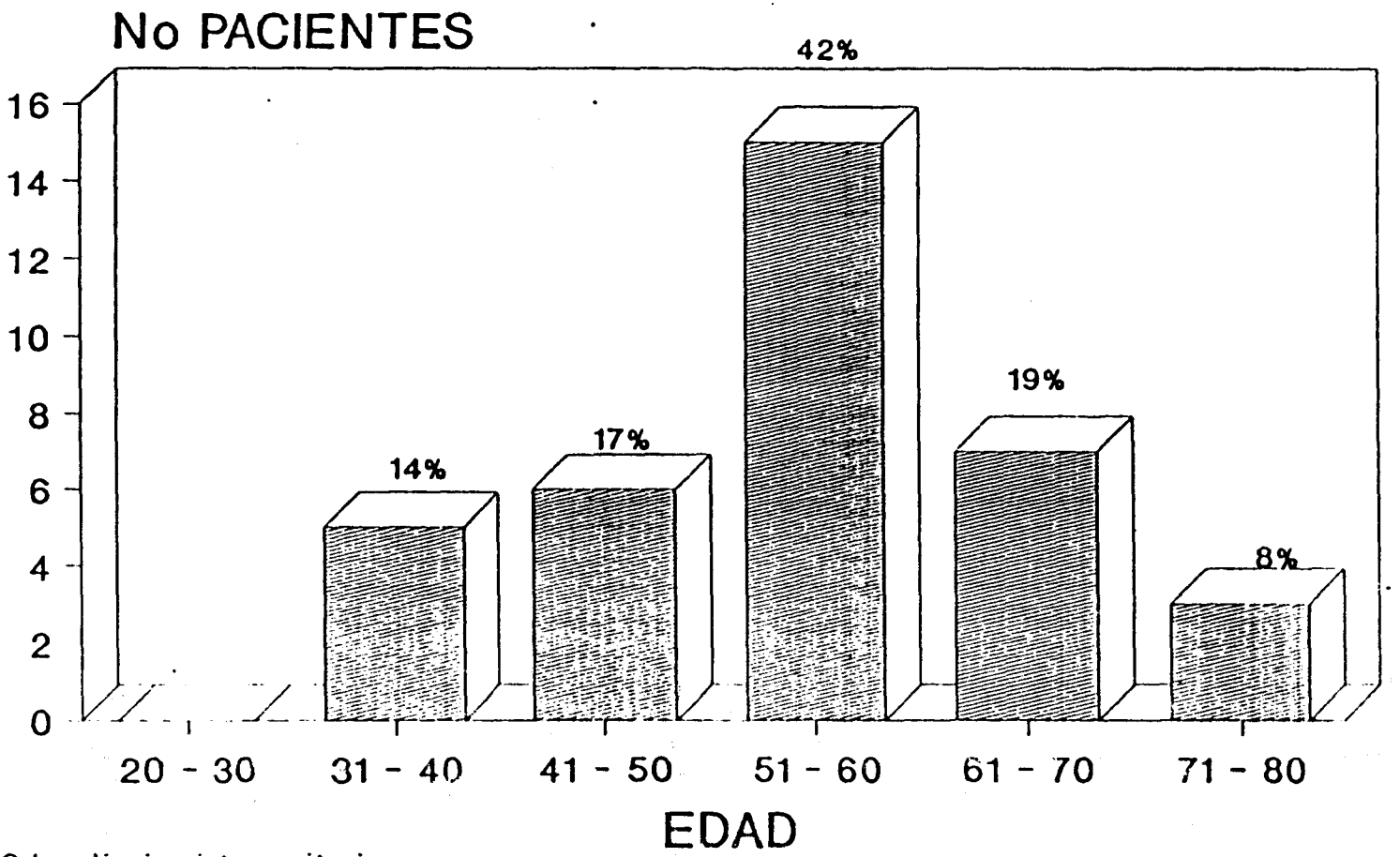
*RIC irradiacion Intracavitaria o Braquiterapia

TABLA 1

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC.*

## *DISTRIBUCION POR EDADES*

(Estudio en 36 casos)




* RIC Irradiacion intracavitaria o Braquiterapia

TABLA 2

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*
## *DISTRIBUCION POR ESTADIO Y EDAD*

(Estudio en 36 casos)

| | ESTADIO | | |
|---|---|---|---|
| EDAD | CIS | I-A | IB |
| 31 - 40 | | 1 | 4 |
| 41 - 50 | | 1 | 5 |
| 51 - 60 | | 4 | 11 |
| 61 - 70 | | | 7 |
| 71 - 80 | 1 | | 2 |
| TOTAL | 1 | 6 | 29 |

*RIC Irradiacion intracavitaria o Braquiterapia

TABLA 3

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*.
## *DISTRIBUCION POR METODOS DE DIAGNOSTICO*

(Estudio en 36 casos)

| METODO | CIS | I-A | I-B | TOTAL |
|---|---|---|---|---|
| CITOLOGIA | 1 | 6/6 | 29/29 | 36 |
| COLPOSCOPIA + bp | 1 | 6/6 | 22/29 | 29 |
| CONO | 1 | 6/6 | 11/29 | 18 |
| BIOPSIA | - | - | 7/29 | 7 |

3 casos cono aumento estadio

*RIC Irradiacion IntraCavitaria o Braquiterapia

TABLA 4

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*

## *DISTRIBUCION POR GRADOS HISTOLOGICOS*

(Estudio en 36 casos)

| | CE^ | G1 | G2 | G3 | ND+ |
|---|---|---|---|---|---|
| CIS | 1 | | 1/1 MF | 0 | - |
| I-A | 6 | 2/6 NC | 4/6 NC | 0 | - |
| I-Bocc | 29 | 4/29 | 15/29 | 0 | 10 |
| TOTAL | 36 | 6 | 20 | | 10 |

M.F. Multifocal

N.C. Nodular Confluente

^CE Carcinoma Epidermoide

*RIC Irradiacion Intracavitaria

^ND No Diferenciacion

TABLA 5

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*

## *FACTORES QUE CONTRAINDICAN CIRUGIA*

(ESTUDIO EN 36 CASOS)

| | CIS | I - A | I - Bocc | TOTAL |
|---|---|---|---|---|
| OBESIDAD | 1* | 1 | 10 | 30.5% |
| EDAD | | | 3 | 8.5% |
| CARDIOPATIA | | | 1 | 2.7% |
| DIABETES | 1* | 1 | 2 | 11.1% |
| CIRUGIAS PREVIAS | | | 2 | 5.5% |
| CAUSA NO REFERIDA | | 4 | 11 | 41.7% |
| TOTAL | 1 | 6 | 29 | 100.0% |

* Mismo paciente

TABLA 6

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*

## *FACTORES DE ALTO RIESGO*

(Estudio en 36 casos)

| | CIS | I-A | I-Bocc | SEE |
|---|---|---|---|---|
| COMPROMISO ENDOMETRIAL | 1/1 SEE | 1/6+ | 2/29 | 7a y 4a |
| MULTIFOCALIDAD | 1/1 3a | 1/6+ | 2/29 | 7a y 4a |
| PER. LINFATICA | | 2/6+ 7a y 6a | 3/29 | 7a 7a 3a |
| TROMBOS NEOPL. | | | 1/29 | 7a |

\+ Mismo paciente
SEE Sin Evidencia de Enfermedad
* Irradiacion Intracavitaria

TABLA 7

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*

## *CONTRO LOCAL*

(Estudio en 36 casos)

