

# Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con carcinoma epidermoide de cérvix estadio IB2 y IIA. Resultados preliminares de un estudio aleatorizado

Alfonso Dueñas, Aida Mota, Carlos López-Graniel, Gilberto Solorza, Aarón González, Luz María Hinojosa, Alejandra Sánchez-Navarro, Jaime de la Garza, Alejandro Mohar B

## RESUMEN

**Antecedentes.** El cáncer de cérvix es el tumor maligno más frecuente en México. Estudios fase II de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en pacientes con estadios clínicos IB2 y IIA sugieren un beneficio en cuanto a control local y supervivencia en comparación con radioterapia sola. **Objetivo.** Determinar si la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía mejora la supervivencia en comparación a radioterapia en pacientes con cáncer epidermoide de cérvix estadios IB2 y IIA. **Pacientes y métodos.** Pacientes en estadios IB2 y IIA de acuerdo a la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) fueron asignadas de manera aleatoria para recibir quimioterapia neoadyuvante con el siguiente esquema: cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> d1, vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup> d1 y bleomicina 20 mg/m<sup>2</sup> d1, d2 y d3 (PVB) en infusión intravenosa continua. Los ciclos se administraron cada 10 días por tres veces. Después de la quimioterapia, las pacientes fueron sometidas a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral. Se administró radioterapia adyuvante en caso de ganglios pélvicos positivos; afección parametrial; margen quirúrgico positivo e invasión estromal mayor de dos tercios del espesor cervical. Las pacientes del brazo de radioterapia recibieron una combinación de teleterapia y braquiterapia a una dosis de 8,500 y 5,500 cGy a los puntos A y B, respectivamente. **Resultados.** El estudio fue planeado para incluir 80 pacientes por brazo, pero se terminó de manera prematura por lo que sólo se incluyeron 20 enfermas (10 por brazo). La respuesta global a la quimioterapia fue del 90% y nueve de ellas fueron sometidas a cirugía. Nueve de las diez pacientes asignadas a radiación que completaron el tratamiento obtuvieron respuesta completa. El tratamiento fue bien tolerado en ambos grupos de mujeres. A un seguimiento máximo de 14 meses, una paciente en cada brazo ha recaído. **Conclusión.** Los re-

sultados preliminares de este estudio sugieren que la quimioterapia neoadyuvante con PVB es factible, produce alto índice de respuestas y parece disminuir la presencia de factores patológicos de alto riesgo para recurrencia.

**Palabras clave:** Quimioterapia neoadyuvante, carcinoma cervicouterino aleatorizado.

## ABSTRACT

**Background.** Cervical cancer is the most frequent malignant tumor in Mexico. Phase II studies of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in stages IB2 and IIA suggest a benefit in terms of local control and survival as compared to radiation alone. **Objective.** To determine whether the use of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery improves survival as compared to standard radiation in epidermoid stages IB2 and IIA cancer patients. **Patients and methods.** Patients with FIGO stages IB2 and IIA were randomly allocated to neoadjuvant chemotherapy as follows: Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> d1, Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> d1 and Bleomycin 20 mg/m<sup>2</sup> d1, d2 and d3 (PVB) by IV continuous infusion. The courses were administered every 10 days three times. After chemotherapy patients underwent radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissection. Adjuvant radiotherapy was administered to patients with positive pelvic lymph nodes, parametrial disease, positive surgical margins, and those with a depth of invasion greater than two-thirds of the cervical stroma. The control arm received standard pelvic radiotherapy using a combination of external beam and brachytherapy to deliver a dose of 8,500 cGy and 5,500 cGy to points A and B respectively. **Results.** The study was planned to include 80 patients in each arm but the trial was closed prematurely. A total of 20 patients was accrued (10 each arm). The response to chemotherapy was 90% and all nine patients underwent surgery whereas of nine patients who completed radiation achieved a complete response. The treatment was well tolerated in both arms. With a maximum follow-up of 14 months one patient in each arm of treatment has relapsed. **Conclusion.** The preliminary results of this study suggest that neoadjuvant PVB chemotherapy is feasible, produces a high response rate and seems to decrease the presence of high-risk factors for recurrence.

