

# Características clínico patológicas del cáncer de cérvix uterino recurrente después de cirugía radical primaria.

Clinical and pathological features of recurrent uterine cervical cancer after primary radical surgery.

Pedro Aguilar<sup>1</sup>, Henry Valdivia<sup>2</sup>.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir las características clínico patológicas del cáncer de cérvix uterino recurrente, sitio y tiempo de recurrencia, y sobrevida después de la recurrencia de acuerdo a las variables de pronóstico en pacientes con cirugía radical primaria. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, tipo serie de casos, realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Lima Perú entre 1990 y 2005. Se incluyeron todas las pacientes con cáncer de cérvix uterino estadios IB1 y IIA a quienes se les realizó cirugía radical primaria y que tuvieron recurrencia. Las curvas de sobrevida fueron construidas con el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Se realizaron 609 histerectomías radicales tipo III, 53(8,7%) tuvieron recurrencia. La edad promedio al diagnóstico de la recurrencia fue 44,5 años, el tiempo medio desde la cirugía hasta la recurrencia 18,9 meses y el sitio de recurrencia más frecuente fue a distancia (41,5%) seguido por recurrencia central y pélvica. El sitio de recurrencia y los márgenes quirúrgicos tuvieron significancia estadística con respecto al tiempo de recurrencia. La terapia de salvataje más frecuente fue la radioterapia (45%). La sobrevida promedio después de la recurrencia fue 26,9 meses y la tasa de sobrevida a 5 años 9,4%. **Conclusiones:** El cáncer cervical recurrente es poco frecuente, afecta a mujeres jóvenes y el sitio de recurrencia más frecuente es metástasis a distancia. El tiempo de recurrencia es más corto cuando la recurrencia es central y los márgenes quirúrgicos están afectados. La sobrevida después de la recurrencia en cáncer cervical tratado con cirugía radical es baja.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias del cuello uterino, histerectomía, recurrencia. (Fuente: DeCS, BIREME)

## SUMMARY

**Objective:** To describe clinical and pathological features of recurrent uterine cervical cancer, including site and time to recurrence and survival after primary radical surgery. **Methods:** Descriptive, observational case series study conducted at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas in Lima between 1990 and 2005. Patients with recurrent uterine cervical cancer stages IB1 and IIA who had been treated with primary surgical resection were included. Kaplan-Meier survival curves were constructed. **Results:** 609 radical hysterectomies type II were performed; 53 (8.7%) had a recurrence. Mean age at diagnosis of recurrence was 44.5 years; mean time from surgery to recurrence was 18.9 months, and the most common site for recurrence was distant recurrence (41.5%), followed by central recurrence and pelvic recurrence. Site of recurrence and surgical margins had statistical association with

<sup>1</sup> Médico Fellow de Ginecología Oncológica, Departamento de Ginecología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Médico Ginecólogo Oncólogo, Departamento de Ginecología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

time to recurrence. The most frequent salvage therapy was radiotherapy (45%). Mean survival time after recurrence was 26.9 months, and survival rate at 5 years was 9.4%. **Conclusions:** Recurrent uterine cervical cancer is not frequent, its affects young females causing distant metastasis mainly. Time to recurrence is shorter when recurrence is central and surgical margins are involved. Survival time after recurrence in patients treated surgically is short.

KEYWORDS: Uterine cervical neoplasms, hysterectomy, recurrence. (Source: MeSH NLM)

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix uterino en etapa temprana (IA, IB, IIA) tiene un pronóstico relativamente favorable. Aunque la cirugía radical o radioterapia producen una proporción de curación equivalente (1), se prefiere la cirugía radical en pacientes jóvenes.

La histerectomía radical y la linfadenectomía pélvica ofrecen una sobrevida de 80% a 85% a 5 años para la fase inicial del cáncer cervical con una morbilidad aceptable, pero ocurre recurrencia entre 10% a 20% de las pacientes después de la cirugía radical primaria (1,2).

La recurrencia se define como el crecimiento tumoral local, regional o metástasis a distancia luego de un periodo libre de enfermedad mayor a 6 meses (3), puede ser central, pélvica y a distancia o una combinación de estas.

El pronóstico de carcinoma de cuello uterino recurrente es malo. La tasa de supervivencia a los 5 años después de histerectomía radical y linfadenectomía pélvica es de 3,2 a 13% (4-6). Los resultados siguen siendo pobres incluso en las pacientes con recidiva que se limita a la pelvis, con excepción de las que tienen tumor vaginal pequeño (7-9).