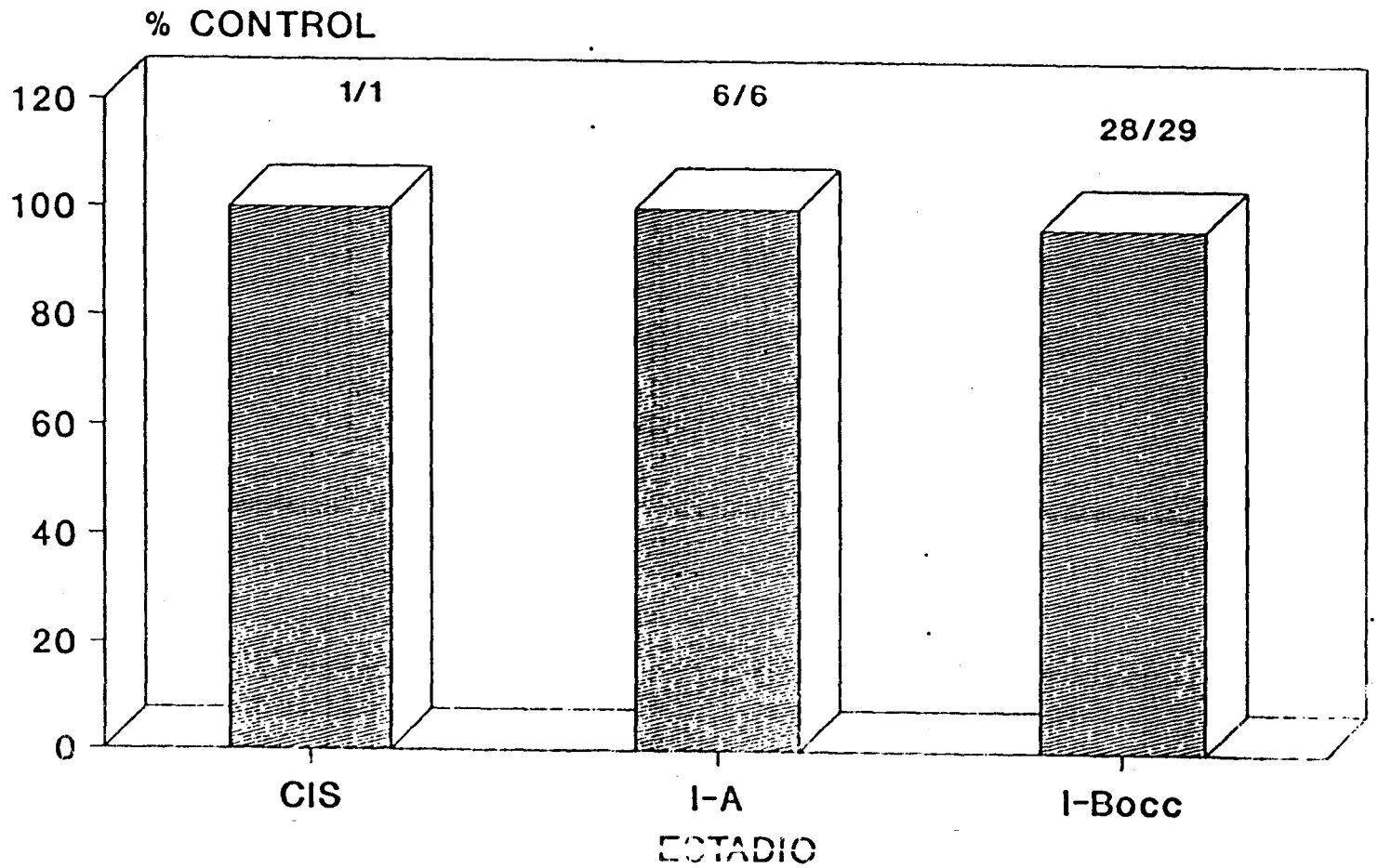



TABLA 8

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*

(Estudio en 36 casos)

| ESTADIO | FALLA LOCAL | FALLA REGIONAL | | METASTASIS DISTANCIA | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 3a | 5a | 3a | 5a |
| CIS | 0 | 0/1 | 0/0 | 0/1 | |
| I - A | 0/6 | 1/6+ | 1/5+ | 0/6 | 0/5 |
| I - B | 1/29 (3.4%) | 0/25++ | 0/20 | 0/25 | 0/20 |

* Irradiacion Intracavitaria
\+ Probable proceso linfoproliferativo
++ 1 fallecio coma diabetico SEE
2 P.V. al ano
1 Fallece por sepsis: QT x persistencia enfermedad.

TABLA 9

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*

## *SOBREVIDA S.E.E.*

(Estudio en 36 casos)

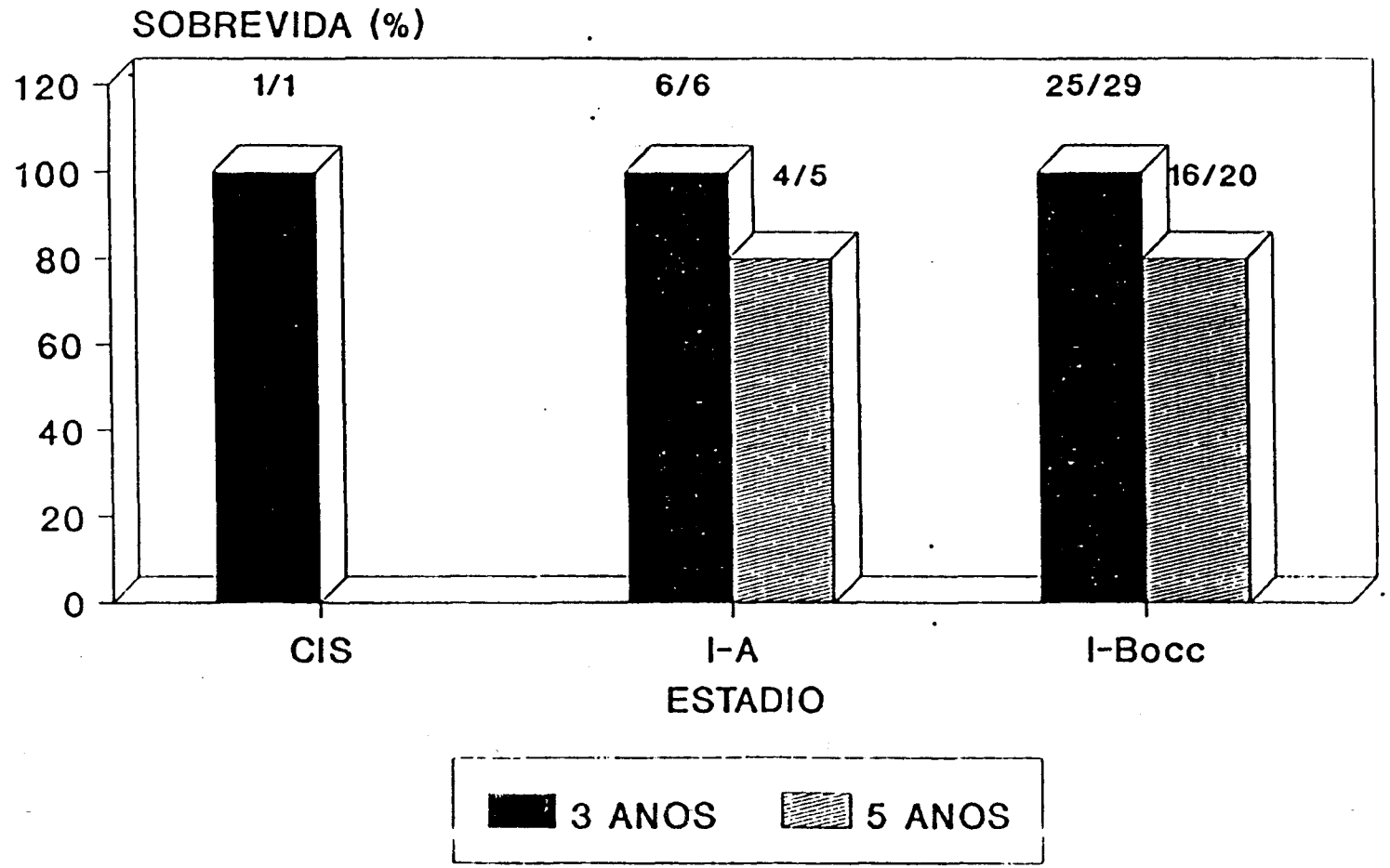



TABLA 10

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*

## *CONTROL LOCAL - No APLICACIONES DOSIS Y TIEMPO*

(Estudio en 36 casos)

| ESTADIO | No (1) | mgh | CONTROL | No (2) | mgh | CONTROL | No (3) | mgh | CONTROL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CIS | 1 | 8000 | 100% | | | | | | |
| IA | 4 | 8000-10000 | 100% | 1 | 8000-10000 | 100% | 1 | 4000 | 100% |
| IBocc | 25 | 8000-11500 | 96% | 3 | 8000-11000 | 100% | 1 | 5000 | 100% |

(1) No pacientes con 2 aplicaciones de 120h c/u.
(2) No pacientes con 2 aplicaciones de 72h c/u.
(3) No pacientes con 1 aplicacion de 120h.

TABLA 11

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*

## *COMPLICACIONES TARDIAS*

(Estudio en 36 casos)

| | ESTADIO | | | |
|---|---|---|---|---|
| | IN SITU | IA | IB | TIEMPO |
| PROCTITIS | 0/1 | 0/6 | 2/29 | 2 a |
| CISTITIS | 0/1 | 0/6 | 1/29 | 16 m |
| FISTULAS | 0/1 | 0/6 | 0/29 | |
| IND. OTRAS NEOPLASIAS | 0/1 | 0/6 | 1/29 | 4 a |

TABLA 12

# CA. TEMPRANO DE CEVIX TRATADO CON RIC*

## *OTRAS NEOPLASIAS PREVIAS O POSTERIORES*

(Estudio en 36 casos)

| | ESTADIO | |
|---|---|---|
| | I - A | I - Bocc |
| | No CASOS/TIEMPO | No CASOS/TIEMPO |
| PROCESO LINFOPROLIFERATIVO | 1/6+ 3a despues | |
| CANCER DE MAMA | | 1/29 30a previos |
| ADENOCARCINOMA DE RECTO | | 1/29^ 4a despues |

+ No bien documentada
^ Inducido por RT?

TABLA 13

# CA. TEMPRANO DE CERVIX TRATADO CON RIC*

## *SEGUIMIENTO*

(ESTUDIO EN 36 CASOS)

| ESTADIO | # PAC. | TIEMPO 3a | 4a | 5a | 6a | 7a |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CIS | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| I-A | 6 | 6 | 5* | 4 | 1 | 1 |
| I-Bocc | 29 | 25+ | 20 | 16 | 5 | 5 |
| TOTAL | 36 | 32 | 26 | 20 | 6 | 7 |

* 1 fallecio por otra causa SEE al tercer ano de trat.

