

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

Dr. Clemente Arab Eblen

Unidad de Ginecología Oncológica

Hospital Dr. Luis Tisné Brousse

Instituto Oncológico FALP

SIN CONFLICTO DE INTERÉS

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

- Radio-quimioterapia concurrente es el standard de tratamiento desde 1999.
- 25-40% de las pacientes recaen y mueren producto de la enfermedad.
- NATC-S como alternativa de enfrentamiento se ha desarrollado en centros como extensa tradición quirúrgica y en países con un número insuficiente de centros especializados en radioterapia.

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

- Reducción del tamaño tumoral podría facilitar el tratamiento local.
- Reducción facilita la resección radical de tumores inoperables.
- Incrementa la radiosensibilidad.
- Disminuye la fracción celular hipóxica.
- Tratamiento de las micrometástasis.
- Respuesta es factor pronóstico.

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

Revisión Sistemática (21 estudios) 1310 pacientes		
Estadio	SLP 5 años (%)	SG 5 años (%)
Todos	61,9	72,8
IB2-IIA	72	83,4
IIB-III	58,9	62

Osman M, Oncology Reviews 2014.

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

Análisis	Trabajos	Pacientes (N)	SLE HR (IC 95%) P-valor	Heterogeneidad P-valor	SG HR (IC 95%)	Heterogeneidad P-valor
70% Estadios II-III Estado linfonodos desconocido 60%			1.00 (0,88-1,14) 1,00	<u>0,001</u>	1,05 (0,94-1,19)	0,0003
NACT-S +/- RT RT	5	872	0,68 (0,56-0,82)	0,02	0,65 (0,53-0,80)	0,06
1/3 Estadio IB, 1/3 Estadio II NACT intensa y de corta duración						

Tierney J, Eur J Cancer 2003.

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

Variable	Trabajos	HR (IC 95%)	P-valor	Heterogenicidad P-valor	SG (5 años)
<u>Frecuencia NACT</u>					
> 14 días	11	1,25 (1,07-1,46)	0,005	0,23	↓ 8%
≤ 14 días	6	0,76 (0,62-0,92)	0,005	0,19	↑ 7%
<u>Dosis cisplatino</u>					
< 25 mg/m ²	7	1,35 (1,11-1,64)	0,002	0,74	↓ 11%
> 25 mg/m ²	11	0,91 (0,78-1,05)	0,2	0,001	↑ 3%

Tierney J, Eur J Cancer 2003.

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

Trabajo	Ramas	Etapa	Esquema	Duración	Dosis CDDP	Tiempo/ NACT	RT (Rama control)
Sardi 1996	NACT+S vs RT (NACT+RT)	IIIB	CDDP 50 mg/m ² VCR 1mg/m ² BLM 25mg/m ²	C/10d x C3	150 mg/m ² 35 mg/m ² /semana	15-21d	RTPE 50-60 Gy 25-33 F 45-50d Bqt 35-40 Gy
Kigawa 1996	Intra-arterial NACT +- S o +- RT vs RT	IIB-IIIB	CDDP 50 mg/m ² BLM 30 mg/m ²	C/21d x C2-3	100-150 mg/m ² 17 mg/m ² /semana	21-28d	RTPE 50 Gy 25 F 35d Bqt 24-38 Gy
Sardi 1998	NACT+S vs RT (vs NACT+RT vs S+RT)	IIB	CDDP 50 mg/m ² VCR 1mg/m ² BLM 25mg/m ²	C/10d x C3	150 mg/m ² 35 mg/m ² /semana	15-21d	RTPE 50 Gy 25-27 F 45-50d Bqt 25-35 Gy
Chang 2000	NACT+ S vs RT	IB bulky, IIA	CDDP 50 mg/m ² VCR 1mg/m ² BLM 25 mg/m ²	C/10d x C3	150 mg/m ² 35 mg/m ² /semana	?	RTPE 50 Gy 25 F 35d Bqt 25.8 Gy
Benedetti-Panici 2002	NACT+S o R vs RT	IB2-IIA ≥ 4 cm II III	CDDP 80 mg/m ² BLM 15 mg/m ² o CDDP 50 mg/m ² VCR 1 mg/m ² BLM 30 mg/m ² o CDDP 43 mg/m ² IFOS 3,5 mg/m ² o CDDP 40 mg/m ²	C/21d x C2 C/7d x C6 C/7d x C7 C1,4,7 C/7d x C6	120 mg/m ² 20 mg/m ² /semana 300 mg/m ² 50 mg/m ² /semana 300 mg/m ² 43 mg/m ² /semana 240 mg/m ² 40 mg/m ² /semana	14-21d	RTPE 45-50 Gy 35-42d 20-30 Gy