**Key words:** Neoadjuvant chemotherapy, cervix carcinoma randomized.

Departamentos de Oncología Médica, Ginecología, Radioterapia y División de Investigación Básica. Instituto Nacional de Cancerología. México.

Fecha de recepción 04/05/99. Fecha de aceptación 20/12/99.

A pesar de los esfuerzos para la detección temprana del carcinoma cervical, esta neoplasia es el tumor ginecológico más frecuente en nuestra población y constituye además la primera causa de muerte por cáncer en mujeres.<sup>1</sup> El tratamiento tradicional del cáncer cervicouterino es locorregional; sin embargo, la quimioterapia sistémica es una modalidad de uso creciente cuyo fundamento radica en el conocimiento de que la mayoría de las neoplasias aún en estadios clínicos tempranos o localizados ya han dado origen a micrometástasis. En el carcinoma de cérvix, a pesar de que muestra un patrón de diseminación locorregional, las fallas sistémicas aisladas o junto con recurrencias locorregionales constituyen un problema hasta en dos terceras partes de los pacientes que finalmente sucumben a esta enfermedad.

Hasta hace pocos años, el uso de quimioterapia en esta neoplasia se había limitado al tratamiento de las recurrencias o en casos de enfermedad diseminada a órganos distantes.<sup>2</sup> Con el advenimiento de la quimioterapia neoadyuvante en varios tumores, el carcinoma de cérvix no ha sido la excepción. El fundamento para dicha modalidad ha sido que: 1) la quimioterapia sería más efectiva teniendo irrigación vascular intacta; 2) mayor tolerancia a la quimioterapia; 3) erradicación de metástasis subclínicas y 4) mejor control con el tratamiento local.

La mayoría de los estudios de quimioterapia neoadyuvante incluyeron radiación como tratamiento locorregional definitivo; sin embargo, seis estudios aleatorizados que compararon quimioterapia neoadyuvante seguida de radiación *versus* radiación no mostraron mejoría en la supervivencia.<sup>3-8</sup> Las posibles explicaciones a estos resultados son la resistencia cruzada entre la quimioterapia y radioterapia, una repoblación acelerada de la población tumoral resistente a la quimioterapia e interferencia para completar el tratamiento definitivo con radioterapia.

Los resultados adversos obtenidos en los estudios en los que se administró radioterapia como consolidación local, posterior a la quimioterapia, llevaron a concluir que la quimioterapia seguida de radiación no parecía ser la combinación terapéutica óptima, por lo tanto se iniciaron los ensayos de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía con el objetivo de mejorar el control local al evitar la resistencia cruzada entre la radiación y la quimioterapia.

Las pacientes con estadios clínicos tempranos IB2 y IIA pueden ser tratadas con radioterapia o cirugía como tratamiento definitivo con resultados equivalentes.<sup>9</sup> La quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía también se ha ensayado en estas enfermas con el objetivo de incrementar la supervivencia. Cua-

tro estudios no aleatorizados muestran un alto índice de respuesta a la quimioterapia administrada de manera neoadyuvante. Chang y colaboradores<sup>10</sup> trataron 33 pacientes con el esquema de vincristina, cisplatino y bleomicina, obteniendo respuestas globales de 84.8% y completas de 24%. Serur y asociados<sup>11</sup> reportaron discreta elevación de la supervivencia en enfermas IB2 tratadas con quimioterapia neoadyuvante comparadas con un grupo control de pacientes tratadas con cirugía (80% *versus* 68.7%). Namkoong y su grupo<sup>12</sup> compararon 77 mujeres con estadios clínicos IB y IIA tratadas con quimioterapia contra un grupo control de 134 pacientes tratadas con cirugía en la misma institución y en el mismo periodo de tiempo. Ese estudio también muestra mejoría en la supervivencia, probablemente como consecuencia de la capacidad de la quimioterapia para aumentar la resecabilidad y disminuir la presencia de factores pronósticos de alto riesgo para recurrencia. Finalmente, otro estudio<sup>13</sup> en pacientes con tumores IB grandes tratadas con vincristina y cisplatino muestra respuestas globales del 82% y supervivencia del 74% a dos años. Con estos antecedentes, en el Instituto Nacional de Cancerología se inició un estudio aleatorizado en el que se comparó quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía frente a radioterapia pélvica estándar. Durante el desarrollo de este estudio se publicaron cinco estudios aleatorizados en los que se comparó radioterapia sola *versus* radioterapia concomitante con quimioterapia en estadios clínicos IA2 a IVA.<sup>14-18</sup> Estos estudios demostraron consistentemente la superioridad del tratamiento combinado, por lo que se decidió suspender este estudio sobre la base de que la radioterapia sola no sería el tratamiento estándar ideal. En el presente trabajo se informan los resultados preliminares de las 20 pacientes incluidas en este estudio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Este estudio aleatorizado fase II comparativo se llevó a cabo en pacientes diagnosticadas de carcinoma epidermoide de cérvix en el Instituto Nacional de Cancerología y que fueron estadificadas como IB2 y IIA de acuerdo a la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Para ser incluidas, las pacientes tenían además que cumplir los siguientes criterios: 1) No haber recibido tratamiento oncológico previo; 2) edad mayor de 18 y menor de 70 años; 3) estado funcional de 0-2 de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial

de la Salud (OMS); 4) función hematológica, hepática, renal y respiratoria normales de acuerdo a los siguientes parámetros: hemoglobina mayor de 9 g/L, cuenta leucocitaria mayor de 4,000/mm<sup>3</sup> y plaquetas por arriba de 100,000/mm<sup>3</sup>; bilirrubina total y transaminasas menores de 1.5 veces el valor normal alto; creatinina normal; ausencia de signos y síntomas respiratorios y radiografía posteroanterior de tórax normal; 6) consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología.

Se excluyeron las pacientes con histología diferente a la epidermoide; mujeres con historia de cáncer y aquellas con enfermedades sistémicas graves o metabólicas descontroladas; las enfermas con neuropatía o alteraciones psiquiátricas también fueron excluidas.

La estadificación clínica fue llevada a cabo por dos médicos del Servicio de Ginecología y en caso de discordancia se requirió la evaluación de un tercer examinador. El examen físico se realizó sin anestesia, registrándose en el expediente un dibujo de la lesión y medición de la misma. Además del interrogatorio y de la exploración física, se realizó biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y radiografía posteroanterior de tórax.

### Tratamiento

Las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y consintieron en participar en el estudio fueron asignadas al azar con base en una tabla de números aleatorios generada por computadora a uno de los siguientes tratamientos: quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía o radioterapia pélvica estándar.

**Quimioterapia:** La quimioterapia administrada fue el esquema PVB rápido el cual consiste en cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> d1, vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup> d1 y bleomicina 20 mg/m<sup>2</sup> d1, d2, d3 por tres ciclos cada 10 días. El cisplatino se administró en infusión de cuatro horas previa hidratación estándar, la vincristina en infusión de 15 minutos y la bleomicina en infusión continua por 72 horas. La profilaxis antiemética consistió en una combinación de dexametasona, metoclopramida y clorpiramina. No se contempló reducción de dosis; sin embargo, la administración de la quimioterapia se retrasó por una semana frente a neutrófilos totales menores 1,500/mm<sup>3</sup> antes de cada ciclo. Una vez completado el tratamiento con quimioterapia, las pacientes fueron sometidas a histerectomía radical tipo III con linfadenectomía pélvica y linfadenectomía pélvica bilateral. Las enfermas en el grupo de quimioterapia neoadyuvante recibieron radioterapia postoperatoria si mostraron uno o más de los siguientes hallazgos en

la pieza quirúrgica: ganglios pélvicos positivos; afectación parametrial; margen quirúrgico positivo o invasión estromal mayor de dos tercios del espesor.

**Radioterapia pélvica:** La radioterapia se administró de acuerdo a la técnica de caja (campos antero-posterior y posteroanterior y dos campos laterales) con acelerador lineal 8 MeV de energía o cobalto 60. El campo de tratamiento se extendió desde L5 de margen superior hasta la porción media del agujero obturador o el nivel inferior de la enfermedad con un margen de 3 cm y lateralmente de 1.5 a 2 cm más allá del margen lateral de la pared pélvica ósea (al menos 7 cm de línea media). Para los campos laterales, el borde anterior fue el borde anterior de la sínfisis del pubis y el posterior fue el espacio entre S2 y S3. La dosis total de radioterapia externa fue de 50 Gy administrada de lunes a viernes por cinco semanas. La braquiterapia (baja dosis) se administró en una o dos aplicaciones dentro de las siguientes dos semanas posteleterapia, usando aplicadores tipo Fletcher suit. La dosis al punto A fue de 8,500 cGy y para el punto B de 5,500 cGy. Se permitieron retardos hasta de una semana en caso de toxicidad gastrointestinal. También se permitió retrasar la radioterapia en caso de hemoglobina menor de 10 g/L hasta que la paciente fuese transfundida.