\+ 1 paciente fallece con persistencia de enfermedad.
1 pacinete fallece por otra causa SEE
PERDIDAS DE VISTA: 2 SEE al ano de tratamiento

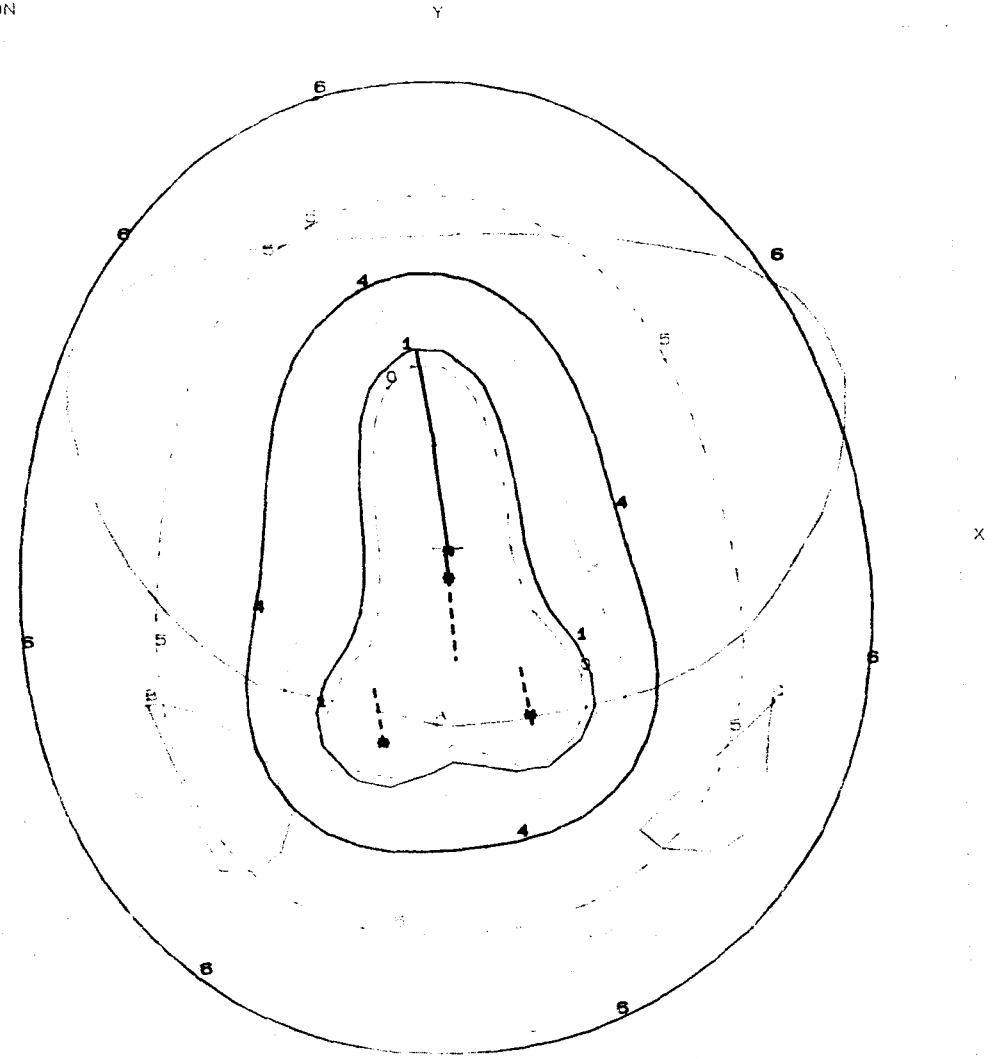
TABLA 14

PATIENT ID: 1287688 LIMA PRADO, MARIA NORMALIZATION: STANDARD VIEWING AXIS: Z 34 JUL 88/15: 3
PLAN ID: WORKAREA - 1 OFF AXIS DIST (MM): 0 DISCO-8
X-SEC: C1 PELVIS SCALE: 1.00

CONTOUR DENSITY (GM/CC) DESCRIPTION

ISODOSES (RADS/HR)

| | |
|---|---|
| 0 | 70 |
| 1 | 50 |
| 4 | 20 |
| 5 | 10 |
| 6 | 5 |



PATIENT ID: 1287688 XXXXXXXXXXXXXX WINDOW: 200 X 200 31 JUL 93
PLAN ID: WORKAREA - 1 X,Y: 0 , 0 DISCO-
X-SEC: C1 PELVIS MATRIX: 33 X 33 14:52

ROTATION MATRIX: 1.000 .000 .000 .000 1.000 .000 .000 .000 1.000
INPUT TYPE: ORTHOGONAL
AP RING DIAMETER (MM) = 20.00 MAGNIFICATION = 1.198
LAT RING DIAMETER (MM) = 20.00 MAGNIFICATION = 1.284

| SOURCE NUMBER..... | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TYPE..... | | L | L | L | L | L |
| LENGTH(MM) | | | | | | |
| ACTIVE..... | | 15.00 | 15.00 | 15.00 | 15.00 | 15.00 |
| PHYSICAL..... | | 22.00 | 22.00 | 22.00 | 22.00 | 22.00 |
| PHYSICAL CALC.... | | 21.19 | 21.81 | 21.75 | 21.81 | 22.12 |
| ACTIVITY..... | | 13.33Mci | 6.66Mci | 6.66Mci | 10.00Mci | 10.00Mci |
| AP/LEFT FILM | | | | | | |
| TIP(MM): | X..... | -6.31 | -3.00 | -.69 | 16.56 | -18.31 |
| | Y..... | 45.19 | 24.31 | -.12 | -25.00 | -27.75 |
| END(MM): | X..... | -2.69 | .12 | 1.25 | 18.94 | -16.50 |
| | Y..... | 23.62 | -.50 | -25.94 | -40.56 | -43.69 |
| LAT/RIGHT FILM | | | | | | |
| TIP(MM): | X/Y.... | 49.37 | 25.50 | .50 | -33.06 | -39.31 |
| | Y/Z.... | 22.87 | 9.31 | .81 | -19.94 | -23.25 |
| END(MM): | X/Y.... | 25.81 | -.75 | -27.56 | -44.75 | -50.69 |
| | Y/Z.... | 9.44 | .06 | 2.31 | 4.25 | 1.37 |
| SPATIAL COORDINATES | | | | | | |
| TIP(MM): | X..... | -5.25 | -2.50 | -.56 | 13.81 | -15.25 |
| | Y..... | 38.06 | 20.00 | .12 | -23.25 | -26.81 |
| | Z..... | 17.81 | 7.25 | .62 | -15.50 | -18.06 |
| END(MM): | X..... | -2.19 | .06 | 1.00 | 15.75 | -13.75 |
| | Y..... | 19.87 | -.44 | -21.50 | -34.31 | -37.94 |
| | Z..... | 7.31 | .00 | -1.75 | 3.25 | 1.06 |
| ROTATED COORDINATES | | | | | | |
| TIP(MM): | X..... | -5.25 | -2.50 | -.56 | 13.81 | -15.25 |
| | Y..... | 38.06 | 20.00 | .12 | -23.25 | -26.81 |
| | Z..... | 17.81 | 7.25 | .62 | -15.50 | -18.06 |
| END(MM): | X..... | -2.19 | .06 | 1.00 | 15.75 | -13.75 |
| | Y..... | 19.87 | -.44 | -21.50 | -34.31 | -37.94 |

# VI.-BIBLIOGRAFIA.-


1.- Novak, E.R.; Jones, G.S. and Jones W.H. Novak's. Textbook of Gynecology. Philadelphia. Williams and Walkins 1970.

2.- Castellano C.J.; Barriga O. y Galdos R. Cancer de Cuello Uterino como problema de salud publica en el Peru. Diagnóstico Vol.7. No.1, 15-26, 1981.

3.- Rubin P. Clinical Oncology A multidisciplinary approach. American Cancer Society p.458-466, 1983.

4.- De Vita V.T., et al; Cancer. Principios y practica de Oncologia. J.B. Lippencott Filadelfia. 1988.ia.

5.- Castellano C.J.; Barriga O.; Galdos R.; Mattos N. y Pinillos L.; Cancer de cuello uterino. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasicas. Lima-Peru, 1975.

6.- Perez C.A.; and Brady L.W.; et al. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia. J.B. Lippincott. 1987.

7.- Ackerman L.V.; Regato J.A.; Cancer: Diagnosis, Treatment and Prognosis. pp. 717-819 St. Louis, C.V. Mosby, 1977.

8.- Mati J.K.G., et al; Virus associated cancer in Africa. pp. 456-457. IARC No. 63, 1989.94.

9.- Surwit, E.A.; et al: Cancer de cervix. The management of the high risk patient with early invasive carcinoma of the cervix pp. 11-31, 1987.

10.- Kurman RJ; Jenson AB; Lancaster WD: Papillo a virus infection of the cervix: Relationship to intraepitelial neoplasia based of presence of specific viral structural proteins. Am J. Surg Pathol. 7:39-52, 1983.

11.- Hamberger AD; Fletcher GH; Wharton J: Results of treatment of early stage I carcinoma of the cervix with intracavitary radium alone. Cancer Vol.4; 980-985,1978.

12.- Averette HE; et al: Diagnosis and management of microinvasive (Stage I) carcinoma of cervix. Cancer 38:414-425, 1971.25, 1971.

13.- Crissby PW; Perez C: Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: Stage IA Carcinoma in situ. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol 21. pp. 375-378, 1991.

14.- Volterrani F; Lombardi F: Long term results of radium therapy in cancer cervical. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol 6:565-570, 1980.

15.- Dattatreyudin Nori, Hilaris B.: Radiation Therapy of gynecological cancer. pp. 101-113, 1984.13.

16.- Galvez-Brandon J: Un programa de registro de incidencia de cancer de Lima Metropolitana, 1973.

17.- Nelson JH.Jr.: Clinical Invasive carcinoma of cervix.

18.- Plent LA; Friedman E: Linphatic system of the female genitalia. The morfologyc basis of oncologic diagnosis and therapy. W.B. Saunders. Philadelphia 1971.