Las características clínico-patológicas antes de la cirugía primaria, como el estadio clínico, tamaño del tumor, tipo histológico, estado de los ganglios pélvicos y tratamiento adyuvante, y el sitio de recurrencia, son factores pronósticos importantes en cáncer de cuello uterino recurrente.

A pesar de los beneficios de la quimio-radiación, en las pacientes con tipo histológico diferente a carcinoma escamoso o compromiso de ganglios, la sobrevida a 5 años es pobre. La recurrencia aislada en un lugar distante sólo podría ser potencialmente curable si se ofrece un manejo de salvataje multimodal (10). La exenteración pélvica es la intervención más empleada para el tratamiento de recurrencias centrales (9). La

recurrencia a distancia tiene mal pronóstico, siendo las únicas alternativas de tratamiento la quimioterapia y la radioterapia local a título paliativo (6).

Los objetivos del trabajo fueron describir las características clínico patológicas del cáncer de cérvix uterino recurrente, sitio de recurrencia más frecuente, tiempo entre la cirugía primaria y la recurrencia y sobrevida después de la recurrencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, tipo serie de casos. Se revisaron 609 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix uterino estadios clínicos IB1 y IIA a quienes se les realizó histerectomía radical tipo III y linfadenectomía pélvica bilateral primaria, desde enero de 1990 hasta diciembre del 2005, de ellas se incluyeron 53 pacientes que luego del tratamiento tuvieron recurrencia.

### *Criterios de inclusión:*

Pacientes con cáncer de cérvix uterino estadios IB1 y IIA recurrente después de histerectomía radical III y linfadenectomía pélvica bilateral primaria.

### *Criterios de exclusión:*

Pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix uterino que fueron sometidas a histerectomía radical III y que se encontró otro cáncer sincrónico primario, persistencia de enfermedad, que no siguieron sus controles y que tuvieron otras comorbilidades durante el seguimiento que ocasionaron muerte indirecta.

El registro de datos y los resultados fueron introducidos en una base de datos y fue tabulada en el Programa Microsoft Office Excel 2007.

La sobrevida después de la recurrencia fue calculada a partir del diagnóstico de recurrencia hasta la fecha de la muerte o el último seguimiento. Las curvas de supervivencia se construyeron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon por la prueba de Mantel-Cox. Los datos fueron procesados

en el Programa estadístico SPSS v. 18,0.

*Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones en sujetos humanos*

Se mantuvo la confidencialidad de la información obtenida en el estudio y se cumplió lo establecido en la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Se incluyeron 53 pacientes que tuvieron recurrencia tanto local como a distancia, representando 8,7%.

**Tabla 1.** Sitio de recurrencia.

	n	%
Central	20	37,7
Pélvico	4	7,5
Pélvico y a distancia	7	13,2
Ganglios paraórticos	2	
Pulmón	2	
Cerebro	1	
Intrabdominal	2	
Solo distancia	22	41,5
Ganglios paraórticos	15	
Pulmón	5	
Hígado	2	
TOTAL	53	100,0

**Tabla 2.** Tiempo de recurrencia según variables clínico patológicas (n=53).

Variable	n	Tiempo de recurrencia (meses)	P
<b>Estadio Clínico</b>			
IB1	48	19,2 ± 4,2	NS
IIA	5	16,0 ± 8,8	
<b>Tipo Histológico</b>			
Carcinoma escamoso	39	16,2 ± 2,7	NS
Adenocarcinoma	12	29,4 ± 13,1	
Ca adenoescamoso	2	9,5 ± 4,9	
<b>Tamaño Tumor Primario</b>			
< 2cm	15	19,5 ± 4,1	NS
≥ 2cm	38	18,7 ± 5,1	
<b>Nódulo linfático pélvico</b>			
Negativo	35	21,1 ± 3,5	NS
Positivo	18	20,0 ± 9,1	
<b>Tratamiento Adyuvante</b>			
Ninguno	24	16,6 ± 4,8	NS
RT	29	19,2 ± 5,9	
<b>Sitio de recurrencia</b>			
Central	20	11,2 ± 3,6	0,03
Pélvico	4	13,8 ± 4,5	
Pélvico y distancia	7	26,5 ± 11,7	
Solo distancia	22	20,6 ± 7,6	
<b>Grado de diferenciación</b>			
G1	11	28,9 ± 16,9	NS
G2	36	16,8 ± 3,2	
G3	6	17,7 ± 7,9	
<b>Profundidad de la invasión cervical</b>			
≤ 2/3	43	19,2 ± 4,3	NS
> 2/3	10	17,4 ± 7,7	
<b>Permeación Linfática</b>			
Negativa	28	18,0 ± 4,6	NS
Positiva	25	20,0 ± 6,4	
<b>Márgenes quirúrgicos</b>			
Negativo	49	19,6 ± 4,1	0,05
Positivo	4	10,8 ± 4,4	
<b>Afectación parametrial</b>			
Negativo	45	19,3 ± 4,4	NS
Positivo	8	16,8 ± 6,5	