Tierney J, Eur J cáncer 2003

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

- Número de pacientes (872) y eventos (368) no extenso.
- 30 a 100% de RT postoperatoria en rama experimental de 4 trabajos.
- \pm 50% de las pacientes incluidas provienen de 1 trabajo de Italia.
- 25% de las pacientes del trabajo italiano NO completó la terapia planificada y el beneficio en supervivencia se observó en Estadios IB-IIB y NO en Etapas III.
- La mediana de dosis total en la rama de control fue de 70 Gy inferior a la dosis de radioterapia considerada hoy como estándar (85-90 Gy).
- NO administración de Radioterapia en campo para-aórtico, 60% de las pacientes en Etapa IIB-III

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

- Heterogeneidad de los Estadios incluidos en el meta-análisis.
- Esquemas de quimioterapia no incluyen drogas modernas y más activas.
- La radioterapia en rama de control inferior a la radioquimioterapia concurrente considerada como el standart de tratamiento actual.

Quimioterapia Neoadyuvante y Cirugía vs Radioterapia

Meta-análisis (7 estudios Fase III) 1171 pacientes							
Rama	Estadio	SLP 5 años (%)	OR	P-valor	SG 5 años (%)	OR	P-valor
NACT-S RT	Todos	62 45,5	0,69	0,2	66 49	0,7	0,2
NACT-S RT	IB2-IIA	- -			72 60		
NACT-S RT	IIB	- -			62 53		
NACT-S RT	III	- -			45 40		

Osman M, J Obstet Gynecol India 2016

Quimioterapia neoadyuvante/cirugía vs Radioterapia

Estudios Fase III	Pacientes (N)	Estadio	NATC-S	RT
Chang	120	IB2-IIA	Cisplatin/vincristine/bleomycin x C3	40-44 Gy RTPT + bqt
Benedetti-Panici	409	IB2-III	Cisplatin/bleomycin x C2	45-50 Gy RTPT + bqt
<p>El grupo de control de pacientes con respuesta no deben ser el NO respondedor Mejor Pronóstico de la pacientes con respuesta NACT-S es un grupo seleccionado</p>				
Yamauchi	42	III	Cisplatin/bleomycin/mitomycin x C2-3	45-50 Gy RTPT + bqt
Yin	310	IB2-IIIB	Paclitaxel/cisplatin x C2-3 Cisplatin/vincristine/bleomycin x C2-3	45-50 Gy RTPT + bqt

Chang TC, J Clin Oncol 2000
Benedetti-Panici P, J Clin Oncol 2002
Napolitano U, Eur J Gynaecol Oncol 2003
Choi YS, J Korean Med Sci 2006
Kornovski Y, J BUON 2006
Yamauchi N, J Gynecol Surg 2010
Yin M, Int J Gynecol Cancer 2011

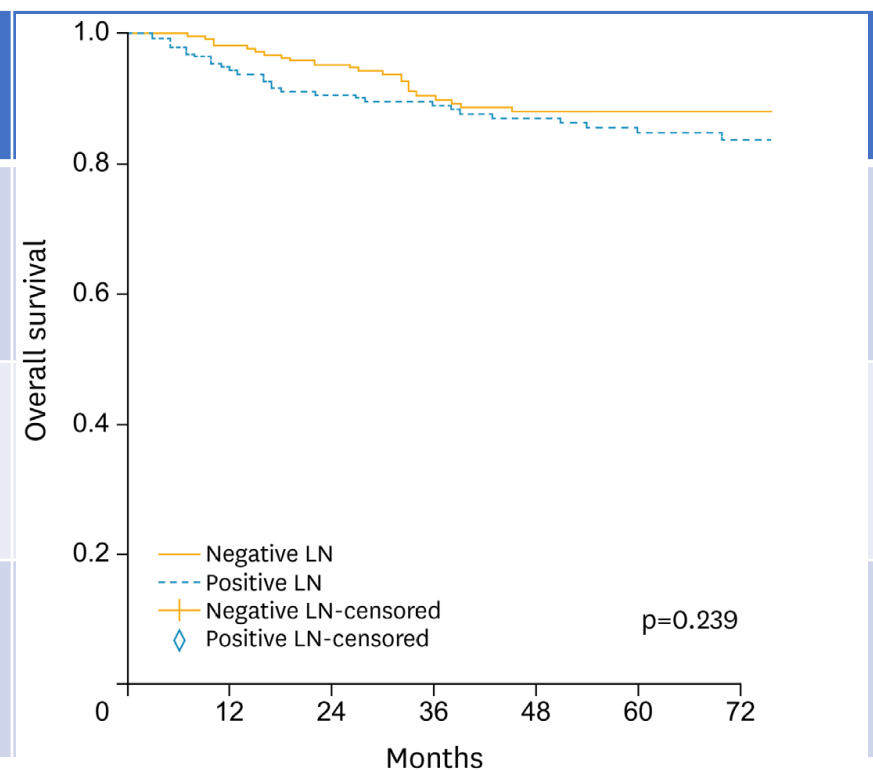
Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

