

# Papel de la quimioterapia en el tratamiento del carcinoma cervicouterino

Luz María Hinojosa García,\* Alfonso Dueñas González\*\*

## RESUMEN

El carcinoma cervicouterino es la neoplasia más frecuente en México. Pese a los esfuerzos de detección temprana en nuestro país, la tasa de mortalidad permanece sin modificaciones importantes. La radioterapia y cirugía son las modalidades terapéuticas primarias; sin embargo, la quimioterapia cada vez está siendo más utilizada. En la enfermedad metastásica o recurrente, el cisplatino continua siendo la droga más efectiva; sin embargo, los resultados del tratamiento con quimioterapia no han podido mejorarse y la mediana de supervivencia permanece sin cambios. Por lo tanto, es necesario seguir ensayando nuevas combinaciones y nuevas drogas. La quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia secuencial en estadios clínicos tempranos de alto riesgo no ha mostrado ser útil. En estadios localmente avanzados (IIB a IVA) la quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia no es mejor que la radioterapia sola, mientras que la neoadyuvancia seguida de cirugía es una modalidad muy prometedora tanto en tumores tempranos (IB2 a IIA) como localmente avanzados. Estudios recientes de quimio-radioterapia concomitante tanto de manera adyuvante o como tratamiento definitivo demuestran la superioridad de este tratamiento al compararlo con radioterapia estándar. En conclusión, a pesar de que el uso de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante en el carcinoma cervicouterino sigue siendo experimental, parece ser una modalidad prometedora. El tratamiento óptimo de estas pacientes aún está por definirse, por lo tanto debe alentarse la participación de las enfermas en estudios clínicos que evalúen las diversas modalidades terapéuticas. Para las pacientes que por algún motivo se traten fuera de protocolos clínicos y requieran radioterapia, los estudios sugieren que deben recibir quimioterapia concomitante con la radioterapia.

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

## CONCEPTOS GENERALES DEL CARCINOMA CERVICOUTERINO

El cáncer cervicouterino es una de las principales causas de muerte por cáncer en los países en vías de

## ABSTRACT

*Cervix carcinoma is the most frequent malignant neoplasm in Mexico. Despite the efforts for early detection in our country, the mortality by this tumor remains unchanged. Radiation and surgery are the primary therapeutic modalities however, chemotherapy has been increasingly used. Cisplatin as a single agent is the standard treatment for metastatic or recurrent disease but the therapeutic results are unsatisfactory, therefore it is necessary to testing new drugs or combinations to improve the prognosis of these patients. Adjuvant chemotherapy with or without sequential radiation in high-risk early stage patients has failed to improve survival. In patients with locally advanced disease (IIB-IVA) neoadjuvant chemotherapy followed by radiation is not better than radiation alone, however, the results are very encouraging when neoadjuvant chemotherapy is followed by surgery in both early (IB2-IIA) and locally advanced disease. Recent results of radiation concomitant with chemotherapy either as adjuvant or definitive treatment demonstrate the superiority of the combination as compared to radiation alone. In conclusion, the use of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for cervical carcinoma patients remains experimental and the optimal treatment of these patients is not yet defined, therefore, the participation of patients in clinical trials evaluating different therapeutic strategies should be encouraged. For patients who are not candidates for clinical trials and require radiotherapy it is reasonable to offer them chemotherapy concomitant with radiation.*

**Key words:** Chemotherapy, cervix carcinoma.

desarrollo. En México, esta enfermedad es responsable de aproximadamente 25% de las muertes por cáncer en mujeres.<sup>1</sup>

Como todos las neoplasias malignas, el carcinoma de cérvix resulta como consecuencia de una serie de alteraciones genéticas en genes que regulan la proliferación celular y apoptosis. El virus del papiloma humano es probablemente el factor más importante en su etiopatogenia. El ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus se encuentra integrado en las lesiones invasoras en más del 90% de los casos y sus oncoproteínas inactivan los genes celulares supresores

\* Departamento de Ginecología. Instituto Nacional de Cancerología (INCan). México.

\*\* División de Investigación Básica y Departamento de Oncología Médica. INCan.

Fecha de recepción 04/10/99. Fecha de aceptación 29/12/99.

p53 y retinoblastoma.<sup>2</sup> Debido a su larga fase preclínica, el cáncer de cérvix es una neoplasia ideal para detectarse en etapas preinvasoras. Esto se ha demostrado en algunos países con programas de detección oportuna eficaces, al lograrse reducir de forma importante las cifras de mortalidad.<sup>3</sup>

El carcinoma cervical sigue un patrón de progresión relativamente ordenado. Se caracteriza principalmente por diseminación locorregional a los órganos pélvicos y ganglios linfáticos regionales y posteriormente a órganos a distancia. La elección del tratamiento depende de factores como el estadio clínico, el tamaño tumoral, presencia de ganglios pélvicos infiltrados por tumor, la histología, condiciones mórbidas y la preferencia de la paciente.

En general, los carcinomas microinvasivos (estadio IA1) se tratan con cirugía, con lo cual se curan prácticamente la totalidad de los casos. Los tumores en estadios clínicos tempranos (IA2 a IB1) se tratan habitualmente mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica, lo que produce porcentajes de curación superiores al 90%.<sup>4</sup> Las pacientes con tumores en estadios clínicos tempranos, pero con mayor volumen o extensión tumoral como son los estadios clínicos IB2 y IIA (tumor limitado al cérvix mayor de 4 cm y tumor con extensión al tercio superior de vagina respectivamente) son tratadas mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica o radioterapia radical con resultados equivalentes.<sup>5</sup> Sin embargo, la supervivencia a cinco años de estas pacientes puede ser tan baja como de un 60%, oscilando entre 60 y 90%. El tratamiento convencional de las pacientes con enfermedad avanzada (IIB a IVA), que desafortunadamente son las observadas con mayor frecuencia en nuestro país, de manera tradicional ha consistido en radioterapia como modalidad única, siendo el pronóstico de estas pacientes mucho menos alentador, lográndose porcentajes de supervivencia a cinco años de 70 a 15%.<sup>4</sup> Para las enfermas que se presentan con enfermedad metastásica a distancia (IVB) o aquellas con recurrencia o persistencia de la enfermedad, la mediana de supervivencia es de aproximadamente de ocho meses.

## QUIMIOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE CÉRVIX

La quimioterapia tiene una utilidad demostrada en un importante número de neoplasias, administrada en sus diversas modalidades: adyuvante, neoadyuvante, paliativa o concomitante con radioterapia.