19.- Bonadonna G; Robustell V; Dellacuna G: Manual de Oncologia Medica. Masson SA. Barcelona Pp. 643-650, 1983.0, 1983.

20.- Silver GE: Cancer statistics 1982. New York: American. Cancer Society. Society.

21.- Meanwell A; et al: Young age as a prognostic factor in cervical cancer: Analisis of Population based data from 10,022 cases. Br Med J Vol.296 pp. 386-391, 1988.

22.- Waggennspak GA; et al: MRI of cancer cervical. Seminars in Ultrasound CT and MR. Vol. IX No.2 pp. 158-166, 1988.

23.- Coppleson M; Ginecologic Oncology Ch. Livingstone. Vol 1, 1981.

24.- Olivares M. : Cancer incidence in Peru. Annual age specific incidence per 100,000 females in Lima. Proceedings of the first UICC Conference on cancer prevention in developing countries. The University of Nagoya Pres. 1982. pp. 278. pp. 278.

25.- Barber HR; et al: Cancer del aparato genital de la mujer. Clinicas Quirurgicas de Norteamerica. Interamericana. Vol. 1, 1978.

26.- Maddux HR; et al: Invasive carcinoma of the uterine cervix in women age 25 or less. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. Vol 19 pp. 701-706, 1990.

27. Perez Carlos. Radiation Therapy along or combined with surgery in barrel shaped carcinoma of uterine cervix (IB, IIB, IIIB) Int J. Radiation Oncol Biol. Phys. Vol 11 pp. 1903,

28.- Rotman M.; et al: Irradiacion profilactica de ganglios paraorticos en estadios IB, IIB. Int J. Radiation Oncol. Biol. Vol 19. No.3 pp. 113-516, 1990.

29.- Hodson DI; and Krepart GV. Once Monthly radiotherapy for the palliation of pelvic gynecological malignancy. Gynecol. Oncol. Vol 16. pp. 112, 1983.

30.- Dembo TG; et al: Concurrent radiation mitomicinac gand 5 FU in poor prognosis carcinoma of cervix: Preliminary results of phase I-II study. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. Vol.10 pp. 1785-1790, 1984.

31.- Suggs Ch.L; et al: Advanced cervical cancer therapy. Concurrent radiation therapy cisplatin. chemoterapy for advanced cervical cancer. A toxicity report. Am. J. Clin. Oncol. 12(6): 461-466, 1989.

32.- Volterrani F; et al: Radiotherapy versus surgery in the treatment of cervix stage IB cancer. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 1984. Vol. 9 pp.1781-1784, 1990.

33.- Fu Karen, K. and Philips TL: High dose rate versus low-dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. Vol. 19 pp. 791-796, 1990.

34.- Theshima T.; et al: High dose rate. Intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: I. risk factors for rectal complication. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. Vol. 14pp. 281-285, 281-285,

35.- Fletcher Gilbert: Textbook Radiotherapy. Ed. Lea. and Febiger, 1973.

36.- Darlympe G; Gaulden, Kollmorgen, Vegel. Medical Radiation Biology. Ed. W.B. Saunders Co. 1973.

37.- Alva de la Torre y Col. Radioterapia del cancer. E. Dimed 1986 pp. 14-16.p. 14-16.

38.- Hall, Eric J.,Radiobiology for the Radiologist,Second edition 1978 by Harper & Row, Publishers,Inc.pp. 131-167.

39.- Coggle JE.: Biological Effects of Radiation. Ed. Wikeham. London Winchester 1971.ter 1971.

40.- Medenhall, et al. Stage IB and IIA-B Carcinoma of the intrauterine cervix. > 6 cms: Is adjuvant extrafacial histerectomy beneficial. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. Vol 21 pp. 899-904. 1991.04, 1991.

41.- Fedorkow DM, et al: Invasive squamous cell carcinoma of the cervix in women less than 35 years old: Recurrent Vs. Nonrecurrent disease. Am j Obstet Gynecol 158:307-311, 1988.

# VIII.- ANEXOS O ADDENDAS

# CANCER DE CUELLO UTERINO

## A) EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA.

El carcinoma de cuello uterino es la neoplasia maligna mas común en mujeres a partir de los 15 años con un pico de incidencia entre los 45 a 60 años, pudiendo desarrollarse a lo largo de todas las edades en mujeres sexualmente activas. (1,2,3,5,9,10,19,23).

La alta incidencia en Iberoamerica y el Africa lo convierte en un problema de salud publica; siendo el número aproximado de 45 casos nuevos por 100,000 mujeres/año (8,4).Sucede lo contrario en los paises de Europa y America del Norte. En los Estados Unidos la incidencia de cancer cervical invasivo entre 1945 a 1975 fue de 23 casos nuevos por 100,000 mujeres/año (4,7,20,23); habiendo disminuido hasta el año 1982 a solamente 12 casos por 100,000/año. En el año 1986 ocurrieron 15,000 nuevos casos y 7,000 muertes (6,9,15). Simultaneamente la incidencia del carcinoma in situ ha ido aumentando considerablemente con un pico de incidencia entre los 37 a 45 años (23).

En el Peru el carcinoma de cérvix es un problema de salud publica. Es la neoplasia mas frecuente en la mujer peruana con una incidencia de 36.6 casos nuevos por 100,000 mujeres/año (24). Ocupa el primer lugar dentro de las neoplasias malignas ginecológicas y el 50% de todos los tipos de neoplasias. Mas del 60% son diagnosticados en estadíos avanzados (2,24,16).

Las estadísticas demuestran que la incidencia es inversamente proporcional al estado socio economico y directamente relacionado con el coito en edad temprana y la promiscuidad sexual).

Malhotra asocia la alcalinidad del semen con el carcinoma de cérvix refiriendo que el sémen induce a cambios hiperplásicos cuanto más alcalinidad presenta. Tal vez estos cambios evolucionen a neoplasias en el epitelio cervical y vaginal (15). Es raro en mujeres

núbiles. Es poco frecuente en judias al parecer la práctica de circunsición en los varones podría disminuir el riesgo de cáncer cervical; sin embargo esta asociación no fue observada en Kenia donde no hay diferencia en la incidencia de enfermedad encontrada entre los grupos étnicos que practican la circunsición y los que no son circuncidados, existiendo mayor relación con los hábitos higienicos (8,10).

Estudios realizados por Regato y Ackerman consideran que la baja frecuencia entre judias se debería mas a una resistencia de tipo genética que a la circunsición de los varones (7).

A pesar de que existen varias teorias que relacionan agentes epidemiológicos no se conoce la causa directa.

En la década del 70 se postula el virus tipo 2, como probable agente etiológico del cáncer de cérvix basandose exclusivamente en evidencia seroepidemiológica (títulos de anticuerpos en el suero de pacientes con cáncer cervical). (1,4,6,7,8,10).

En las últimas dos décadas se han acumulado suficientes datos que sugieren relación entre las infecciones por papilomavirus y el carcinoma de cérvix. Numerosos autores han demostrado la presencia de DNA viral en una variedad de displasia y carcinoma de cérvix, con mayor frecuencia de los tipos 6 y 11 en las displasias leves y los tipos 16 y 18 en los carcinomas invasores. La mayoria de los reportes indican que el tipo de papiloma virus mas frecuentemente asociado con carcinoma cervical avanzado es el 16 en menor porcentaje el PVH 18 (8,9,10).

Otros estudios sugieren que lesiones cervicales tempranas que contienen PVH 16 y PVH 18 tienen mayor probabilidad de progresar a lesiones avanzadas.

Existe la posibilidad de que las mujeres que presentan carcinoma de cérvix uterino tambien tengan trastornos genéticos que los capaciten para reaccionar a los virus, esta falta de respuesta constituye un "marcador" o elemento que senala la deficiencia inmunológica que también permitiria la aparición de carcinoma cervical.

En resumen las pruebas acumuladas sugieren que el PVH es un factor necesario,pero no suficiente para la génesis del cáncer de cérvix.

Epidemiológicamente los datos indican claramente que varios factores están comprometidos y que pueden actuar sinérgicamente con estos virus en la transformación celular.

El actual conocimiento es todavía insuficiente y se requiere mayores estudios para aclarar el rol del papiloma virus en el cáncer cervical.

B) HISTORIA NATURAL.

El carcinoma de cérvix es una neoplasia de larga evolución que se origina en la unión escamo columnar del canal endocervical y exocervix, frecuentemente asociado a lesiones inflamatorias crónicas. Los cambios histológicos pasan a traves de tres etapas iniciandose como una displasia leve (NIC 1) progresando a displasia moderada (NIC 2),severa (NIC 3) y carcinoma in situ. Los cambios histológicos hasta esta etapa de NIC pueden considerarse reversibles, solo 6% de NIC 1, 12% de NIC 2 y 30% de NIC 3 evolucionarán a carcinoma (16). Sin embargo los cambios a carcinoma son considerados irreversibles.

Estos cambios son lentos y la progresión puede durar de 10 a 15 años (1,2,4,7,9,19,23), un 5 a 10% de los casos desarrolla carcinoma invasivo en un periodo corto de 1 a 3 años, hecho que explicaría la enfermedad avanzada en la mujer de edad temprana; probablemente estos casos de cáncer invasivo no presentan estadíos intermedios de displasia y carcinoma in situ(8).

El carcinoma cervical de corta evolución es, probablemente, una enfermedad biologicamente diferente y con factores etiológicos tambien diferentes. (8,21).