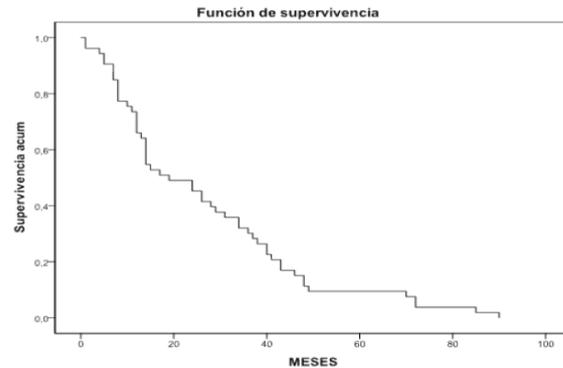
NS = no significativo

La edad promedio al diagnóstico de la recurrencia fue  $44,5 \pm 8,8$  años. La frecuencia de recurrencia fue 37,7% en los primeros 12 meses después de la cirugía, 94,3% a los 3 años y 98,1% a los 5 años. El tiempo promedio desde la operación hasta la recurrencia fue  $18,9 \pm 5,6$  meses.

Veinte pacientes (37,7%) tuvieron recurrencia central, 4(7,5%) pélvica, 7(13,2%) pélvica y a distancia y 22(41,5%) sólo a distancia. La recurrencia a distancia más frecuente fue a ganglios para-aórticos seguidos de pulmón e hígado (Tabla 1).

Cuarenta y siete pacientes recibieron terapia de

**Gráfico 1.** Sobrevida después de la recurrencia en 53 pacientes con cáncer de cérvix uterino recurrente sometidas a cirugía radical primaria.



**Tabla 3.** Sobrevida después de la recurrencia según variables pronósticas (n=53).

Variable	n	Sobrevida media (meses)	Sobrevida a 5 años (%)	p
<b>Estadio Inicial</b>				
IB1	48	27,5 ± 5,1	27,5	NS
IIA	5	21,0 ± 5,8	21,0	
<b>Tipo histológico</b>				
Ca Escamoso	39	29,2 ± 6,8	12,8	NS
Adenocarcinoma	12	15,7 ± 4,9	0	
Adenoescamoso	2	14,8 ± 4,1	0	
<b>Tamaño tumor primario</b>				
<4cm	15	27,1 ± 5,7	6,6	NS
≥4cm	38	26,8 ± 5,9	10,5	
<b>Profundidad invasión cervical</b>				
≤2/3	43	25,9 ± 6,0	6,9	NS
>2/3	10	24,4 ± 5,9	20	
<b>Permeación linfática</b>				
Negativo	28	34,9 ± 11,3	14,2	0,01
Positivo	25	17,9 ± 4,6	4	
<b>Nodos linfáticos pélvicos</b>				
Negativo	35	31,7 ± 10,3	11,4	0,01
Positivo	18	17,6 ± 3,6	5,5	
<b>Sitio de recurrencia</b>				
Central	20	47,9 ± 5,3	25	0,0001
Pélvica/Distancia	33	14,2 ± 4,8	0	
<b>Tratamiento adyuvante</b>				
Negativo	24	34,4 ± 7,6	12,5	0,03
Positivo	29	20,7 ± 5,3	6,9	
<b>Tratamiento de salvataje</b>				
Ninguna	6	9,5 ± 5,8	0	0,0001
Quimioterapia	12	15,8 ± 6,5	0	
Radioterapia	24	38,4 ± 10,4	20,8	
Quimiorradiación	9	24,3 ± 6,6	0	
Cirugía-QT	2	5,5 ± 4,1	0	
<b>Márgenes Quirúrgicos</b>				
Negativo	49	27,5 ± 5,9	10,2	NS
Positivo	4	21,0 ± 5,7	0	

NS = no significativo

salvataje y 6 pacientes tuvieron recurrencia incurable o declinaron a la terapia de salvataje. El tipo de terapia de salvataje fue radioterapia en 45%, quimioterapia 22,6% y quimio-radiación 16,9%.