El conocimiento generado sobre la biología tumoral de que la mayoría de las neoplasias aun en esta-

dios clínicos tempranos o localizados ya han dado origen a micrometástasis, es el fundamento principal del uso de una terapia sistémica como es la quimioterapia. A pesar de que el carcinoma de cérvix muestra un patrón de progresión relativamente ordenado, las fallas sistémicas aisladas o junto con recurrencias locorregionales constituyen un problema hasta en dos terceras partes de las pacientes. La quimioterapia en el carcinoma cervicouterino se ha ensayado desde hace varios años en sus diversas modalidades; sin embargo, su papel y su utilidad potencial aún se encuentra en estudio.

### QUIMIOTERAPIA EN ENFERMEDAD IVB, PERSISTENTE O RECURRENTE

El papel de la quimioterapia en el carcinoma de cérvix ha sido tradicionalmente limitado al tratamiento de las recurrencias o estadios clínicos IVB, dando, como podría esperarse, resultados muy limitados. El agente más activo, el cisplatino, produce respuestas hasta en un 31% de los casos.<sup>6</sup> La pobre eficacia de la quimioterapia en estos casos no es sorprendente ya que las pacientes han sido tratadas previamente con radioterapia, cirugía o ambas modalidades, lo cual limita que se logren concentraciones adecuadas de las drogas en las células tumorales. Además, la resistencia tumoral aumenta en relación directa al estado de progresión del tumor, siendo esperado que el tumor adquiera alteraciones genéticas adicionales a medida que progresá, y esto, directa o indirectamente, proporciona protección del efecto citotóxico o citostático de los tratamientos empleados. Un factor adicional que con frecuencia interfiere con el uso de quimioterapia es la pobre reserva de la médula ósea a consecuencia de la radioterapia pélvica previa.

Existe un gran número de ensayos fase II de quimioterapia en pacientes con cáncer cervical avanzado o recurrente,<sup>7</sup> así como pocos estudios aleatorizados que comparan agente único —cisplatino— versus agentes en combinación. Sin embargo, no se ha comparado, en estudios aleatorizados, el impacto de la quimioterapia sobre la supervivencia o calidad de vida en relación con el mejor esquema de cuidados paliativos.

El porcentaje de respuestas logradas varía dependiendo si el estudio es de droga única o una combinación de ellas. Las drogas que como agente único muestran mayor índice de respuestas objetivas son el cisplatino a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas (25 a 31%), ifosfamida (16 a 40%) y epirubicina (19 a 45%); sin embargo, los estudios son difíciles de interpretar por la heterogeneidad de los pacientes trata-

dos y por los amplios intervalos de confianza observados.<sup>7</sup> Una observación adicional es que invariablemente, las pacientes seleccionadas para estos estudios de quimioterapia son aquéllas con mejor estado general y con función renal adecuada, por lo que tales hallazgos son difícilmente generalizables a la población no seleccionada.

En relación a los estudios de quimioterapia en combinación, en la mayoría de los casos, el porcentaje de respuestas obtenidas es mayor que el observado en los estudios con agente único. Sin embargo, a pesar de las respuestas, los pocos estudios aleatorizados de agente único *versus* combinación de agentes, no han demostrado aumento en la supervivencia. Un ejemplo de lo anterior es el reporte de un estudio con 438 pacientes realizado por el Grupo de Ginecología Oncológica<sup>8</sup> en el que se comparó cisplatino como agente único a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas *versus* cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>) e ifosfamida (5 g/m<sup>2</sup> cada tres semanas) *versus* cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>) y mitolactol (180 mg/m<sup>2</sup> diario por cinco días). No se observó diferencia en la supervivencia (mediana de 8.3 *versus* 8 meses) aunque el porcentaje de respuestas fue mayor para la combinación de cisplatino e ifosfamida, que para el platino solo (31% *versus* 18%). Un esquema de poliquimioterapia que ha mostrado resultados alentadores es M-VAC (respuestas globales del 78% y mediana de supervivencia de 13.8 meses); sin embargo, este esquema es particularmente tóxico, sobre todo para esta población de pacientes y los resultados no pueden generalizarse debido a la necesaria selección de los pacientes incluidos en este estudio.<sup>9</sup> Otros esquemas de quimioterapia basados en cisplatino en combinación con agentes nuevos como gemcitabina, vinorelbina, irinotecan y taxanos podrían ser más activos. En particular, la combinación de cisplatino y gemcitabina en un estudio pequeño ha demostrado respuestas de un 44% con muy baja toxicidad.<sup>10</sup>

A pesar del ímpetu observado sobre el uso de terapias biológicas en diversas neoplasias, los estudios en cáncer de cérvix avanzado o recurrente con estas modalidades son muy limitados. La combinación de ácido 13-cis-retinoico junto con interferón alfa produjo 50% de respuestas en un estudio pequeño; sin embargo, tales hallazgos no han podido reproducirse en ensayos subsecuentes.<sup>11</sup> Un ensayo de TNP 470, un agente antiangiogénico, ha mostrado respuestas lo que sugiere la potencial utilidad de las terapias biológicas en estas pacientes.<sup>12</sup>

A pesar de que en general son desalentadores los resultados con los esquemas de quimioterapia actualmente disponibles, la observación de respuestas

globales significativas, y en algunos casos espectaculares, debe fortalecer la investigación de nuevas drogas y la identificación de pacientes que podrían beneficiarse con la utilización de las mismas. El uso de quimioterapia fuera de protocolos de investigación no debe alejarse; sin embargo, parece razonable ofrecer a las pacientes no elegibles para ensayos clínicos, el beneficio potencial de la quimioterapia.

### ESTADIOS CLÍNICOS TEMPRANOS (IB2 A IIA)

Las pacientes en estadios clínicos tempranos, pero de mayor extensión tumoral como son los estadios clínicos IB2 y IIA (tumor limitado al cérvix mayor de 4 cm y tumor con extensión al tercio superior de vagina, respectivamente) son tratadas mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica o radioterapia radical con resultados equivalentes.<sup>5</sup> Sin embargo, la supervivencia a cinco años de estas pacientes puede ser tan baja como un 60% oscilando entre 60 y 90%. Esto ha llevado a que, en un intento por mejorar el pronóstico de estas pacientes, se esté evaluando el papel de la quimioterapia en estos tumores.