Variable	Univariante		Multivariante	
	SLP (5 años)	P-valor	HR (IC 95%)	P-valor
<u>Estadios</u>		0,003	2,089 (1,215-3,589)	0,008
IB	85,5			
IIA/IIB	70,9			
<u>LND status clínico</u>		0,017	1,552 (1,057-2,278)	0,025
Negativo	77,6			
Positivo	70,9			
<u>Tratamiento</u>		0,819		
RT-CT ccrt	74,0			
NACT-S	75,6			

Lee J, J Gynecol Oncol 2016

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix

Variable	Univariante	
	Sobrevida 5 años	P-valor
<u>Estadios</u>		0,002
IB	95,7	
IIA/IIB	83,8	
<u>LND status clínico</u>		0,239
Negativo	87,8	
Positivo	84,7	
<u>Tratamiento</u>		0,184
RT-CT ccrt	84,9	
NACT-S	92,1	



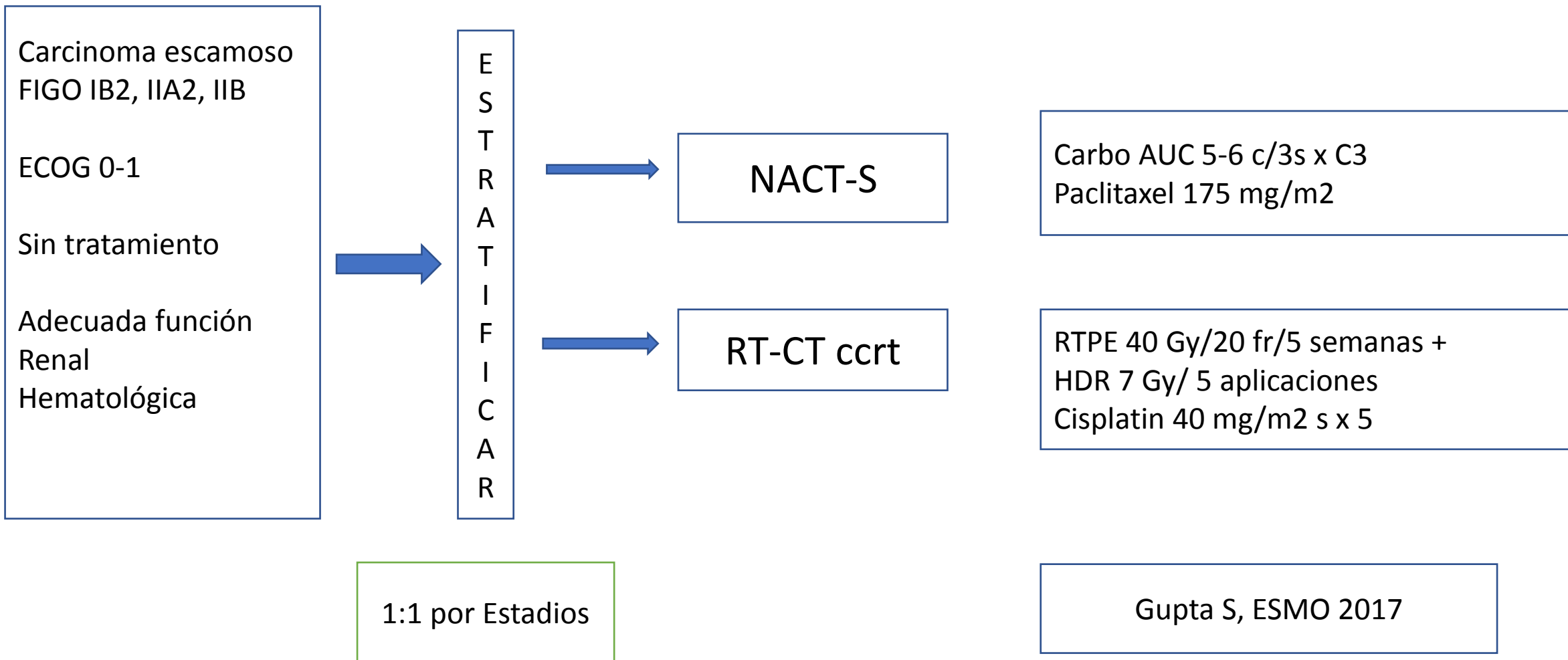
Lee J, J Gynecol Oncol 2016

Nuevos esquemas

Trabajo	Año	Esquema	p OR	c OR	SLP (5 años)	Sobrevida (5 años)
Lissoni (SNAP 02)	2009	Cis/ifosf/paclitaxel Cis/paclitaxel	43% 25%	84%		78% 71%
Mori	2010	Carbo/paclitaxel DD	–	87%	79,2%	83,1%
Salihi	2017	Carbo/paclitaxel DD	50%	89%	70%	66%

Lissoni A, Ann Oncol 2009
Mori T, Int J Gynecol Cancer 2010
Salihi R, Int J Gynecol Cancer 2017

Comparación con radioquimioterapia concurrente



Comparación con radioquimioterapia concurrente

Rama	(N)	Esquema	SLE (5 años)	HR	P-valor	Sobrevida (5 años)	HR	P-valor
NACT-S	316	Carbo AUC 5-6 c/3s x C3 Paclitaxel 175 mg/m ²	69,3%	1,38	0,038	74,8%	1,25	0,87
RT-CT ccrt	317	RTP standart Cisplatin 40 mg/m ² s x 5	76,7%			74,7%		

SLE: Sobrevida sin recaída y muertes por cáncer

Gupta S, ESMO 2017



Comparación con radioquimioterapia concurrente