En la etapa de carcinoma invasivo la neoplasia rompe la membrana basal del epitelio e invade el estroma

cervical. Si la invasión es menor de 5 mm. de profundidad la lesión se catalóga como microinvasiva, la posibilidad de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos esta en el rango de 1 a 3% ,si la lesión es mas profunda de 5 a 10mm. se clasifica como carcinoma invasor IB oculto, el compromiso linfático pélvico está alrededor de 3 a 8%. Estas lesiones no son macroscópicamente visibles (6,14,9,18).

Cuando la neoplasia es mas extensa clinicamente puede presentarse en tres formas: exofítica, ulcerada y endofítica, esta última forma denominada "tumor en barrilete".

El proceso maligno puede extenderse a la vagina,fondo de saco, paredes vaginales, tejidos paracervicales, parametriales y en casos muy avanzados puede infiltrar recto y vejiga; un 10 a 30% se extiende a cuerpo uterino.

La diseminación linfática usualmente es ordenada y secuencial; los primeros en comprometerse son los ganglios paracervicales, obturadores, iliacos internos, iliacos externos, de estos avanza comprometiendo a los ganglios iliacos comunes y paraórticos.

La incidencia de metástasis linfática pelviana varia de acuerdo a la extensión de la enfermedad, para el estadio I es hasta 15%, estadio II 27 a 30%, estadio IIIB de 60 a 70%.

El compromiso de ganglios paraórticos es alrededor de 3 a 6% para el estadío IB, 10 a 14% para el estadío IIA, 18 a 22% en el estadío IIB y 35% en el estadío IIIB 3,5,6,15,18).

Si bien en la mayoria de los casos la diseminación es ordenada en otros no sigue una secuencia,ocasionalmente un carcinoma pequeño puede metastizar a los ganglios linfáticos de la pelvis, incluso a ganglios paraórticos, como producir metástasis a distancia (6,15,18).

La diseminación hemátogena es poco frecuente, con mayores posibilidades cuanto mas avanzada sea la enfermedad, los órganos mas afectados en orden de frecuencia son:pulmón, huesos, higado, cerebro, etc.

C) CUADRO CLINICO.

Las pacientes con carcinoma in situ pueden ser asintomaticas, la única anomalia puede ser una pequeña eritroplasia.

Frecuentemente la primera manifestación es un sangrado escaso postcoital, el que puede asentuarse progresivamente.

En etapas invasivas preclinicas el único sintoma puede ser la leucorrea y ocasionalmente perdidas vaginales serosanguinolentas sobre todo relacionadas con el coito. En lesiones mas avanzadas puede observarse hemorragias, sanguineas, leucorrea maloliente, signo de necrosis tumoral. Si el sangrado es crónico puede conducir a una anemia severa comprometiendo el estado general de la paciente.

La presencia del dolor puede ser explicado por: extensión de la enfermedad a la pared pelvica. Cuando este síntoma se localiza en la región lumbosacra, puede ser por compresión de raices lumbosacras. Si el dolor es localizado en el hipogastrio puede deberse a la necrosis tumoral o a una enfermedad inflamatoria pelvica asociada.

En los casos muy avanzados no debe descartarse la posibilidad de hidronefrosis, que puede ser tambien la causa del dolor.

La hematuria y las proctorragias pueden ser signos de compromiso vesical y rectal asi como la perdida de orina y heces por la vagina, indicando la formación de fistulas.

En caso de metástasis a distancia los síntomas están referidos al sitio u órgano comprometido.

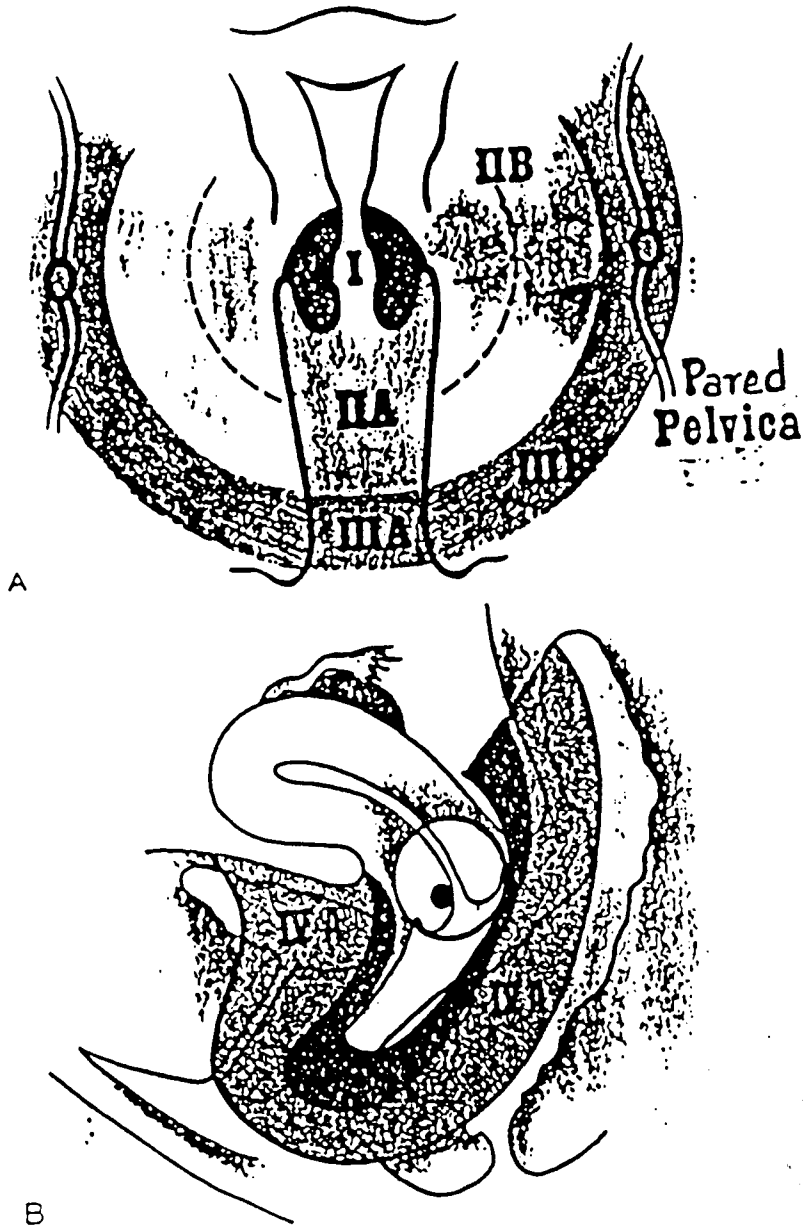
D) DEFINICION DE LOS DIFERENTES ESTADIOS CLINICOS. (F.I.G.O.1975 )

| | |
|---|---|
| ESTADIO 0 | Carcinoma in situ, carcinoma intraepitelial. Los casos del estadio 0 no se deben incluir en las estadísticas terapeúticas para carcinoma invasivo. |
| ESTADIO I | El carcinoma esta estrictamente confinado al cérvix. La extensión al cuerpo uterino no modifica el estadío. |
| ESTADIO IA | Carcinoma microinvasivo (invasión precoz del estroma). |
| ESTADIO IB | Todos los otros casos de estadío I. Cáncer oculto debe marcarse "occ". |
| ESTADIO II | El carcinoma se extiende mas allá del cérvix, pero no se extiende a la pared pélvica. Se extiende hacia la vagina, pero respeta el tercio inferior. |
| ESTADIO IIA | Compromiso de los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso de parametrios. |
| ESTADIO IIB | Con compromiso parametrial evidente,sin llegar a hueso pelvico. |
| ESTADIO III | El carcinoma se ha extendido a la pared pelvica. Al tacto rectal no hay espacio libre de cancer entre el tumor y la pared de la pelvis. El tumor invade el tercio inferior de la vagina. Todos los casos con hidronefrosis o riñones no funcionantes se deben incluir a no ser que se deban a otras causas. |
| ESTADIO IIIA | Sin extensión a la pared pélvica el tumor se extiende hasta el tercio inferior de la vagina. |

| | |
|---|---|
| ESTADIO IIIB | Extensión en la pared pélvica o hidronefrosis, o ambas, o riñon no funcionante. |
| ESTADIO IV | El carcinoma se ha extendido mas allá de la pelvis verdadera o clinicamente ha invadido la mucosa de la vejiga o del recto. El edema ampollar de estas mucosas no permite la inclusión del tumor en el estadío IV. |
| ESTADIO IVA | Diseminación del tumor a órganos adyacentes. (vejiga y recto). |
| ESTADIO IVB | Diseminación a órganos distantes. |

CARCINOMA DE CERVIX

REPRESENTACION GRAFICA DE LOS ESTADIOS



## E) CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA.

### 1) CARCINOMA EPIDERMOIDE:

Corresponde al 90% y presenta tres sub-tipos:

a) Keratinizante a células grandes.
b) No keratinizante.
c) Carcinoma a células pequeñas.

La forma mas común es el Carcinoma no keratinizante, siendo los mas raros los tumores a células pequenas con un rango de 5 a 6%.

### 2) ADENOCARCINOMAS:

Se originan en las células cilíndricas del endocérvix. Corresponde a un 5 a 10% de los tumores cervicales. Algunos autores sostienen que son menos radiosensibles que el carcinoma y muchos reportan resultados inferiores. Sin embargo otros autores no encuentran ninguna diferencia significativa en la respuesta en los mismos estadíos (4,6,9).Siendo los resultados similares.