### Quimioterapia neoadyuvante

Existen cuatro estudios no aleatorizados que demuestran un alto índice de respuesta a la quimioterapia administrada de manera neoadyuvante en pacientes con cáncer cervical en estadios clínicos tempranos. En un estudio<sup>13</sup> Chang y colaboradores trataron 33 pacientes con el esquema de vincristina, cisplatino y bleomicina, obteniendo respuestas globales de 84.8% de las cuales el 24.4% fueron completas. Serur y asociados<sup>14</sup> no sólo reportaron discreta elevación de la supervivencia en el grupo de pacientes con cáncer cervical en estadio clínico IB2, tratadas con quimioterapia neoadyuvante comparadas con un grupo control de pacientes tratadas con cirugía (80% *vs* 68.7%) ( $p = 0.0162$ ), sino también la disminución de los factores patológicos de alto riesgo (incidencia de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos, invasión del espacio vascular y linfático, metástasis microscópicas a los parametrios, profundidad de invasión estromal mayor o igual al 75%) en las piezas quirúrgicas del grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante.

Namkoong y su grupo<sup>15</sup> compararon 77 pacientes con estadios clínicos IB y IIA tratados inicialmente con quimioterapia, contra un grupo control de 134 pacientes tratados con cirugía en la misma institución y

en el mismo periodo de tiempo demostrándose, sin ser un estudio aleatorizado, mejoría en la supervivencia, probablemente como consecuencia de la capacidad de la quimioterapia para reducir el tamaño tumoral (resecabilidad) y los factores pronósticos de alto riesgo para recurrencia. Finalmente, otro estudio<sup>16</sup> en pacientes con tumores IB grandes utilizando vincristina y cisplatino demostró respuestas globales del 82% siendo la supervivencia a dos años del 74%.

Recientemente se han reportado dos estudios aleatorizados llevados a cabo en pacientes con estadios clínicos tempranos (*Cuadro I*). En el estudio de Sardi y colaboradores<sup>17</sup> se muestra que el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con el esquema VBP rápido (vincristina 1 mg/m<sup>2</sup> día 1, bleomicina 25 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> día 1) administrado cada 10 días por tres ocasiones, seguido de hysterectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral y radioterapia administrada a pacientes con tumores IB es capaz de aumentar la supervivencia, en el subgrupo con tumores mayores de 4 cm (IB2) al compararlo con un grupo tratado de la misma forma, pero sin quimioterapia neoadyuvante (80 *versus* 61%).

En un estudio aleatorizado aún no publicado del Instituto Europeo de Oncología, 280 pacientes con estadios clínicos IB2 a IVA fueron aleatorizadas a recibir quimioterapia y cirugía *versus* radioterapia estándar. Los resultados preliminares muestran una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia para las pacientes en estadios clínicos tempranos asignadas al brazo de quimioterapia neoadyuvante.

Recientemente fue publicado en forma de resumen un estudio por Chang y colaboradores<sup>18</sup> que incluyó 100 pacientes con estadios IB2 y IIA con un esquema similar al utilizado por Sardi y colaboradores (PVB) seguido de cirugía *versus* radioterapia estándar. Con una mediana de seguimiento de 24.3 meses la supervivencia fue similar (77 *versus* 76%). Este resultado puede ser debido a que el estudio no tenga la fuerza estadística suficiente para demostrar diferen-

cias, además la aleatorización fue desigual y el seguimiento es aún muy corto.

Llos cuatro estudios no aleatorizados y los tres aleatorizados sugieren que esta modalidad terapéutica es superior al tratamiento convencional con radioterapia. Es probable que los resultados obtenidos en los estudios anteriormente referidos se deban en parte a la efectividad del esquema VBP rápido. Las respuestas globales con este programa de quimioterapia son del 83.6%, el corto intervalo de tiempo entre la aplicación de cada ciclo (10 días) hace factible el mantenimiento de la respuesta cuando existe, con poca probabilidad de progresión de la enfermedad. En 23 días finaliza el tratamiento y las pacientes pueden ser llevadas a cirugía dentro de las siguientes dos semanas. Otra característica de este esquema de quimioterapia es la baja toxicidad, reportándose sólo en pocos casos toxicidades grados 3 y 4.

En nuestra experiencia,<sup>19</sup> de 10 pacientes tratadas con este esquema obtuvimos respuestas globales en el 90% de las cuales las 9 fueron llevadas a cirugía y sólo se observaron ganglios pélvicos positivos en una de ellas. En conclusión el uso de quimioterapia neoadyuvante en estos estadios clínicos permanece experimental ya que los resultados de los estudios no permiten establecer esta modalidad como tratamiento estándar. Sin embargo, los resultados son prometedores por lo que deben continuarse los estudios comparando estas modalidades empleando nuevos esquemas y dosis de quimioterapia.

### Quimioterapia adyuvante

El pronóstico de las pacientes con estadios clínicos tempranos con factores de riesgo para recurrencia es pobre, por lo que se recomienda el uso de radioterapia adyuvante. A pesar de que se ha observado reducción en el riesgo de recaída y aumento en el periodo libre de enfermedad con esta modalidad, no se ha demostrado aumento de la supervivencia.<sup>20,21</sup> Esto ha llevado a explorar el uso de quimioterapia adyuvante,

**Cuadro I.** Estudios fase III de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía en estadios clínicos tempranos.

| Autor | Brazos de tratamiento   | Número de ciclos | Número de pacientes | Supervivencia      | p      |
|-------|---|------------------|---------------------|--------------------|--------|
| Sardi | CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> , VCR 1 mg/m <sup>2</sup><br>Ble 75 mg/m <sup>2</sup> + cirugía vs radioterapia | 3                | 61 vs 56            | 80 vs 61 <b>7a</b> | < 0.01 |
| Chang | CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> , VCR 1 mg/m <sup>2</sup><br>Ble 75 mg/m <sup>2</sup> + cirugía vs radioterapia | 3                | 58 vs 42            | 77 vs 76 <b>6a</b> | NS     |

Abreviaturas: CDDP = Cisplatino. VCR = Vincristina. Ble = Bleomicina. a = Años.