**Evaluación de la respuesta y supervivencia.** La respuesta a la quimioterapia se evaluó al completar la misma. Se consideró respuesta completa a la desaparición de toda evidencia de enfermedad y respuesta parcial a una disminución mayor del 50% del producto de los diámetros mayores perpendiculares de la lesión. Enfermedad estable cuando la respuesta fue menor que parcial, cuando no hubo cambios o cuando la lesión aumentó de tamaño pero menos de un 25%. Se definió como enfermedad progresiva con la aparición de nuevas lesiones o un incremento del tamaño de la lesión mayor del 25%. La supervivencia se consideró desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte o última visita de la paciente mientras que el periodo libre de enfermedad desde que se alcanzó respuesta completa hasta la recurrencia tumoral.

**Evaluación de la toxicidad.** La toxicidad tanto a la quimioterapia como a la radioterapia se realizó de acuerdo a los criterios de la OMS.<sup>19</sup>

**Criterios para la terminación del estudio.** En el caso de progresión clínica, las pacientes en el brazo de quimioterapia neoadyuvante fueron sometidas inmediatamente a tratamiento definitivo locorregional consistente en radioterapia concomitante con cisplatino semanal por seis semanas a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>. En este caso, el cisplatino se administró como paciente externo.

## RESULTADOS

Las características de las 20 pacientes incluidas en ambos brazos de tratamiento se muestran en el *cuadro I*. El promedio de edad en el brazo de quimioterapia fue de 38 años (28-56) *versus* 43 (29-56) en el brazo de radioterapia sola. El estado de desempeño también fue similar en ambos grupos. Ocho y dos pacientes fueron estadificadas como IB2 y IIA, respectivamente, en el grupo de quimioterapia; mientras que todas fueron IB2 en aquéllas asignadas al brazo de radioterapia.

Las diez enfermas asignadas al grupo de quimioterapia neoadyuvante completaron el tratamiento dentro de lo planeado. Este esquema, como se ha observado previamente, está prácticamente desprovisto de mielotoxicidad de tal manera que la intensidad de la quimioterapia fue del 100% ya que no hubo retraso en su administración ni reducciones de dosis. Como se

observa en el *cuadro II*, se lograron respuestas globales en nueve pacientes (90%), todas ellas parciales, mientras que una paciente tuvo progresión clínica en parametrios. Esta mujer recibió tratamiento de salvamento con radioterapia concomitante con cisplatino semanal y al término del tratamiento alcanzó respuesta clínica completa. Nueve de las 10 enfermas fueron sometidas a histerectomía radical tipo III con linfadenectomía pélvica. En todas las pacientes se obtuvieron bordes quirúrgicos libres y no se observaron complicaciones quirúrgicas. Los resultados del análisis de las piezas quirúrgicas se muestran también en el *cuadro II*. En tres de las nueve mujeres sólo se encontró tumor residual microscópico y sólo una (11%) tuvo ganglios pélvicos afectados por tumor. Con relación a la permeación vascular y linfática, el 33% (tres de nueve) de las pacientes fueron positivas y la misma proporción de enfermas mostraron una profundidad de invasión al estroma cervical mayor de dos tercios. De las nueve mujeres, tres reunieron criterios para radioterapia postoperatoria (una por ganglios e invasión al estroma y dos por invasión al estroma). Una de ellas rechazó la radioterapia, de tal manera que sólo dos recibieron radiación adyuvante.

La frecuencia y grado de toxicidad se muestra en el *cuadro III*; se observó buena tolerancia a este esquema. El efecto colateral más importante fue náusea y vómito grado 2 en casi la mitad de los ciclos, y alopecia que se observó en la totalidad de las pacientes (grado 2 en cuatro y grado 3 en las seis restantes). El resto de toxicidades, incluyendo las hematológicas, se observaron en menos del 10% de los ciclos y todas ellas grado 1.