### 3) ADENOESCAMOSO:

Es una variante del anterior. Se encuentra constituido por células escamosas y células de origen glandular ambas malignas.

### 4) ADENOACANTOMA:

Constituida por un componente maligno "células de origen glandular y un componente benigno "una metaplasia escamosa.

5) TUMOR A CELULAS CLARAS:

Se ha encontrado en mujeres expuestas "in utero" al dietilestilbestrol, ingerido por sus madres para tratar un embarazo de alto riesgo. Esta neoplasia es muy rara y el pico de incidencia en relación a la edad está a los 19 años (análisis realizado por Herbst y col)(25). Su aparición suele ir paralela con el comienzo de la menarquia (9,25).

Otros tipos mas raros: carcinoma adenoide quístico, carcinoma verrucoso, carcinoma de células basales, Glassy Cell carcinomas (células vidrio) y linfomas.

## F) PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS.

La mayoria de los casos de cáncer de cérvix en estadios tempranos son asintomáticos y se necesitan determinados exámenes para su detección. Sin embargo la mayoria de los pacientes presentan enfermedad avanzada que puede ser diagnosticada con un buen examen clinico y confirmado con el estudio anatomopatológico de la biopsia.

1.- Citologia cervico vaginal:

Es uno de los mas importantes descubrimientos médicos del siglo, porque permitiría que un vasto porcentaje de canceres puedan ser diagnosticados en estadio precoz, si todas las mujeres mayores de 20 años o menores sexualmente activas tuvieran un estudio citológico anual(PAP).

Este examen es positivo verdadero en el 90% de los casos. En el 9% de los carcinomas invasivos puede ser negativo por la presencia de necrosis tisular y la coexistencia de procesos inflamatorios.

Es el método ideal para descubrir neoplasia intraepitelial (3, 6,19,23,25).

2.- Colposcopia:

Este metodo permite localizar la lesión y efectuar la toma de muestra bajo control visual, como tambien una adecuada evaluación del ecto y endocervix adyacente a la zona de transición escamo columnar (Zona T).

El examen solo será válido cuando se observa esta zona (1,6.19,23).

Un 80 a 95% de las areas con lesiones son corroboradas histologicamente como carcinoma in situ o displasias (23).

Un buen examen colposcopico puede disminuir en forma notable el número de biopsias con conización.. Este examen es útil sobre todo en dos grupos seleccionados:

a) Aquellos casos con citologia anormal.

b) Aquellos casos con signos sospechosos como sangrado al contacto con citologia negativa (4,6,23,25).

3.- Conización:

Es la remoción cónica del cuello uterino. Este procedimiento debería limitarse a las siguientes situaciones:

a) Lesiones que se extienden dentro del canal que no pueden apreciarse con el colposcopio.

b) Cuando no es posible observar con el colposcopio toda la lesión.

c) Cuando en la biopsia por colposcopia se hace el diagnóstico de invasión microscopica.

d) Cuando hay discrepancias entre la citología y la histología.

e) Cuando se considera que la mujer es una candidata inadecuada y no es posible confiar en ella en cuanto a la regularidad de las visitas de vigilancia (3,6,23,25).

La conizacIón permite conocer el grado de infiltración tumoral:para dicho fin se hace una topografia del cuello mediante cortes seriados con un promedio de 180 a 200 cortes histologicos que permiten hacer un diagnóstico preciso, determinando el área volumétrica de la neoplasia, las caracteristicas morfológicas que pueden ser dedo de guante y gota (pronóstico favorable), nodular y confluente (pronóstico desfavorable). Por otro lado el cono permite tambien hacer el diagnóstico de la extensión neoplásica en superficie lo que determina si existe o no compromiso del borde de sección endocervical hecho que decidirá el tratamiento a seguir.

4.- Biopsia:

Toda lesión sospechosa debe tener biopsia.

Cuando la lesión es grosera se realizará multiples biopsias de todos los cuadrantes para confirmar el diagnóstico. La muestra debe ser tomada de la periferie de la lesión con tejido sano.

5.- Curetaje endocervical mejora el diagnóstico.

Debería ser realizado cuando hay sospecha de una displasia o lesión maligna en el canal cervical.

6.- Curetaje fraccionado:

El legrado fraccionado del endocervix nos permite determinar si existe extensión hasta el cuerpo, hecho que podría modificar el tratamiento (1,3,6,9,17,23,25).

G) EXAMENES RADIOLOGICOS.

Los exámenes mas importantes para la valoración diagnóstica y para la determinación del estadío son la radiografía de torax, la urografía excretoria. La linfangiografía ayudaría en caso de realizarse.

La radiografía de torax descartará compromiso pulmonar.

La urografía excretoria sirve para evidenciar el curso de los ureteres y el estado del aparato urinario previo a la intervención quirúrgica; sirve también para la clasificación en estadíos. Una exclusión renal y una hidroureteronefrosis cataloga una neoplasia cervical como estadio III.

La Linfangiografía.- Es un examen radiológico que puede ser usado para demostrar metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales y el seguimiento de su respuesta a la radioterapia (22,23).

Un defecto en el tamaño y forma de los ganglios linfáticos (ganglio mayor de 10 mm borde agudo y fino) tiene posibilidad de ser metástasico en un 90%, pero por otro lado, no todos los ganglios con carcinoma de cérvix presentan opacidad con la linfangiografía constituyendo los "falsos negativos". Sin embargo presenta una alta sensibilidad en un rango de 75 a 80% pero de baja especificidad.

Su valor es innegable al demostrar una alteración en la arquitectura de los nódulos linfáticos, hecho importante para decidir un tratamiento tanto en el manejo quirúrgico como en la determinación de los campos de irradiación. Es potencialmente dañino por las reacciones alérgicas al contraste (9,19,23).

La Tomografía axial computarizada.- Es un método no invasivo cuyos objetivos en la evaluación del carcinoma cervical son diferenciar el tumor confinado al cérvix de la

extensión parametrial, delimitar el tamaño del tumor, compromiso ureteral, invasión local de un órgano y metástasis a ganglios linfáticos; en resúmen definir la extensión del tumor para la adecuada planificación del tratamiento con radioterapia. Sin embargo, la TAC tiene limitaciones con un rango de falsos positivos de 20 a 25%, ganglios mayores de 1,5 cms. agrandados por procesos inflamatorios que generalmente acompanan al cérvix, pueden ser informados como positivos.

Por el contrario pequeños nódulos menores de 1,5 cms que contienen carcinoma no pueden ser observados, la posibilidad de "falsos negativos" esta en el rango de 13 a 15% (9,22,23).

Ultrasonografia.- Es un método que tiene la capacidad de detectar ganglios mayores de 2 cms. Si bien se podría comparar su eficacia con la TAC, pero los datos no son evaluables para carcinoma cervical.

Resonancia Magnética.- Es un método diagnóstico de reciente innovación, es útil para demostrar el crecimiento de ganglios linfáticos retroperitoneales y masa tumoral en el cérvix. La evaluación de los parametrios parece ser prometedora, pero se necesita mas estudios para definir una imagen de máxima exactitud comparada a la evaluación clínica de estos.

Puede ser utilizada para un seguimiento después de un tratamiento con radiaciones, o en pacientes con sospecha de recurrencia después de la radioterapia; sobre todo en aquellas pacientes que presentan estenosis vaginal que dificulta realizar un buen examen clínico (22).

CISTOSCOPIA.-

Este examen esta indicado en casos avanzados para estudios de extensión de enfermedad, o cuando existe sintomatologia vesical. El edema bulloso no es aceptado

como criterio para definir el estadío, no debe tener biopsia por que su resultado no cambia el tratamiento y por el contrario podría ocasionar una fístula vesical (3).

## H) FACTORES PRONOSTICOS.

Un número de factores pronósticos pueden ser reconocidos. Algunos son de extrema importancia y otros son de menor interes:

1) Edad.

El cáncer de cérvix es una enfermedad rara en mujeres jóvenes sin embargo, en los últimos 10 años se ha visto un incremento en la incidencia de lesiones invasivas en pacientes menores de 35 años (26,41). Numerosos autores concluyen que el cáncer de cérvix en mujeres jóvenes es particularmente una enfermedad muy maligna y los resultados de tratamiento que han sido reportados son muy pobres y sobre todo a partir del estadío IB macroscópico probablemente se requiere una estrategia terapeútica mas agresiva y diferente utilizando radioterapia, cirugía y tal vez quimioterapia (9,21,26).

2) Grado de diferenciación.

La diferenciación sola no es suficiente para clasificar a los carcinomas escamosos con una baja o alta potencialidad maligna. Stendhal, demostró que varias intercorrelaciones que se asemejan necesitan ser examinadas si el criterio morfológico va a ser de valor pronóstico.

3) Tipo histológico.

Algunos autores creen que los Adenocarcinomas son menos radiosensibles que el carcinoma escamoso y que en estadíos tempranos tienen un potencial metastásico mayor que los carcinomas, sin embargo, otros reportes no encuentran diferencias en los resultados de tratamiento ni en su potencial de dar metástasis (6,9).

4) Invasión vascular.

Larsson y col. concluyen que la presencia de invasión vascular tiene un peor pronóstico mas importante que la profundidad de infiltración. Otras experiencias confirman su importancia en el pronóstico, con mayor posibilidad de metástasis linfática pélvica y de recurrencia de enfermedad (25).

5) Radioresistencia.