**Cuadro II.** Estudios fase III de quimioterapia adyuvante en estadios clínicos tempranos y factores de alto riesgo.

| Autor      | Tratamiento  | Etapa clínica | Número de pacientes | Supervivencia               | p      |
|------------|--|---------------|---------------------|-----------------------------|--------|
| Curtin     | 2 ciclos CDDP 75mg/m <sup>2</sup> , Bleo 80 mg/m <sup>2</sup> , + RT + 2 ciclos CDDP 75mg/m <sup>2</sup> vs QT | IB, IIA       | 45 vs 44            | 74 vs 62 <b>3a</b>          | NS     |
| Tattersall | 2 ciclos CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> , VLB 4 mg/m <sup>2</sup> , Bleo 30 mg + RT vs RT                           | IB, IIA       | 34 vs 37            | 54 vs 64 <b>5a</b>          | NS     |
| Lahousen   | 6 ciclos Carbop 400 mg/m <sup>2</sup> Bleo 30 mg vs RT vs No TX  | IB - IIB      | 28 vs 24<br>vs 24   | 86 vs 80 <b>5a</b><br>vs 81 | NS     |
| Peters     | 4 ciclos CDDP 70 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 4 g/m <sup>2</sup> + RT concomitante vs RT                           | IA2- III      | 127 vs 116          | 87 vs 77 <b>3a</b>          | > 0.05 |

Abreviaturas: Bleo = Bleomicina. RT = Radioterapia. QT = Quimioterapia. No TX = Sin tratamiento. NS = No significativa. CDDP = Cisplatino. VCR = Vincristina. Carbop = Carboplatino. 5-FU = 5 fluorouracilo. a = Años.

usualmente seguido de radioterapia. Estudios clínicos fase II sugieren que la supervivencia aumenta; sin embargo, hasta el momento sólo han sido reportados tres estudios aleatorizados comparando radioterapia versus quimioterapia más radioterapia secuencial.<sup>22-24</sup> Tattersall y colaboradores analizaron a 71 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a estos tratamientos.<sup>22</sup> La quimioterapia incluyó tres ciclos cada 21 días a base de cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup>, vinblastina 4 mg/m<sup>2</sup> y bleomicina 25 mg/m<sup>2</sup> seguido de radioterapia pélvica. El grupo control fue tratado con radioterapia sola. Con un seguimiento de 2.5 años la supervivencia y el patrón de recurrencias fueron idénticas. Curtin y colaboradores<sup>23</sup> estudiaron 89 pacientes incluidos de manera aleatoria a dos ciclos de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y bleomicina 20 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 seguido de radioterapia más dos ciclos adicionales de platino solo, el otro grupo recibió quimioterapia sola. Los resultados muestran que la supervivencia y el patrón de recaída fue similar en ambos grupos. En un tercer estudio que incluyó 76 pacientes estadios IB, IIA y IIB,<sup>24</sup> la aleatorización fue para quimioterapia con carboplatino 400 mg/m<sup>2</sup> y 30 mg de bleomicina versus radioterapia versus observación. A un seguimiento de cuatro años no hubo diferencias significativas en la supervivencia (*Cuadro II*).

De acuerdo con los resultados expuestos, la adición de quimioterapia a la radioterapia (secuencial) o la quimioterapia sola como tratamiento adyuvante no parecen tener utilidad; sin embargo, debe hacerse notar que son estudios de poca fuerza estadística. Otro factor a tomarse en cuenta en la interpretación de los estudios de quimioterapia adyuvante es la intensidad de la dosis. Los resultados de un estudio reciente,<sup>25</sup> en el que se utilizaron dosis altas de quimioterapia con el

esquema ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) como tratamiento adyuvante en pacientes con estadios tempranos y factores de alto riesgo para recurrencia, son más alentadores, lo cual sugiere que este abordaje terapéutico debe ser estudiado. En conclusión, la quimioterapia o radioterapia ya sea en modalidad única o secuencial no ha demostrado utilidad en cuanto a la supervivencia en estas pacientes de alto riesgo. La intensidad de dosis de la quimioterapia podría tener un papel por lo que debe ser evaluada.

### Quimioterapia-radioterapia concomitante adyuvante

A diferencia de los resultados negativos de la quimioterapia adyuvante en estadios clínicos tempranos, recientemente se han publicado dos estudios de quimioterapia concomitante con radioterapia en pacientes con estadios clínicos IA2, IB y IIA con factores pronósticos de alto riesgo de recaída (ganglios pélvicos, bordes quirúrgicos positivos e infiltración a parametrios). En el estudio llevado a cabo por el SWOG 8797<sup>26</sup> se incluyeron 243 pacientes asignadas aleatoriamente a radiación sola o radiación más cuatro ciclos de cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> y 4g/m<sup>2</sup> de 5-FU en infusión intravenosa de 96 horas (*Cuadro II*). Los resultados muestran que, con una mediana de seguimiento de 43 meses, la supervivencia para el grupo con quimioterapia es de 87% comparado con 77% para el grupo de radioterapia sola. El segundo estudio del RTOG 9001<sup>27</sup> incluyó 389 pacientes con estadios IIB a IVA (321 pacientes-tratamiento definitivo), pero también enfermas con estadios IB y IIA (68 pacientes-tratamiento adyuvante) con ganglios positivos y tumor mayor de 5 cm. En el brazo de radioterapia sola, el tratamiento incluyó radiación pélvica estándar

más radiación a paraaórticos; el otro brazo recibió radiación pélvica más dos ciclos de cisplatino a  $75 \text{ mg/m}^2$  y 5-FU  $4 \text{ g/m}^2$  en infusión de 96 horas los días 1 y 28 de la radiación. Con una mediana de seguimiento de 43 meses, la supervivencia a cinco años para el subgrupo de pacientes IB, IIA y IIB fue de 77 versus 58%. A pesar de que en este estudio no se analizó separadamente los resultados de las 68 enfermas tratadas de manera adyuvante, las conclusiones sugieren que sí se beneficiaron con el tratamiento combinado. Los resultados de estos dos estudios confirman la superioridad de esta modalidad de tratamiento adyuvante para estas pacientes, lo cual puede ser explicable por la demostrada sinergia de ambas modalidades al administrarse concomitantemente.