Del grupo de enfermas asignadas al brazo de radioterapia, todas excepto una completaron el tratamiento. La razón por la que esta mujer no completó la ra-

**Cuadro I.** Características de las pacientes.

Variables	QT neoadyuvante + cirugía	Radioterapia
Pacientes (n)	10	10
Edad (promedio [rango])	38 [28-56]	43 [29-56]
Estado general (OMS)		
0	8	9
1	2	1
Estadio clínico		
IB2	8	10
IIA	2	0

Abreviaturas: QT = Quimioterapia. OMS = Organización Mundial de la Salud.

**Cuadro II.** Hallazgos patológicos de las pacientes sometidas a histerectomía radical posquimioterapia.

Paciente	Edad (en años)	Estadio clínico	Respuesta clínica	Respuesta patológica <sup>†</sup>	Ganglios pélvicos	PVL	Prof inv (mm)	Bordes quirúrgicos	Seguimiento (meses)
1	28	IIA	Parcial	25 x 15mm	0/33	Sí	13/14	Negativos	VSE 14*
2	37	IB2	Parcial	Microscópico	0/8	No	4/15	Negativos	VSE 11
3	31	IB2	Parcial	30 x 20 mm	20/24	Sí	19/20	Negativos	VCE 10*
4	38	IB2	Parcial	Microscópico	0/19	No	6/13	Negativos	VSE 9
5	53	IIA	Parcial	Microscópico	0/33	No	4/13	Negativos	VSE 9
6	33	IB2	Parcial	11 x 12 mm	0/30	No	11/16	Negativos	VSE 6
7	28	IB2	Parcial	30 x 25 mm	0/25	Sí	17/20	Negativos	VSE 5**
8	37	IB2	Parcial	15 x 12 mm	0/16	No	6/12	Negativos	VSE 4
10	39	IB2	Parcial	14 x 6 mm	0/28	No	6/11	Negativos	VSE 4

<sup>†</sup> Tamaño del tumor. \* Radioterapia postoperatoria. \*\* Criterios para radioterapia postoperatoria pero no aceptó.

Abreviaturas: PVL = Permeación vascular y linfática. Prof inv = Invasión al estroma. VSE = Viva sin enfermedad. VCE = Viva con enfermedad.

dioterapia fue la imposibilidad para colocar la sonda intrauterina, por lo que la dosis de braquiterapia fue subóptima y la paciente se llevó a histerectomía extrafacial. No se encontró tumor viable en la pieza quirúrgica. La dosis promedio administrada al punto A fue de 9,964 cGy (8,093-9,964) y al punto B de 6,352 cGy (5,879-7,054). El promedio de tiempo en que se administró la radioterapia fue de 45 días (37-60). Todas las pacientes que completaron el tratamiento alcanzaron respuesta completa a la radioterapia.

**Toxicidad por radioterapia.** La toxicidad por radioterapia se muestra en el cuadro IV. La mayoría de las toxicidades fueron grado 1 y hasta el momento no se ha observado cistitis ni proctitis tardía. Una de las enfermas cursó con tromboembolismo pulmonar durante la braquiterapia que requirió su ingreso a terapia intensiva; esta misma paciente requirió ser hospitalizada durante la teleterapia por deshidratación. Otra mujer presentó un cuadro de trombosis venosa profunda durante su seguimiento que requirió anticoagulación total.

**Supervivencia y periodo libre de enfermedad.** El seguimiento es aún muy corto, la paciente con menos seguimiento tiene un mes de haber completado el tratamiento, mientras que el máximo seguimiento posterior al término del tratamiento es de 14 meses. Una de las diez enfermas del brazo de radioterapia recurrió sistémicamente (hueso y pulmones) a los 12 meses, las nueve restantes se encuentran libres de enfermedad. Una de las mujeres en el brazo de quimioterapia neoadyuvante recurrió sistémicamente a los seis meses (enfermedad paraaórtica y supraclavicular). Ambas pacientes están recibiendo quimioterapia paliativa.