Teoricamente deberia ser de importancia solo para los tumores tratados con radioterapia, pero se ha demostrado que los tumores radioresistentes del cérvix tienen una alta frecuencia de metástasis asi como una alta tasa de recurrencia en pacientes tratados con cirugía. Los tumores radioresistentes son diferentes de otros tumores cervicales en varios aspectos biológicos y la no respuesta al tratamiento, tanto despues de una histerectomia como de una radioterapia radical no solo esta en función del tumor primario (9). Es preferible dar caracteristicas morfológicas por histoquímica o citometría de flujo que puedan hacer sospechar el grado de sensibilidad.

6) Diseminación Linfática.

La diseminación linfática a la pelvis en pacientes operados es reconocida como un factor de alto riesgo. Algunos reportan que el 50% de los pacientes que presentan metástasis pelvica morirán de su enfermedad.

Después de los años 50, muchas experiencias han demostrado que la radioterapia es muy efectiva en el tratamiento de las metástasis de los ganglios linfáticos.

La adición de radioterapia esta realmente indicada en los casos de diseminación linfática pélvica con aumento del porcentaje de cura, por consiguiente mejorando el pronóstico de la enfermedad.

## I) TRATAMIENTO.

En la actualidad se sabe que la cirugía radical y la radioterapia son métodos eficaces en el tratamiento del cáncer cervico uterino invasor.

Los resultados de tratamiento en estadío temprano son muy favorables con una tasa de sobrevida de 95 a 100% si el tumor es limitado en volumen y profundidad de infiltración.

Si la lesión es muy localizada podría ser tratada por métodos simples con excelentes resultados, como se explica a continuación:

### 1.- CARCINOMA INTRAEPITELIAL.

#### 1.1. Crioterapia.

Esta forma de terapia conservadora es altamente efectiva para destruir la neoplasia intraepitelial. El tratamiento debe realizarse una semana después de haber terminado el último periodo menstrual, con ello se evitará la congelación del cuello uterino de una mujer embarazada.

En la mayor parte de los casos suele utilizarse una sola aplicación, pues este método es eficaz en el 90% de los casos tratados; cuando el tratamiento ha fracasado en la primera vez puede repetirse el procedimiento por una segunda y tercera oportunidad con buenos resultados, condición que permite decir que no habrá complicaciones.

#### 1.2. Terapia laser.

El laser de bióxido de carbono se ha aplicado en ginecología. El modelo se ajusta al sistema óptico de un colposcópio. Es un microscópio a traves del cual se usa el laser para tratar lesiones microscópicas con precisión. El haz monocromático puede enfocar con exactitud a un punto menor a 1 mm de tamaño. El calor intenso del laser enfocado vaporiza una zona localizada al lograr la

ebullición del liquido tisular. La conducción calórica produce mayor lesión tisular y en los cortes histológicos tiene el aspecto de necrosis. Toda la zona de transformación puede ser destruida y la destrucción tisular puede llegar a una profundidad de 5 mm.

Este método esta contraindicado en mujeres cuya zona de transformación no puede ser delimitada con precisión con el colposcópio. La destrucción de la lesión es selectiva y exacta, con rapida cicatrización y escasa secresión vaginal, las zonas de transformación no se pierden; siendo estas su mayor ventaja a diferencia de la criocirugía y electrocauterio. Se reporta 10% de fracasos con este método.

1.3. Conización.

Este método debe ser practicado con bisturi y no con cauterio, pues este último puede destruir parcialmente la pieza quirúrgica y dificultar el diagnóstico histológico exacto (21,22,24,26).

La conización es el método de elección para el NIC 3, indicado en mujeres interesadas en conservar su fecundidad debiendo ser vigilada con frotis citológicos anuales.

1.4. Histerectomia.

El cáncer in situ y las displasias severas son mejor manejados con histerectomia total ampliada a vagina sobre todo en las pacientes susceptibles de perderse de vista. La extirpación de los ovarios dependerá de la edad de la paciente y de la condición en que estos se encuentren (1,4,6,19,22).

Este método de tratamiento no ofrece tasas de cura mas altas que la conización(3,19).

Un grupo de pacientes portadoras de carcinoma in situ puede ser tratado con solo irradiación intracavitaria bajo ciertas condiciones que son :

a) Mujeres post menopaúsicas con alto riesgo para la cirugia.

b) Lesión multifocal (carcinoma in situ en cérvix y vagina). Aunque desde el punto de vista de algunos cirujanos la multifocalidad no es contraindicación para el tratamiento quirúrgico.

Los resultados obtenidos con este método son similares a los obtenidos con el tratamiento quirúrgico (6,9,12, 13,14,15,19).

2. ESTADIO IA.

Es el carcinoma de cérvix con penetración de 3 a 5 mm o menos de profundidad. Tomando en cuenta la baja posibilidad de metastásis a ganglios pélvicos (11,12,13, 16), puede ser tratado con solo irradiación intracavitaria administrando una dosis de 6000 a 8000 mg/h. en una o dos inserciones o con una histerectomia radical o ampliada según el caso.

El control del tumor es del 100% para ambos métodos.

3. ESTADIO IB OCULTO.

Son tumores clinicamente no detectables, cuya infiltración es mayor de 5 mm. en profundidad pero solo son diagnosticados con cono. La mayoria de estos pacientes son tratados con histerectomia radical y linfadenectomia pélvica. Una alternativa para las pacientes con alto riesgo quirúrgico es la braquiterapia intracavitaria administrando una dosis de (9000 a 10000 mg hr) a la superficie vaginal (3,4,6).

4. ESTADIO IB - IIA.

El tratamiento en estos estadíos es controversial. Sin embargo se sabe que la cirugía radical y la radioterapia son métodos eficaces cuando se individualiza los casos y se determina el método terapeútico mas adecuado para cada paciente.

Cuando la lesión es de crecimiento endofítico en forma de barrilete se ha encontrado un comportamiento y características diferente: alta incidencia de recurrencia central y de metástasis a los ganglios pélvicos y periaórticos, asi como mayor posibilidad de diseminación a distancia. El tratamiento indicado en este caso es la radioterapia (irradiación pélvica + braquiterapia). Algunos autores recomiendan la histerectomia 6 semanas después de la radioterapia (23). Otros no encuentran diferencia en los resultados con la adición de cirugía (40).

La dosis recomendada es de 5000 cGys a la pelvis con protección central a los 3600 y una inserción intracavitaria de 6000 mg/h. Se han comparado resultados utilizando dosis intracavitarias mas altas y estos han sido similares (27).

Según algunos autores la irradiación postquirúrgica no mejora la sobrevida pero si disminuye la incidencia de recurrencias pélvicas de 80 a 50% (3). Otros consideran que si hay mayor control de enfermedad pélvica con menor porcentaje de recurrencia puede mejorarse la tasa de sobrevida.

## 5. ESTADIO IIB y IIIB.

El tratamiento de elección en estos estadios es la radioterapia (una combinación de radioterapia externa a la pelvis y la aplicación de fuentes radiactivas uterovaginales). Los resultados son una sobrevida de 60 a 70% para el estadío IIB y de 25 a 30% para el estadío IIIB.

Algunos autores reportan que la irradiación profiláctica de los ganglios periaórticos mejora los resultados tanto en el control local como en la sobrevida (28), sin embargo, el efecto beneficioso disminuye por la aparición de complicaciones gastrointestinales severas, atribuible a la ampliación de los campos de irradiación siendo mas severas en los casos operados (25).

6. ESTADIO IV .

Estas pacientes serán tratadas a título paliativo, utilizando diversos fraccionamientos: convencional, acelerado, dosis masivas de 1 a 3 fracciones con intervalos de 1 mes consiguiendose una buena paliación de los síntomas agudos (29) aunque las complicaciones son mayores a largo plazo (36).

QUIMIOTERAPIA.

Se han utilizado diferentes agentes químicos en carcinoma de cérvix avanzado, algunos como sensibilizadores, entre ellos la hidroxiurea y el Mizonidazol. Los resultados no han demostrado ser beneficiosos.

Algunos reportan que el uso combinado de radioterapia, Mitomicina, y 5FU incrementa la tasa de respuesta en aquellos pacientes de pobre pronóstico. (30)

El agente quimioterápico mejor estudiado es el cisplatino y tal vez es el mas efectivo en el carcinoma avanzado de cérvix. Ha demostrado tener un efecto potenciador de la radioterapia.

La tasa total de respuesta con el cisplatino es de 23% según algunos autores, aunque otros mas entusiastas reportan hasta el 50% (9).

A pesar de haberse demostrado su actividad no hay unanimidad acerca de su eficacia por el contrario las complicaciones son mayores que su beneficio, aunque para algunos reportes la asociación cisplatino y radioterapia produce una toxicidad aceptable (31).

## BASES RADIOBIOLOGICAS DE LA RADIOTERAPIA.

Numerosos estudios realizados en el campo de la radiobiologia de los tejidos demuestran que una multivariedad de factores pueden intervenir en la radiorespuesta de los tejidos normales y tumorales.

Las principales consideraciones deberían diferenciar el efecto sobre los tejidos malignos y normales.

Una óptima dosis por fracción y una dosis estratégica requiere información cuantitativa considerando varios factores que modifiquen la sobrevida celular. Los factores mas importantes son los siguientes:

1) La radiosensibilidad intrinseca celular.

2) Recuperación del daño subletal.

3) Reparación del daño potencialmente letal.

4) Reoxigenación de la población celular hipóxica.

5) Repoblación de los tejidos irradiados.

6) Respuesta celular inmune por el huésped.