TOXICIDAD (2 años)			
SITIO	NACT-S (N=316)	CT-RT (N=317)	P- valor
Recto	7 (2,2%)	11 (3,5%)	0,474
Vejiga	5 (1,6%)	11 (3,5%)	0,204
Vagina	38 (12%)	81 (25,6%)	< 0,001
Otros	17 (5,4%)	11 (3,5%)	0,334

Gupta S, ESMO 2017

Comparación con radioquimioterapia concurrente

FIGO IB2, IIA2, IIB
Reclutamiento= 686

Objetivos:

Principal:

Sobrevida a 5 años

Secundario:

Sobrevida

SLP

Toxicidad

QoL



R
A
N
D
O
M



NACT-S

Dosis Total Cisplatin 220-240 mg/m²
C/21d



RT-CT ccrt

RTPE + bqt 75 Gy
Dosis total Cisplatino 200-240 mg/m²
5-6 semanas

EORTC 55994

Kenter G, Greggi S, Landoni F, IGCS 2016

- Seguridad a corto plazo en ambas ramas aceptable
- No continuación del protocolo es alta (20-30%)
- Respuesta histológica completa/óptima en NATC = 37%
- Respuesta completa basada en imágenes en rama 2 = 49%
- Terapia adyuvante en rama 1 en pacientes que fueron a cirugía = 27%
- Datos de sobrevida a mediados de 2019

Quimioterapia neoadyuvante

Cirugía de preservación reproductiva

	N	Edad	Tamaño (cms)	Esquema	Cirugía	Respuesta NATC completa	Óptima
Maneo	21	30 (17-39)	1,5 (1-3)	TIP x 3	LPL + Cono	5 (24%)	17/21 (81%)
Plante	3	32 (26-36)	3,5 (3-4)	TIP x 3	LPL + TRV	1 (33%)	3/3 (100%)
Marchiole	7	28 (23-33)	3,7 (3,2-4,5)	TIP/TEP x 3	LPL + TRV	3 (43%)	4/7 (57%)
Lanowska	18	32 (26-41)	3,0 (2,1-5,0)	TIP/TP x 2-3	LPL + TRV	9 (50%)	14/18 (78%)
Robova	28	28 (15-34)	NR;> 2	CI c/10d x 3 AC c/10d x 3	LPL + TS	6(21%)	17/28 (61%)
Total	77						55/77 (71%)