## DISCUSIÓN

El carcinoma de cérvix, al igual que todos los tumores, muestra una relación inversa entre el estadio clínico y el pronóstico, de allí la utilidad demostrada de la clasificación clínica de la FIGO. Este mismo principio llevó a reclasificar los tumores IB en las categorías IB1 y IB2 de acuerdo al tamaño tumoral ya que el pronóstico difiere importantemente entre estas pacientes. Así, las enfermas con tumores mayores de 4 cm (IB2) y aquéllas con tumores estadificados como IIA tratadas con modalidades locales llegan a tener supervivencias a cinco años tan bajas como de un 60%.<sup>20,21</sup>

El tratamiento convencional de las pacientes con carcinoma de cérvix en estadios clínicos tempranos tradicionalmente ha sido con radioterapia y o cirugía. Sin embargo, la equivalencia terapéutica de esas maniobras sólo hasta hace poco fue metodológicamente confirmada por Landoni.<sup>9</sup> Varios estudios retrospectivos han evidenciado que hasta un 58% de las pacien-

**Cuadro III.** Toxicidad por quimioterapia. (Porcentaje del total de ciclos). Criterios de la Organización Mundial de la Salud.

Toxicidad	Grado			
	1	2	3	4
Náusea/vómito	36	46	10	0
Diarrea	6	0	0	0
Alergia	3	0	0	0
Alopecia*	0	4	6	0
Neuropatía	3	0	0	0
Pulmonar	6	0	0	0
Proteinuria	3	0	0	0
Cutánea	3	0	0	0
Hemoglobina	6	0	0	0
Leucocitos	3	0	0	0
Granulocitos	3	0	0	0

\*Total de pacientes con alopecia.

**Cuadro IV.** Toxicidad por radioterapia (por paciente). Criterios de la Organización Mundial de la Salud.

Toxicidad	Grado				
	0	1	2	3	4
Hemoglobina	9	1	0	0	0
Leucocitos	9	1	0	0	0
Plaquetas	10	0	0	0	0
Náusea/vómito	8	2	0	0	0
Diarrea	6	3	1	0	0
Disuria	6	4	0	0	0
Cutánea	8	2	0	0	0
Infección	7	3	0	0	0
Constipación	9	1	0	0	0
Mucositis	5	5	0	0	0

tes con estadios IB2 y IIA que recaen presentan enfermedad sistémica, ya sea aislada o en adición a la pélvica; el 42% tienen recurrencia pélvica solamente y el 28% sistémica como único sitio. Desde hace más de una década, estos resultados han despertado el interés por investigar el papel de la quimioterapia en un intento de mejorar la supervivencia.

Con base en los resultados prometedores de estudios fase II de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía,<sup>10-13</sup> en 1998 se inició un estudio aleatorizado en el Instituto Nacional de Cancerología para comparar la modalidad de quimioterapia seguida de cirugía *versus* radioterapia como única modalidad. Los resultados preliminares del presente estudio demuestran que la quimioterapia de inducción es una

modalidad terapéutica factible, poco tóxica y que induce respuestas en la mayoría de las pacientes.

En este estudio se utilizó el esquema PVB *rápido* que ha sido previamente utilizado por otros investigadores<sup>10-12</sup> y que confirma que es una combinación altamente tolerada con un perfil de toxicidad prácticamente limitado a náusea y vómito, sin efectos mielosupresores. Además, a pesar del uso de dosis altas de bleomicina no se ha observado hasta el momento toxicidad pulmonar, aunque habrá que valorar durante el seguimiento la presencia de estas complicaciones. Otro de los potenciales beneficios de esta combinación es que su administración se realiza en un periodo muy corto de tiempo, lo que hace poco probable la progresión tumoral. En el presente estudio, una de las pacientes progresó clínicamente y fue tratada con radioterapia concomitante con cisplatino semanal, estando sin evidencia clínica de enfermedad en la actualidad.