### Tratamiento definitivo con quimioterapia/radioterapia concomitante adyuvante

Ya se ha mencionado que las pacientes con estadios clínicos IB2 pueden tratarse con cirugía radical más radioterapia adyuvante, o con radioterapia sola con resultados equivalentes. Recientemente, un estudio de radioterapia/quimioterapia concomitante como tratamiento definitivo de pacientes con estadios IB2 reporta mejores resultados en cuanto a supervivencia<sup>28</sup> (*Cuadro III*); sin embargo, los resultados deben evaluarse detenidamente en el contexto general de todas las modalidades de tratamiento reportadas. Específicamente, este estudio de quimioterapia/radioterapia

concomitante (GOG 123) incluyó 368 pacientes asignadas de manera aleatoria para recibir radioterapia sola versus radiación más cisplatino semanal a dosis de  $40 \text{ mg/m}^2$  por seis semanas. En ambos casos seguido de histerectomía extrafacial. A una mediana de seguimiento de 35.7 meses, los resultados demostraron que el tratamiento combinado fue superior, con supervivencias de 83% versus 74%, en forma respectiva. Desafortunadamente, en este estudio no se evalúa el papel de la cirugía complementaria ni tampoco se incluyó un brazo de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía radical. Esta última modalidad terapéutica evaluada por Sardi y colaboradores<sup>17</sup> reporta cifras de supervivencia similares a las alcanzadas con el tratamiento combinado (80% vs 83%, respectivamente). De tal forma que es importante comparar ambos abordajes en estudios aleatorizados. Otro punto importante en la evaluación de los resultados del estudio con quimioterapia/radioterapia concomitante es la exclusión de enfermas con metástasis a ganglios paraaórticos documentadas histológicamente (5%), lo cual se refleja evidentemente en mejores resultados al excluir pacientes de mal pronóstico.

### ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS (IIB A IVA)

En nuestro medio, el cáncer de cérvix se diagnostica con mayor frecuencia en estadios localmente avanzados, por lo que el pronóstico de estas pacientes es más pobre. La supervivencia a cinco años para las

**Cuadro III.** Estudios aleatorizados de quimioterapia concomitante con radioterapia versus radioterapia sola en estadios localmente avanzados.

| Autor   | Tratamiento  | Etapa clínica | Número de pacientes | Supervivencia            | p      |
|---------|--|---------------|---------------------|--------------------------|--------|
| Keys    | CDDP $40 \text{ mg/m}^2$ x 6 dosis semanales + RT vs RT  | IBS           | 183 vs 186          | 83 vs 74 <b>3a</b>       | 0.008  |
| Morris  | 2 ciclos CDDP $75 \text{ mg/m}^2$ , 5-FU $4 \text{ g/m}^2$ + RT vs RT pélvica y paraaórtica  | IIB-IVA       | 195 vs 193          | 73 vs 58 <b>5a</b>       | 0.004  |
| Rose    | CDDP $40 \text{ mg/m}^2$ , semanal x 6 + RT, vs 2 ciclos de CDDP $75 \text{ mg/m}^2$ , 5-FU $4 \text{ g/m}^2$ , Hidroxiurea $2.5 \text{ g/m}^2$ , dos veces/semana x 6 semanas + RT vs Hidroxiurea $3 \text{ g/m}^2$ dos veces/semana por 6 semanas + RT | IIB-IVA       | 176 vs 173 vs 177   | 64 vs 61 <b>4a</b> vs 40 | < 0.05 |
| Whitney | 2 ciclos CDDP $50 \text{ mg/m}^2$ , 5-FU $4 \text{ g/m}^2$ + RT vs Hidroxiurea $80 \text{ mg/kg}$ dos veces/semana x 6 semanas + RT  | IIB-IVA       | 177 vs 191          | 62 vs 48 <b>6a</b>       | 0.018  |
| Wong    | Epir $60 \text{ mg/m}^2$ al inicio de RT + 5 ciclos a $90 \text{ mg/m}^2$ vs RT  | I-III         | 110 vs 110          | 7a vs 65 <b>9a</b>       | 0.024  |

Abreviaturas: CDDP = Cisplatino. RT = Radioterapia. 5-FU = 5 fluorouracilo. Epir = Epirubicina. a = Años.

**Cuadro IV.** Estudios fase III de quimioterapia neoadyuvante seguido de radioterapia en estadios clínicos localmente avanzados.

| Autor      | Brazos de tratamiento   | Número de ciclos | Número de pacientes | Supervivencia       | p      |
|------------|---|------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Chauvergne | Metotrexato 10 mg/m <sup>2</sup> , Cloramb 20 mg/m <sup>2</sup> , VCR 0.2 mg/m <sup>2</sup><br>CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> + RT vs RT | 3                | 68 vs 72            | 58 vs 58 <b>3a</b>  | NS     |
| Tattersall | CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> , Bleo 120 mg, VCR 1 mg/m <sup>2</sup> + RT vs RT   | 3                | 34 vs. 37           | 34 vs. 37 <b>5a</b> | NS     |
| Cárdenas   | CDDP 5 <sup>o</sup> mg/m <sup>2</sup> , Epir 75 mg/m <sup>2</sup><br>Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> + RT vs RT                | 4                | 11 vs 13            | 56 vs 61 <b>3a</b>  | NS*    |
| Souhami    | CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> , Bleo 120 mg, Mitom 10 mg/m <sup>2</sup> , VCR 1 mg/m <sup>2</sup><br>+ RT vs RT                         | 3                | 39 vs 52            | 23 vs 39 <b>5a</b>  | 0.02** |
| Tattersall | CDDP 60 mg/m <sup>2</sup> , Epir 110 mg/m <sup>2</sup><br>+ RT vs RT  | 3                | 129 vs 131          | 50 vs 70 <b>3a</b>  | 0.02** |
| Kumar      | CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> , Bleo 15 mg<br>Ifosfamida 1 g/m <sup>2</sup> + RT vs RT  | 2                | 89 vs 88            | 43 vs 38 <b>3a</b>  | NS     |

\* Periodo libre de enfermedad. \*\* Mejor supervivencia en brazo de radioterapia sola.

Abreviaturas: CDDP = Cisplatino. VCR = Vincristina. Cloramb = Clorambucil. Ble = Bleomicina. RT = Radioterapia.

Epir = Epirubicina. Mitom = Mitomicina C. a = Años. NS = No significativa.

enfermas en estadios clínicos IIB, III y IVA es de 65, 40 y 15%, respectivamente. Ante un panorama tan poco alentador en cuanto a supervivencia, parece evidente que la quimioterapia pueda tener impacto en el manejo de estas mujeres.

Los estudios de quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix localmente avanzado se iniciaron desde los años ochenta. La utilización de quimioterapia como modalidad neoadyuvante se ha fundamentado en: 1) la evidencia de que la irrigación vascular intacta de los tumores facilita la penetración de las drogas, 2) el hecho de que existe mayor tolerancia a la quimioterapia en pacientes no radiadas previamente, 3) la posibilidad de erradicar metástasis subclínicas y 4) la mayor probabilidad de control con radioterapia o cirugía, como resultado de existir menos carga tumoral.

### Quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia

La mayoría de los estudios de quimioterapia neoadyuvante incluyeron radiación como tratamiento locoregional definitivo observándose en la mayoría de los estudios respuestas a la quimioterapia de alrededor de 80% y mejor supervivencia al comparar estos resultados con controles históricos. Sin embargo, existen publicados al menos seis estudios aleatorizados<sup>28-33</sup> en los que se observó que el porcentaje de respuestas completas al finalizar la quimioterapia seguida de ra-

doterapia fue similar a las respuestas alcanzadas en las pacientes que recibieron radioterapia sola. Tampoco se observó aumento en la supervivencia al utilizar quimioterapia y la toxicidad global fue mayor. Incluso, en dos de estos estudios se reportó disminución de la supervivencia en las pacientes asignadas al brazo de quimioterapia neoadyuvante.<sup>29-34</sup> Estos resultados pueden ser secundarios a la resistencia cruzada entre la quimioterapia y radioterapia, repoblación acelerada por las células tumorales resistente a la quimioterapia y la interferencia o dificultad para completar el tratamiento definitivo con radioterapia (*Cuadro IV*). Con base en los resultados anteriores, la quimioterapia neoadyuvante seguida de radiación o modalidad secuencial no debe emplearse, excepto en protocolos de investigación para evaluar la actividad de drogas o combinaciones nuevas de quimioterapia.

### Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía

Los resultados adversos obtenidos en los estudios en los que se administró radioterapia como consolidación local posterior a la quimioterapia llevó a hipotetizar que la quimioterapia seguido de radiación no parece ser la combinación terapéutica óptima, por lo que se iniciaron los ensayos de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía con o sin radioterapia adicional, dependiendo de los factores de mal pro-

nóstico encontrados en la pieza quirúrgica. Así, es esperable que, aun con respuestas parciales a la quimioterapia, el tumor residual puede ser eliminado mediante cirugía y, de administrarse radioterapia postoperatoria, la posibilidad de erradicar completamente las células tumorales residuales podría ser mayor al reducirse la carga tumoral.

Hasta el momento se han publicado alrededor de 20 estudios fase II con esta modalidad. Estos estudios han sido útiles para determinar la factibilidad de esta modalidad de tratamiento así como para evaluar los porcentajes de respuesta y toxicidad. En general, los estudios fase II han demostrado que: 1) las respuestas globales dependen del estadio clínico de presentación inicial, siendo del 88% para los estadios IIB, 74% para el IIIB y 47% para el IVA; 2) existe una clara correlación negativa entre el estadio de la enfermedad y las respuestas clínicas completas que va del 40 al 7% del estadio clínico IB al IV; 3) que la operabilidad también depende del estadio clínico, 100% para estadios IB y IIA, 74% para el IIB y 58% para los IIIB y IVA. Los esquemas de tratamiento han sido muy variables en cuanto a la dosis, combinación de agentes empleados y el número de ciclos administrados. En general, se han usado combinaciones de drogas que incluyen agentes que han demostrado ser más activos, como son cisplatino, ifosfamida, alcaloides de la vinca, metotrexato y bleomicina. Con estos estudios fase II se ha observado que la mayoría de los pacientes con tumores localmente avanzados pueden ser susceptibles a resección o bien alcanzar respuestas completas posterior a la radioterapia y que, en ambos casos, comparados con controles históricos, se ha observado un efecto favorable sobre la supervivencia.<sup>35</sup>

Hasta el momento se han publicado dos estudios aleatorizados en los cuales se ha administrado quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía (*Cuadro V*). Sardi y colaboradores<sup>36</sup> aleatorizaron 150 pacientes en estadios IIIB en tres brazos: radioter-

pia a las pacientes del primer brazo, quimioterapia seguido de cirugía al segundo y quimioterapia seguido de radioterapia al tercer grupo. En el brazo de cirugía la respuesta global fue del 87% y el 77% de las pacientes pudieron ser resecadas. La supervivencia a cuatro años de seguimiento fue de 37, 63 y 53%, respectivamente.

En un estudio más reciente publicado en forma de resumen por Benedetti-Panici<sup>37</sup> en el que se incluyeron 441 pacientes en estadios clínicos de IB2 a III, éstas fueron asignadas aleatoriamente a radioterapia sola y quimioterapia seguido de cirugía (histerectomía tipos III o IV). Los esquemas utilizados fueron varios, pero todos basados en cisplatino. Con un seguimiento de cuatro años se encontró una diferencia altamente significativa (62 versus 48%) a favor de las pacientes asignadas al brazo de cirugía pero sólo en estadios IB y IIB. Para las enfermas en estadios III, la diferencia no alcanzó a tener significancia estadística (48 versus 37%), p = 0.36. Esta falta de significancia podría explicarse por un número insuficiente de pacientes con estadios III incluidas.

Los resultados de los dos estudios anteriores confirman que el mejor tratamiento locorregional después de quimioterapia neoadyuvante es cirugía. Sin embargo, este estudio no es concluyente sobre la superioridad del tratamiento experimental debido a que la radioterapia administrada al grupo control se puede considerar subóptima de acuerdo a los patrones de tratamiento actuales. Por lo anterior, se debe continuar realizando estudios comparando quimioterapia-cirugía contra un grupo control que reciba el tratamiento de radiación óptimo. Es posible que el control local y la supervivencia podría mejorarse al utilizar esquemas de quimioterapia más. Otro punto aún por estudiar en esta modalidad es si la radioterapia concomitante con quimioterapia podría mejorar estos resultados si se administra de manera adyuvante o postoperatoria.

**Cuadro V.** Estudios fase III de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía en estadios localmente avanzados.

| Autor  | Brazos de tratamiento   | Número de ciclos | Número de pacientes | Supervivencia                            | p                          |
|--------|---|------------------|---------------------|--|----------------------------|
| Sardi  | CDDP 50 mg/m <sup>2</sup> , Bleo 75 mg/m <sup>2</sup><br>VCR 1 mg/m <sup>2</sup> + CX vs<br>misma QT + RT vs RT | 3                | 50 vs 52<br>vs 53   | 63 vs 53 <b>4a</b><br>vs 37              | < 0.05                     |
| Panici | QT basada en CDDP 240-320 mg/m <sup>2</sup><br>(varios esquemas) + CX vs RT                                     | 3                | 210 vs 199          | 62 vs 51 <b>4a</b><br>48 vs 37 <b>4a</b> | IB-IIIB 0.007<br>III 0.360 |

Abreviaturas: CDDP = Cisplatino. VCR = Vincristina. Ble = Bleomicina. CX = Cirugía. QT = Quimioterapia. RT = Radioterapia. a = Años.