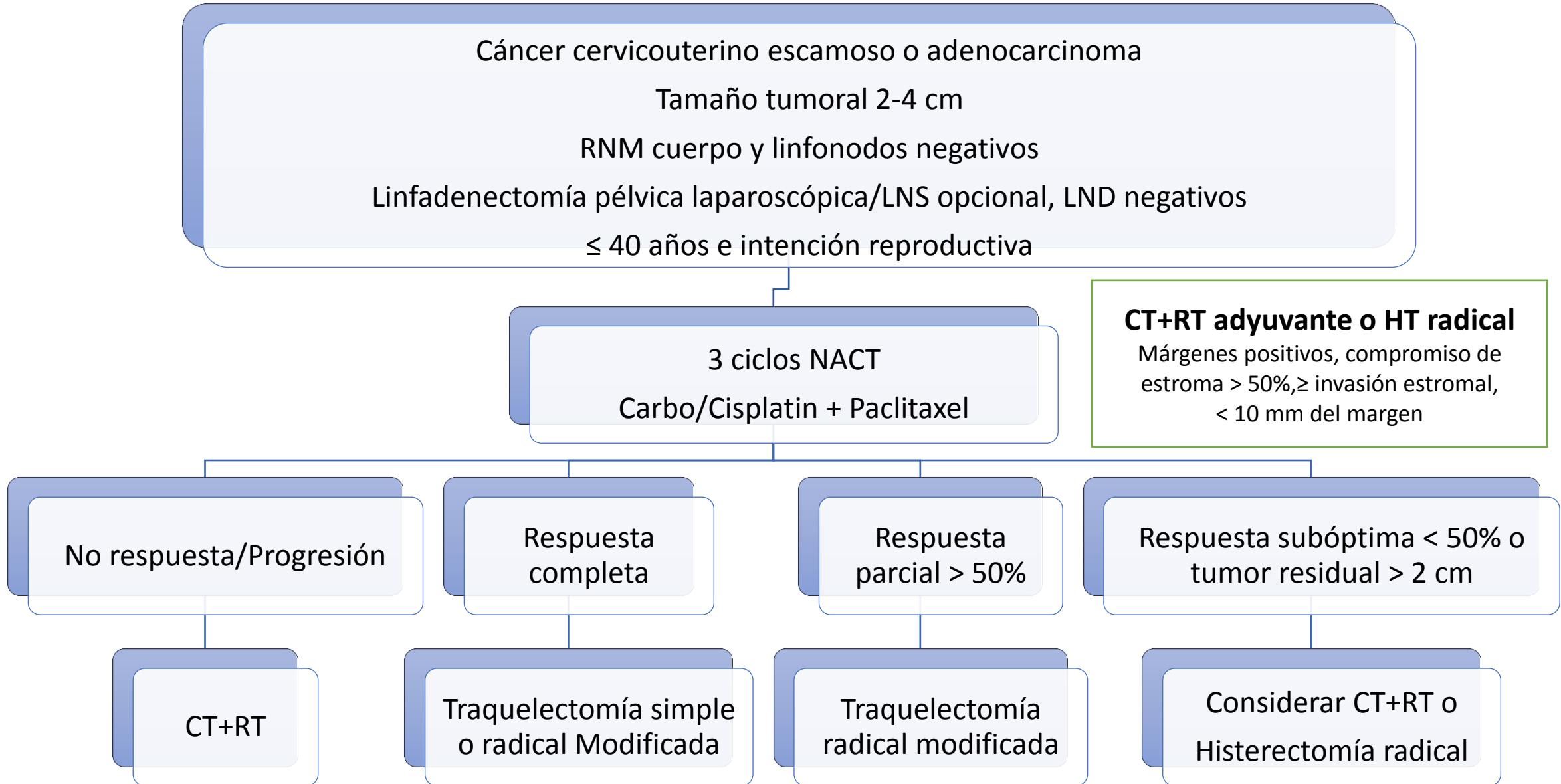
Plante M, Int J Gynecol Cancer 2015

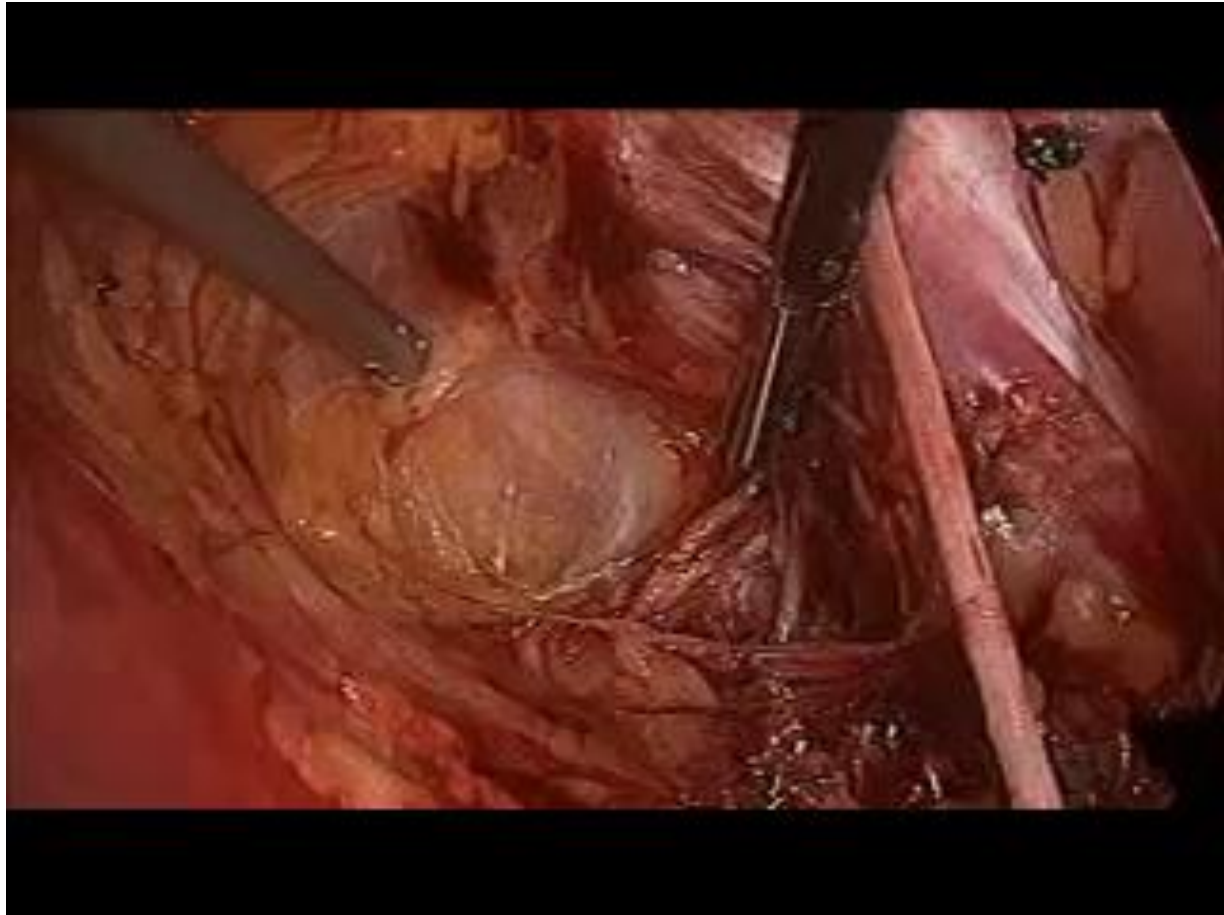
Quimioterapia neoadyuvante

Cirugía de preservación reproductiva

	LND +	HTR	RT post cirugía	Preservación Fertilidad	Recidiva	Muerte	Embarazos Concebidos	Embarazos Pronóstico
Total	5,2%	15%	2,6%	80%	7,2%	2,9%	35/28	11PT (31%) 13T (37%)

Plante M, Int J Gynecol Cancer 2015





Conclusiones

- Quimioterapia seguida de cirugía no es superior que radio-quimioterapia concurrente en cáncer de cérvix localmente avanzado.
- Quimioterapia seguida de cirugía no debe ser realizada de forma rutinaria.
- Radio-quimioterapia concurrente continua siendo el standard de tratamiento.
- Probable rol y seguridad en pacientes con tumores 2-4 cm e intención reproductiva.