### 1) LA RADIOSENSIBILIDAD INTRINSECA CELULAR

Los efectos biológicos mas importantes de la radiación cuando la consideramos en el aspecto terapeútico son los concernientes a la integridad de la reproducccion. Todos los experimentos sobre la irradiación celular han acumulado evidencias que el sitio primario de letalidad celular inducida por irradiación esta en el nucleo y el DNA es el blanco critico (teoria no totalmente probada) otros además consideran que los efectos sobre la membrana celular contribuyen, indefectiblemente, en la letàlidad de la célula (4,6,36,38,39).

Muchos estudios indican de la posible correlación entre el contenido del DNA y la radiosensibilidad en diferentes organismos celulares.

La relación de daño del DNA con la muerte celular no ha sido facilmente evaluada porque las alteraciones quimicas producto del DNA irradiado son extremadamente pequeñas a dosis biologicamente efectivas.

El concepto del ciclo celular es esencial para entender el fenómeno radiobiológico. La división celular es un fenómeno cíclico que se repite en cada generación de células. Puede ser dividido en 4 estados: Mitosis (M), Gap (G1), Gap2 (G2) Síntesis de DNA (S). Es común identificar un periodo denominado GO en el que las células no se dividen por largo tiempo.

El estudio del ciclo celular ha tenido gran avance con la citometria de flujo, método con el que es posible cuantificar el porcentaje de células en los diferentes estados del ciclo. Esta rápida cuantificación es posible desde que las células en G1 tienen un complemento único de DNA, las células en G2 y M tienen 2 veces la cantidad normal. Las células en S tienen la cantidad de DNA entre las concentraciones de G1 y G2.

La duración de los diferentes estados son: G1= 9.5-14 hrs, S= 6-9 horas, G2= 1-5 hrs M= 0.5-1 hora.

Las células son sensitivas en o cerca a la mitosis y al final de G2.

G1 puede tener un periodo de resistencia temprana y al final puede ser tan sensitiva como M.

La mayor resistencia esta en S con un máximo al final del periodo . En algunas células se ha observado que la resistencia en S se prolonga hasta G2 (3,39).

2) RECUPERACION DEL DAÑO SUB LETAL.

Cuando las células son irradiadas el daño producido puede ser dividido en tres categorias: Daño letal, daño subletal y potencialmente letal.

DAÑO LETAL : Es un daño irreversible, irreparable y produce la muerte celular. Las células pueden permanecer sin variación morfólogica pero estériles y no pareceran diferentes a las fértiles, denominandose a esto muerte reproductiva. Cuando la muerte con lisis celular se produce inmediatamente a la injuria se le denomina muerte en interfase. Esta muerte se produce probablemente por lesión directa en el nucleo celular y está explicado cuando el evento ionizante ocurre en todos los blancos críticos dentro de la célula.

DAÑO SUBLETAL. Es el daño producido por la irradiación que en circunstancias normales las células lesionadas pueden ser reparadas despues de un periodo de horas.

La célula puede no sufrir o sufrir mínimas alteraciones en su proceso de división y/o existir algún retardo en la división celular. Esto se explicaría por:

a) El efecto ionizante puede no ocurrir en los blancos críticos y a veces la célula no sufre daño o este es escaso.

b) Las células pueden recibir un evento ionizante en alguno pero no en todos los blancos críticos, lo que no produciría la muerte celular.

A mediados del año 1959 fueron Elkind y Sutton quienes demostraron que la injuria subletal podía ser reparada, dando a las pocas horas una actividad metábolica normal.

La reparación de la injuria subletal puede ser cuantificada por el aumento de la sobrevida celular al incrementar el tiempo entre dos fracciones o por el incremento de la dosis total necesaria para obtener un cierto nivel de sobrevida celular (6).

Si 2 dosis son administradas con intervalo de varias horas suficiente para completar la reparación del daño subletal, la sobrevivencia neta seria el producto de la sobrevida de cada dosis (6,36,39)

3) REPARACION DEL DAÑO POTENCIALMENTE LETAL:

El daño potencialmente letal es aquella que bajo ciertas circunstancias ordinarios o normales,puede llevar a la muerte celular. Pero si las condiciones ambientales post irradiación se modifican para permitir la reparación las células pueden ser salvadas de morir.

Diversidad de condiciones ambientales pueden influenciar en la proporción de células que sobreviven a una dosis dada.

Las células que han sufrido el daño por irradiación retardan su ciclo celular, si estas intentan dividirse inmediatamente despues del daño el efecto será letal, pero si el periodo post irradiación se incrementa antes de intentar una multiplicación, las células podrán recuperarse y por consiguiente responder posteriormente al estímulo del crecimiento celular.

La importancia y relevancia de la reparación del daño potencialmente letal en la radioterapia no está completamente entendida y es de hecho una materia de debate en los tiempos actuales. Ante las situaciones clínicas encontradas en los experimentos, deben considerarse 2 puntos:

1.- Parece ser virtualmente cierto que los efectos de la mortalidad celular a una dosis dada de Rayos X en un tumor humano decrece debido a la reparación del daño potencialmente letal. Este fenómeno ha sido observado en un número de tumores diferentes en experimentos con animales y no hay razón para suponer que ello no pueda ocurrir en el hombre.

2.- No es conocido si la reparación de este daño tiene lugar en tejidos normales desde que ninguna técnica ha sido desarrollada para medirla. Sobre la base de los datos in vitro es razonable suponer que la reparación del daño potencialmente letal no ocurre cuando las células se dividen rápidamente. Por otro lado las células que se encuentran en fase estacionaria la reparación del daño potencialmente puede efectuarse con mas facilidad.

Experimentos tanto en vivo como in vitro han demostrado que la reparación del daño potencialmente letal es minimo o no existe cuando se utiliza radiaciones de alta transferencia lineal de energia (alto LET) como neutrones, protones (6,35,40).

4) REOXIGENACION.

Numerosos experimentos han demostrado la importancia del oxigeno en la radiorespuesta de los tejidos tumorales. Un modelo de la difusión de oxígeno establece que las células que están dentro de las 100 micras alrededor de un vaso capilar se encuentran oxigenadas, las situadas entre 100 y 150 micras son hipóxicas y las que están mas allá son células anóxicas y necróticas. Esta tensión disminuida de oxigeno confiere a las células hipóxicas protección del efecto de la irradiación.

El porcentaje de células necróticas puede variar entre 1 y 50%. Se ha observado que en un curso de irradiación existe una mejoria de la oxigenación. Después de una dosis única las células sobrevivientes son las hipóxicas, un periodo mas tarde estas pasan a la zona oxigenada y las anóxicas ingresan al area de hipoxia, en este fenómeno produce un acortamiento en la distancia intercapilar, conduciendo a un estado de supervascularizacion, mayor perfusión de oxígeno, con disminución de la presión intratumoral (a expensas de la muerte celular) y dilatación de los vasos sanguineos aumentando asi la oxigenación.

A dosis bajas la curva desobrevida de una población mixta es similar a la población de células oxigenadas. A dosis mayores el número de células oxigenadas sobrevivientes es despreciable comparada con el de células anóxicas.

La influencia del oxigeno en la radiorespuesta de los tejidos tumorales es inversamente proporcional al incremento del LET.

Desde el punto de vista clinico; la anemia incide negativamente en la respuesta al tratamiento con

radiaciones de bajo LET pues se requiere 3 veces mas la dosis en condiciones de hipoxia que en condiciones de buena oxigenación.

5) REPOBLACION:

Después de una injuria por irradiación los tejidos presentan una respuesta consistente en una proliferación celular compensatoria, siendo esta mayor en los tejidos normales circundantes al tumor.

Estudios cinéticos en poblaciones celulares de tejidos tumorales y normales, indican que el crecimiento esta determinado por ciertas variables como el tiempo de ciclo celular, la fracción de crecimiento y la perdida celular.

Existe una mayor apreciación general de la duración total del tratamiento sobre la tasa de control local.

Las principales implicancias clínicas en la repoblación o regeneración en una terapia curativa son:

1) Son desventajosos los tratamientos que son prolongados mas de lo necesario ,(dosis protactadas con dosis menores de 200 cGy por fraccion), salvo campos grandes, o factores de riesgo como asociacion con quimioterapia.

2) Si es necesario interrumpir un tratamiento por una toxicidad aguda este deberá ser lo mas corto posible.

3) Se ha observado que los tratamiento continuos son superiores a los divididos o llamados "split". Una explicación puede ser la repoblación de las células durante el periodo de descanso.

4) El tratamiento de todos los tumores debe ser completado tan pronto como sea posible aun cuando no se muestra una respuesta regenerativa durante el tratamiento.

La regresión del tumor durante el tratamiento no significa que la regeneración no pueda ocurrir. Por el contrario aquellos tumores que presentan una rápida regresión pueden regenerarse rapidamente (6,35)

6) RESPUESTA CELULAR INMUNE DEL HUESPED.

Muchos tumores humanos han demostrado poseer antígenos específicos y que el huésped reacciona ante estos; lo que hace pertinente considerar la significancia de una reacción inmunológica del paciente contra el tumor. Ha sido demostrado que ciertos procedimientos pueden estimular la producción de anticuerpos, aparentemente estos son producidos por el huésped durante el crecimiento del tumor, afectando su reacción inmunológica (35).

Por último en los tratamientos las dosis bajas pero continuas (como en la braquiterapia) pueden ser un factor radiobiológico importante.

La eficacia del tratamiento con irradiación continua es poco alterada por un drástico cambio en la tasa de proliferación celular, mientras que fraccionamientos agudos y fuertes dependen de ésta (15).