El tiempo de recurrencia según las variables clínico-patológicas se muestra en la tabla 2. La recurrencia pélvica y a distancia y sólo a distancia apareció más tardíamente que la recurrencia central o pélvica ( $p=0,03$ ). Así mismo, el tiempo de recurrencia cuando había márgenes quirúrgicos afectos fue menor que en los no afectos ( $p = 0,05$ ).

La media de sobrevida después del diagnóstico de recurrencia fue 26,9 meses (21,03-32,77 meses), y la tasa de sobrevida acumulada a 5 años fue 9,4% (Gráfico 1).

En el análisis univariado, la permeación linfática (negativo vs positivo), nodos linfáticos pélvicos (negativo vs positivo), sitio de recurrencia (central vs fuera de la pelvis o a distancia), tratamiento adyuvante después de cirugía primaria (negativo vs positivo) y el modo de tratamiento de salvataje (ninguna vs quimioterapia vs radioterapia vs quimio-radiación vs cirugía-quimioterapia) tuvieron asociación significativa con la sobrevida a 5 años después de la recurrencia (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

El cáncer cervical recurrente sigue siendo un problema clínico de difícil manejo. La recurrencia, ocurre en 10 a 20% después de la cirugía radical primaria (11). En nuestra serie se obtuvo una tasa de recurrencia de 8,7% que está por debajo de los rangos internacionales; esto se podría explicar por la radicalidad de las cirugías en nuestro hospital; obviamente se requeriría de algún estudio comparativo para demostrarlo.

La edad promedio en el momento del diagnóstico de la recurrencia en otras series es 51,7 años (10). En nuestro estudio fue 44,5 años. Las tasas de recurrencia observadas al año, a los 3 y 5 años son similares a los reportados en otras series (10,11) así como el tiempo medio desde la operación hasta la recurrencia (18,9 meses) (11).

El sitio de recurrencia más frecuente descrito por Wang et al (10), fue la pélvica seguida por sólo a distancia y central. Larson et al (12), reportaron la recaída pélvica con más frecuencia (59%). En nuestra

serie se encontró con más frecuencia la recaída sólo a distancia seguida por la central y pélvica.

Otro estudio encontró también que las recaídas a distancia ocurrieron más tardíamente que las recaídas locales o pélvicas (13); hallazgo similar al encontrado en nuestro en el que la recurrencia pélvica y a distancia y solo a distancia fueron más tardías.

También encontramos que la recurrencia fue más tardía en las pacientes con márgenes quirúrgicos no afectados. Wang et al (10) no lo considera como variable de pronóstico de recurrencia pero estudios anteriores han reconocido que el riesgo de recurrencia aumenta cuando el margen quirúrgico está afectado. Burke et al (14), demostraron un riesgo de recurrencia en márgenes quirúrgicos afectados de 34% comparado con 7% en márgenes no afectados.

El pronóstico de pacientes con cáncer cervical recurrente después de cirugía primaria ha sido invariablemente pobre, independientemente del tipo de tratamiento inicial (11). La tasa de supervivencia a los 5 años en estos pacientes después de cirugía radical primaria es 3,2 a 13% (4-6). En nuestro estudio, se encontró una sobrevida de 9,4% a 5 años que está dentro del rango descrito. Sin embargo, Ciatto et al (15) reportaron supervivencias a 5 años con recidivas central y pélvicas de 81 y 31%, pero sólo al 22,6% de su serie se realizó cirugía radical primaria. Wang et al (10), reportan una sobrevida de 10,1% a 5 años.

Algunas estrategias de tratamiento de salvataje con radioterapia pelviana, quimioterapia y cirugía en cáncer de cérvix recurrente después de cirugía radical primaria han sido propuestas para mejorar el pronóstico; sin embargo, muchas veces se ofrecen a título paliativo por el pobre pronóstico. Nosotros encontramos que la terapia de salvataje más frecuente fue la radioterapia y la quimioterapia. En otras series no se ofreció terapia de salvataje (51,4%) por considerarse una recurrencia incurable o por declinación del paciente (10).