## Quimioterapia concomitante con radioterapia como tratamiento definitivo

La quimioterapia concomitante con radioterapia es otra modalidad que se ha estado experimentando en los últimos años en las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado. El principal fundamento de este abordaje terapéutico es el sinergismo existente entre la radioterapia y quimioterapia a través de varios posibles mecanismos: incremento de las lesiones letales al ADN, promoviendo la sincronización de las células hacia fases más sensibles a la radiación y reduciendo la fracción de células hipóxicas resistentes a la radiación. Si además la quimioterapia se administra a dosis mayores que las necesarias para la radiosensibilización, actúa contra las metástasis subclínicas.

Desde los años ochenta se han publicado varios estudios fases I y II de quimioterapia concomitante con radiación, siendo los agentes más usados cisplatino, fluorouracilo y mitomicina C. Aunque los resultados de estos estudios han sugerido un efecto favorable sobre la supervivencia, no existían datos sólidos que demostraran tal superioridad. Sin embargo, recientemente se han publicado cinco estudios aleatorizados de quimiorradioterapia concomitante *versus* radioterapia sola. Dos de esos estudios ya mencionados en líneas anteriores fueron llevados a cabo en estadios clínicos tempranos, uno como tratamiento adyuvante y el otro como tratamiento definitivo en estadios IB2.<sup>25,27</sup> Los cinco estudios uniformemente demostraron la superioridad del tratamiento combinado en términos de periodo libre de enfermedad y supervivencia, además es notable la reducción no sólo de las recurrencias pélvicas, sino también de las sistémicas (*Cuadro III*).

El estudio de Rose y colaboradores<sup>38</sup> incluyó 526 pacientes con estadios clínicos IIB, III y IVA que fueron asignadas de manera aleatoria a uno de tres tratamientos: radiación más 3 g/m<sup>2</sup> de hidroxiurea oral dos veces por semana durante seis semanas, radiación concomitante con cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanal por seis semanas y cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> más 5-FU 4 g/m<sup>2</sup> en infusión de 96 horas en días 1 y 29 más 2 g/m<sup>2</sup> de hidroxiurea dos veces por semana por seis semanas. A una mediana de seguimiento de 35 meses, la supervivencia libre de enfermedad fue mejor en los brazos que recibieron platino 67 y 64 *versus* 47% del esquema con hidroxiurea y radioterapia. La supervivencia actuarial también fue estadísticamente mejor 60 *versus* 40%, respectivamente.

Morris y colaboradores<sup>27</sup> en un estudio aleatorizado analizaron 403 pacientes desde estadios IB a IVA (388 pacientes IIB a IVA) en dos brazos de trata-

miento. Radioterapia pélvica y paraaórtica sola en el primer brazo y radioterapia pélvica concomitante con tres ciclos de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y 5-FU 4 g/m<sup>2</sup> en infusión de 96 horas. La quimioterapia se administró los días uno a cinco y 22 a 26 de la teleterapia y el tercer ciclo durante la segunda inserción de bráquiterapia. Con una mediana de seguimiento de 43 meses, la supervivencia actuarial fue 73 *versus* 58% ( $p = 0.004$ ) para el total de pacientes, para las enfermas con estadios IB a IIIB las cifras fueron de 77 *versus* 58% ( $p = 0.002$ ); sin embargo, para las mujeres con estadios III y IVA, la diferencia no fue significativa, reportándose supervivencia actuarial de 58 y 38%, respectivamente ( $p = 0.44$ ).

En el tercer estudio<sup>39</sup> fueron asignadas de manera aleatoria 368 pacientes elegibles a dos brazos de tratamiento. Radiación más hidroxiurea 80 mg/kg dos veces por semana durante la radioterapia. El otro grupo recibió la radiación concomitante con cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> días uno y 29, 5-FU 4 g/m<sup>2</sup> en infusión de 96 horas días dos a cinco y 30 a 33. En este estudio, el 62% de las pacientes tratadas tenían enfermedad en estadio IIB, 35% IIIB y 3% IVA. A una mediana de seguimiento de 8.7 años, tanto el periodo libre de enfermedad como la supervivencia global se incrementaron significativamente en las pacientes que recibieron el tratamiento combinado.

Los resultados de los estudios anteriores sugieren fuertemente que el tratamiento concomitante debe emplearse en lugar de radioterapia sola en las pacientes con carcinoma de cérvix localmente avanzado. Sin embargo, existen cuestiones en relación a estos estudios que deben analizarse. La dosis de radioterapia en cuatro de los cinco estudios fue inferior a la que se considera en la actualidad la dosis óptima. En esos cuatro estudios, la dosis al punto fue entre 75 y 81 Gy, aunque cabe aclarar que esos estudios se iniciaron en la década de los ochenta cuando esa era la dosis estándar. Además la protracción también fue mayor a lo convencional. Aun tomando en cuenta lo anterior, no parece haber diferencia en la magnitud del beneficio o la reducción del riesgo de muerte comparado al estudio con mayor dosis (89Gy). La conclusión en relación a la dosis es que pudieran existir diferencias en la magnitud, pero no en la presencia del beneficio al agregar quimioterapia. El grupo de Toronto está por reportar los resultados de un estudio similar comparativo entre radiación sola (óptima) *versus* radiación y quimioterapia basada en platino de manera concomitante, lo cual será útil para confirmar los resultados presentes.

En relación a la aplicabilidad de estos hallazgos a las pacientes con estadios clínicos IIIB y IVA es pertinente

mencionar que sólo un estudio demostró diferencias significativas en estadios IIIB, lo que coincide con que es la serie que incluyó más pacientes con estos estadios. Los estudios, sin embargo, no fueron diseñados para demostrar estadísticamente diferencias en los estadios III y IVA; por lo tanto, estos resultados no son sorprendentes. Sin embargo, ante el fundamento biológico del tratamiento combinado, es esperable que el beneficio también se extienda a estas pacientes.