Aunque por definición, las pacientes en estadios IB2 y IIA son operables, hasta el 22% de estas enfermas muestran bordes quirúrgicos de resección afectados por tumor.<sup>9</sup> En este estudio, la quimioterapia neoadyuvante logró márgenes de resección libres en todas las mujeres sometidas a histerectomía. Una de las ventajas potenciales de la quimioterapia de inducción es la capacidad de la misma para reducir los factores pronósticos de recaída, principalmente la presencia de ganglios pélvicos infiltrados por tumor. Como se observa en el *cuadro II*, sólo una de las nueve pacientes operadas (16%) mostró positividad de los ganglios pélvicos; esto se compara de manera muy favorable a lo observado en estudios de cirugía sola, en estos casos, la positividad varía entre el 31 al 80%.<sup>22-26</sup> El porcentaje de positividad observado es similar al 15% reportado en 10 estudios de quimioterapia neoadyuvante.<sup>27</sup> Otros factores patológicos que constantemente han demostrado su valor pronóstico negativo para recurrencia y supervivencia son la presencia de permeación vascular y linfática, enfermedad parametrial microscópica, y la profundidad de invasión al estroma.<sup>28</sup> La presencia de uno o más de estos factores tradicionalmente se ha usado como indicación para administrar radioterapia adyuvante. Como se observa en el *cuadro II*, sólo en tres de las enfermas (33%) se indicó radioterapia postoperatoria, lo cual se compara favorablemente a otros estudios de cirugía sin quimioterapia neoadyuvante en donde hasta un 84% de las pacientes han requerido radioterapia postoperatoria.<sup>9</sup>

Todas las mujeres asignadas al tratamiento con radioterapia sola completaron el tratamiento y, en general, la radioterapia fue bien tolerada. Sólo dos de las enfermas cursaron con un evento adverso serio (tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa

profunda). Al momento del análisis, no se ha evidenciado la presencia de proctitis o cistitis tardía en este grupo de pacientes. En una de ellas no se pudo completar la radioterapia debido a dificultad técnica para llevar a cabo la braquiterapia y la paciente fue sometida a histerectomía complementaria sin encontrar tumor viable en la pieza quirúrgica.

El seguimiento de las pacientes es corto. La mediana de seguimiento al momento de este reporte es de siete meses.<sup>1-14</sup> Todas las enfermas en ambos brazos han concluido el tratamiento y en el análisis de intención de tratamiento, nueve de las diez mujeres de cada brazo se encuentran sin evidencia de enfermedad, siendo en ambos casos la recurrencia sistémica. Estos resultados son preliminares, por lo que es necesario un seguimiento mayor para evaluar mejor el posible beneficio de esta modalidad terapéutica. Aun así, el reducido número de pacientes incluidas hace poco probable el encontrar diferencia estadísticamente significativa entre estas modalidades.

En conclusión, a diferencia de los estudios de quimioterapia neoadyuvante seguido de radioterapia en los que no se ha demostrado un beneficio del uso de quimioterapia, cuatro estudios fase II<sup>10-13</sup> y un estudio aleatorizado<sup>29</sup> sugieren que la quimioterapia de inducción seguido de cirugía es superior al tratamiento con radioterapia sola. Sin embargo, el estudio aleatorizado que muestra mejor supervivencia en el brazo de quimioterapia/cirugía<sup>29</sup> ha sido criticado por el porcentaje bajo de supervivencia a cinco años mostrado por las pacientes en el brazo de radioterapia sola (69%), sugiriendo que la diferencia observada puede ser debido a una radioterapia subóptima. Este mismo argumento se ha sugerido para explicar la superioridad de la modalidad neoadyuvante y cirugía observada en pacientes en estadios clínicos IB y IIB de acuerdo a lo reportado por Panicci y colaboradores.<sup>30</sup>

Los estudios anteriores y el presente deben ser analizados también con relación a un estudio recientemente publicado que muestra la superioridad del tratamiento de radioterapia concomitante con quimioterapia comparado a radioterapia sola en pacientes con estadios clínicos IB2.<sup>16</sup> Aunque estrictamente no comparables, la supervivencia alcanzada en los estudios de quimioterapia de inducción y cirugía parece ser similar a la obtenida en el estudio de quimiorradioterapia concomitante, por lo que es necesario comparar en estudios prospectivos fase III la quimioterapia de inducción y cirugía *versus* radioterapia/quimioterapia concomitantes, ya que la radioterapia sola no sería más el tratamiento óptimo en el carcinoma cervicouterino. Es importante también mencionar que los estudios de quimioterapia neoadyuvante y cirugía se han llevado a