Las variables de pronóstico como el estadio clínico, tamaño del tumor, tipo histológico, estado de los ganglios pélvicos, tratamiento adyuvante y sitio de recurrencia son factores pronósticos importantes en cáncer de cuello uterino recurrente (16-18).

En nuestro estudio el estado de los nodos linfáticos pélvicos, sitio de recurrencia, tratamiento adyuvante luego de la cirugía radical y el tratamiento de salvataje tuvieron asociación significativa con la sobrevida a

5 años, según el análisis univariado. Wang et al (10) también encontraron las mismas variables pronósticas y además encontraron que el tipo histológico fue un factor de pobre pronóstico tanto en el análisis univariado como multivariado.

En cuanto al tipo de terapia de salvataje luego de la recurrencia, encontramos que los que recibieron radioterapia sola tuvieron mejor sobrevida que los que recibieron quimio-radiación. Esto no concuerda con los estudios de Wang et al (10) y de Thomas et al (19), quienes encontraron un aumento significativo en la sobrevida luego de añadir quimioterapia a la radioterapia, sobre todo en recurrencias extra-vaginales. Esto probablemente se deba a que en nuestro país el esquema de tratamiento de quimio-radiación es reciente y no hay mucha casuística ni experiencia en el manejo del cáncer de cérvix uterino recurrente luego de cirugía radical primaria.

En conclusión, el cáncer cervical recurrente después de cirugía radical primaria es poco frecuente, afecta a mujeres jóvenes y el sitio de recurrencia más frecuente es metástasis a distancia. El tiempo de recurrencia es más corto cuando la recurrencia es central y los márgenes quirúrgicos están afectados. La sobrevida a 5 años después de la recurrencia en cáncer cervical es baja.

#### Correspondencia:

Pedro Richard Aguilar Ramos  
Correo electrónico: pedror\_aguilar@hotmail.com

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet*. 2003; 361:2217-25.
2. Zaino RJ, Ward S, Delgado E, et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1992; 69:1750-8.
3. Soto LS, Graham JB, Pickren JW. Postmortem findings in cancer of the cervix. *Am J Obst Gynecol*. 1960; 80:791-4.
4. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: Survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol*. 2005;99:153-9.
5. Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *The Oncologist*. 2002; 7:342-7.
6. Eralp Y, Saip P, Sakar B, et al. Prognostic factors and survival in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 13:497-504.
7. Chyong-Huey L. Recurrent cervical cancer. *Chang Gung Med J*. 2004; 27:711-7.
8. Chen NJ, Okuda H, Sekiba K. Recurrent carcinoma of the vagina following Okabayashi's radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1985; 20:10-6.
9. Cannistra SA, Nilof JM. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med*. 1996; 334:1030-8.
10. Wang CJ, Huey MC, Jean MH, et al. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181:518-24.
11. Potter ME, Alvarez RD, Gay FL, et al. Optimal therapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1990; 37:74-7.
12. Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 1988; 30:381-7.
13. Samlal RA, Van der VJ, Van Eeden T, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer*. 1998; 8:78-84.
14. Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB, et al. Prognostic factors associated with radical hysterectomy failure. *Gynecol Oncol*. 1987; 26:153-9.
15. Ciatto S, Pirtoli L, Cionini L. Radiotherapy for postoperative failures of carcinoma of cervix uteri. *Surg Gynecol Obstet*. 1980; 151:621-4.
16. Abu Rustum RN. Radical abdominal hysterectomy. *Surg Clin North Am*. 2001; 4:837-51.
17. Chittithaworn S, Hanprasertpong J, Tungsinmunkong K, et al. Association between prognostic factors and disease-free survival of cervical cancer stage IB1 patients undergoing radical hysterectomy. *Asian Pacific J Cancer Pres*. 2007; 8:530-4.
18. Van den TS, Baptist J, Trimbos M, et al. Patterns of parametrial involvement in radical hysterectomy specimens of cervical cancer patients. *Int J Gynecol Pathol*. 2011; 30:185-92.
19. Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, et al. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 1993; 3:193-8.

Recibido: 17/08/11  
Aceptado para publicación: 09/02/12