Finalmente, otra observación importante al analizar estos resultados es que se excluyó a las enfermas con afección a ganglios paraaórticos, lo cual selecciona evidentemente pacientes con mejor pronóstico y, por lo tanto, mayor posibilidad de respuesta y supervivencia. Sin embargo, recientemente se publicó otro estudio aleatorizado de quimiorradioterapia concomitante en mujeres con estadios del IB grande a III.<sup>40</sup> En este estudio efectuado por investigadores de China se incluyeron 220 pacientes, 110 por brazo. No se realizó valoración de ganglios paraaórticos antes del tratamiento. En el primer brazo recibieron un ciclo inicial de epirrubicina a 60 mg/m<sup>2</sup>. En los siguientes cinco ciclos la dosis de epirrubicina se incrementó a 90 mg/m<sup>2</sup>, administrándose cada cuatro semanas. La quimioterapia se aplicó desde el inicio de la radioterapia; el segundo brazo, recibió radioterapia sola. A un seguimiento máximo de 113 meses, la supervivencia fue de 79% para las pacientes que recibieron el tratamiento combinado *versus* el 65% para las de radioterapia sola. De la misma forma que en los estudios ya referidos, las fallas sistémicas fueron menores en las enfermas que recibieron quimioterapia.

Los resultados de este último estudio sugieren que la selección de las pacientes mediante estadificación quirúrgica no es necesaria para observar el beneficio de la quimioterapia concomitante, y que la estadificación quirúrgica para evaluación de enfermedad ganglionar no es necesaria. Un estudio reciente de radiación concomitante con quimioterapia demuestra que el factor pronóstico más importante es el uso de la terapia combinada seguida del tamaño de los ganglios, pero no la localización de los mismos (pérvicos o paraaórticos) ni el uso de campos extendidos.<sup>41</sup> De hecho, en el estudio GOG 165 que se está llevando a cabo comparando cisplatino/5-FU *versus* 5-FU en infusión prolongada, en ambos brazos concomitante con radioterapia ya no se estadifica quirúrgicamente a las pacientes.

Los datos en conjunto han llevado al panel de expertos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) a recomendar el uso de quimioterapia concomitante en todas las pacientes (evidentemente cuya condición médica lo permita) con tumores local-

mente avanzados (del IB2 al IVA). Queda a consideración, sin embargo, el esquema de quimioterapia a utilizar. Los resultados de los estudios sugieren que el cisplatino semanal es menos tóxico e igualmente efectivo que los regímenes que utilizan 5-FU junto con el platino por lo que este esquema sería el más recomendable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mohar A, Frias-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 Pública Mex 1997; 39: 253-258.
2. Howley PM. Role of the human papillomavirus in human cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 5019-5026.
3. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: Association with organized screening programs. *Lancet* 1987; 1: 1247-1249.
4. Lanciano RM, Won M, Coia L, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A final report of the 1973-1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 667-673.
5. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomized study of radical surgery *versus* radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-540.
6. Vermorken JB. The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A review. *Int. J Gynecol Cancer* 1993; 3: 129-142.
7. Omura GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *Monogr NCI* 1996; 21: 123-126.
8. Omura GA, Blessing J, Vaccarello L et al. A randomized trial of cisplatin *versus* cisplatin + mitolactol *versus* cisplatin + ifosfamide in advanced squamous cell carcinoma of the cervix by the Gynecology Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 20-26.
9. Long H, Rayson S, Suman V, Hartmann L, Bernath A. Long-term survival of patients with advanced/recurrent cervix cancer following treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) with/without Mogramostin (GM-CSF). *Proc ASCO* 1999; 18: 378a.
10. Dueñas A, Melendez ZJ, Maldonado V, Hinojosa LM et al. Weekly cisplatin plus low dose gemcitabine for advanced or recurrent cervical carcinoma. *Proc ASCO* 1999; 18: 373a.
11. Lippman SM, Kavanagh JJ, Paredes-Espinoza M et al. 13-cis-retinoic acid plus interferon aB2: A highly active systemic therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 241-245.
12. Kudelka AP, Levy T, Verschraegen CF et al. A phase I study of TNP-470 administered to patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1501-1505.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. Chang TC, Lai CH, Hsueh S et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky IB and IIA cervical cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: 365a.
19. Dueñas A, Mota A, López-Graniel C, Solorza G, González A, Hinjosa LM et al. Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con carcinoma epidermoide de cérvix estadios IB2 y IIA. Resultados preliminares de un estudio aleatorizado. *Rev Inst Nac Cancerol* 2000; 46: 21-27.
20. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: A matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 258-262.
21. Himmelman A, Holmberg E, Jansson I, Oden A, Skogberg K. The effect of postoperative external radiotherapy on cervical carcinoma stage IB and IIA. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 73-84.
22. Tattersall MHN, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 176-181.
23. Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): A randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 3-10.
24. Lahousen M, Haas J, Pickel H et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective multicenter trial. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 196-201.
25. Dueñas-Gonzalez A, Lara-Medina FU, Solorza-Luna G, Mota-Garcia A, De la Garza Salazar J, Sobrevilla-Calvo P. Adjuvant high-dose chemotherapy supported by peripheral blood stem cell transplantation for high-risk cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 333-336.
26. 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. *Proc Soc Gynecol Oncol* 1999; 28.
27. 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.
28. 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 Gynecology Oncology Group. *New Engl J Med* 1999; 340: 1154-1161.
29. 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 co-operative study of the French Oncology Centers. *Proc ASCO* 1988; 7: 136.
30. 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.
31. Cardenas J, Olgun A, Figueroa F, Becerra F, Huizar RM. Randomized neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB. PEC+RT versus RT. *Proc ASCO* 1991; 10: 620.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Eddy GL. Neoadjuvant chemotherapy before surgery in cervical cancer. *Monogr NCI* 1996; 21: 93-96.
36. Sardi J, Giaroli A, Sananes C et al. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB squamous carcinoma of the cervix uteri: An unexpected therapeutic management. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 85-93.
37. 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. *Proc ASCO* 1999; 18: 357a.
38. 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: 1144-53.
39. 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: 1339-48.
40. Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2055-2060.
41. Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh WJ, Greer BE. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 436-442.

*Dirección para correspondencia:*

**Dr. Alfonso Dueñas González**

Instituto Nacional de Cancerología  
San Fernando # 22

Tlalpan 14000 México, D.F.

Tel: 5 628 0424

Fax: 5 628 0432

E-mail: alduenas@df1.telmex.net.mx