cabo utilizando esquemas de quimioterapia que podrían ser catalogados como de primera generación (cisplatino, vincristina, bleomicina, metotrexato, etcétera). Por ello es importante incorporar combinaciones con drogas nuevas y altamente activas como gemcitabina, taxanes, navelbine e irinotecán para definir mejor el papel de la quimioterapia neoadyuvante en este tumor tan frecuente en nuestro medio.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Lemery de México, S.A de C.V. por la donación de los medicamentos cisplatino, bleomicina y vincristina para la realización de este estudio.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macías T, De la Garza JG. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Publica Mex* 1997; 39: 253-258.
- Omura GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *Monogr NCI* 1996; 21: 123-126.
- Chauvergne J, Rohart J, Heron JF et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy vs. radiotherapy in stage IIB, III carcinoma of the cervix: A cooperative study of the French Oncology Centers. *Procc ASCO* 1988; 7: 136.
- Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy vs. radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Oncol* 1992; 2: 244-251.
- Cardenas J, Olguin A, Figueroa F, Becerra F, Huizar RM. Randomized neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma Stage IIB. PEC+RT versus RT. *Procc ASCO* 1991; 10: 620.
- Souhami L, Gil RA, Allan SE et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiotherapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9: 970-977.
- Tattersall MNH, Lorvidhaya V, Vootiprux et al. A randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 444-451.
- Kumar L, Kaushal R, Nandy M et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 307-315.
- Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P et al. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-540.
- Chang HC, Lai CH, Chou PC et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, vincristine, and bleomycin and radical surgery in early-stage bulky cervical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30: 281-285.
- Serur E, Mathews RP, Gates J, Levine P, Maiman M, Remy JC. Neoadjuvant chemotherapy in stage IB2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 348-356.
- Namkoong SE, Park JS, Kim JW et al. Comparative study of the patients with locally advanced stages I and II cervical cancer treated by radical surgery with and without perioperative adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 136-142.
- Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD, Williams L, Creasman WT. Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 412-416.
- Peters WA III, Liu PY, Barrett R et al. Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Procc Soc Gynecol Oncol* 1999; 28.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *New Engl J Med* 1999; 340: 1137-1143.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *New Engl J Med* 1999; 340: 1154-1161.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based chemoradiation improves progression-free survival in advanced cervical cancer: results of a randomized Gynecologic Oncology Group study. *New Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-1348.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
- Hoskins W. Prognostic factors for risk of recurrence in stage Ib and IIa cervical cancer. In: Burghardt E, Monaghan JM (eds). *Clinical obstetrics and gynecology*. London: Bailliere-Tindall, 1989: 817.
- Fuller A, Elliot N, Kosloff C et al. Determinants increased risk of recurrence in patients undergoing radical surgery for stage Ib and IIa carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 32: 146-151.
- Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 507-510.
- Van Nagel JR Jr, Donaldson ES, Parker JC, van Dyke AH, Wood EG. The prognostic significance of cell type and lesion size in patients with cervical cancer treated by radical surgery. *Gynecol Oncol* 1977; 5: 141-151.
- Chung CK, Nahhas WA, Striker JA, Curry SL, Abt AB, Mortel R. Analysis of factors contributing to treatment failures in stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 550-556.
- Fuller AF Jr, Elliott N, Kosloff C, Lewis JL Jr. Lymph node metastases from carcinoma of the cervix, stage IB and IIA: implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol* 1982; 13: 165-174.
- Inoue T. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension and cell types. A study of 628 cases with stage IB, IIA and IIB cervical carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 3035-3042.
- Eddy GL. Neoadjuvant chemotherapy before surgery in cervical cancer. *Monogr NCI* 1996; 21: 93-96.
- Thomas GM. Adjuvant therapy after primary surgery for stage I-IIA carcinoma of the cervix. *Monogr NCI* 1996; 21: 77-83.
- Sardi J, Giaroli A, Sananes C et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: The final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 61-69.
- Benedetti-Panici P, Landoni F, Greggi S et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery vs. exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer. Results from the Italian Multicenter Randomized Trial. *Procc ASCO* 1999; 18: 357a.

Dirección para correspondencia:

**Dr. Alfonso Dueñas González**  
 Instituto Nacional de Cancerología  
 División de Investigación Básica  
 San Fernando núm. 22,  
 Tlalpan 14000 México, D.F.  
 E-mail: alduenas@df1.telmex.net.mx