

QUIMIORADIACION CONCURRENTES (QTRT) vs. RADIOTERAPIA (RT) EN EL CARCINOMA DE CUELLO UTERINO (CCU) ESTADIOS II y III.

Sergio Gianni*, Hugo Porcella*, Diana De Dios*, Marcela Ostojich*, Cristina Kremer*, Ana Alvarez**, Pablo Menendez.***

Departamentos de Ginecología*, Oncología Clínica** y Radioterapia***. Instituto de Oncología "Angel H. Roffo". Universidad de Buenos Aires.

RESUMEN

El tratamiento clásico del CCU en estadios (E) II y III ha sido la radioterapia. En 1999, el National Cancer Institute (NCI) estableció a la QT-RT como el tratamiento estándar para los E no quirúrgicos. **Objetivos:** determinar si la QT-RT mejora los resultados de la RT en dos grupos de pacientes comparables con CCU EII y III. **Material y Método:** 274 pacientes con CCU E IIA a IIIB fueron tratadas en el período comprendido entre 09/1999 y 12/2004: 139 recibieron QT-RT basada en CDDP y 135 RT. Ambos grupos presentaron factores pronóstico comparables. Se analizaron: tasa de respuesta, toxicidad aguda, supervivencia actuarial libre de enfermedad (SALE) y supervivencia actuarial (SA). **Resultados:** La tasa de respuesta en el EII fue del 95.5 % en el grupo QT-RT vs. 81.8 % en el grupo RT (P 0.005) y en el E III del 79.5 % y 63.7 % respectivamente (P 0.05). Con una mediana de seguimiento de 30 (p75=45) meses en el grupo QT-RT y de 25 (p75= 38) meses en el grupo RT, la SALE a 36 meses en el E II fue de 65.8 % en el grupo QT-RT vs. 49.4 % en el grupo RT (P 0.03) y en el E III de 58 % y 31.5 % respectivamente (P 0.01). La SA a 36 meses en el E II fue del 88.4 % en el grupo QT-RT vs. 63 % en el grupo RT (P < 0.001) y en el E III del 67 % y 38.3 % respectivamente (P 0.06). **Conclusiones.** En nuestra experiencia el tratamiento QT-RT mostró mejores resultados que la RT, particularmente en el E II.

INTRODUCCION

El cáncer invasor de cuello uterino (CCU) continúa siendo un problema mayor de salud pública en los países en vías de desarrollo, particularmente en Africa y Latinoamérica, debido a la falta de implementación de programas masivos y permanentes de detección precoz. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2005 se diagnosticaron en todo el mundo más de 500.000 nuevos casos, de los cuales el 90 % ocurrieron en países en desarrollo⁽¹⁾. También según estimaciones de la OMS, en el mismo año unas 260.000 mujeres fallecieron por esta enfermedad; el 95 % de estas muertes ocurrieron en países en desarrollo⁽¹⁾. Si bien en la República Argentina no existen estadísticas nacionales, no cabe duda que nuestra realidad sanitaria se encuadra dentro de la considerada para los países en vías de desarrollo.

En el Instituto de Oncología Angel H. Roffo (IOAR) ingresan anualmente un promedio de 120 casos nuevos vírgenes de tratamiento, de los cuales el 75 % son estadios (E) localmente avanzados, entendiéndose como tales a aquellos que se extienden más allá del cerviz o que por su tamaño no pueden tratarse exitosamente con cirugía exclusiva (E IB2 a IV)⁽²⁾. El tratamiento clásico de los estadios no quirúrgicos ha sido la radioterapia (RT), con resultados en términos de control local y sobrevida que se han mantenido relativamente invariables a pesar de las múltiples innovaciones técnicas que se desarrollaron a lo largo de los años (hipertermia, irradiación con neutrones, braquiterapia intersticial, RT intracavitaria de alta tasa, etc.)⁽³⁻⁶⁾. Ello ha derivado en la búsqueda de nuevas estrategias combinadas que mejoren los resultados de la RT sola. En este sentido, la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y/o RT fue la alternativa más explorada en las dos últimas décadas y, aunque inicialmente promisorias, luego no resultó ser superior a la RT sola, como lo demuestran nueve estudios randomizados que compararon quimioterapia neoadyuvante seguida de RT vs. RT sola.⁽⁷⁻¹⁵⁾

El empleo de drogas citotóxicas como agentes radiosensibilizantes en forma simultánea con la RT no es nuevo. Ya en 1968 M. Hershchysyn y cols.⁽¹⁶⁾ reportaron el uso concurrente de hidroxiaurea y RT, experiencia que fue repetida posteriormente por Piver y cols. en los '70 y '80⁽¹⁷⁻²⁰⁾. De particular relevancia fue un estudio randomizado del Gynecologic Oncology Group en el que se reportó un significativo incremento en la tasa de respuesta (68 % vs. 49 %), intervalo libre de enfermedad y sobrevida en el grupo tratado con hidroxiaurea comparado con el de RT sola⁽²¹⁾. Posteriormente, Thomas y cols.⁽²²⁻²³⁾ publicaron su experiencia con mitomicina C y 5-Fluoruracilo (5-FU) ó 5-FU solamente y RT concurrente, encontrando mejores resultados con el empleo de RT e infusión diaria de 5-FU en comparación con la RT sola. Sin embargo, a pesar de estos reportes iniciales promisorios, la quimiorradiación concurrente no fue universalmente aceptada como tratamiento estándar⁽²⁴⁾.

La aparición del cis-platino (CDDP) y su consolidación en los '90 como el agente citotóxico aislado más activo en tumores epidermoides, especialmente en el cáncer de cérvix metastásico ó recurrente⁽²⁵⁾ ha suscitado un renovado interés en la quimiorradiación concurrentes en años recientes. Cinco estudios randomizados publicados en 1999 y 2000, que involucraron en conjunto un total de 1894 pacientes con estadios desde el IA2 al IVA, han demostrado la superioridad de la quimiorradiación

concurrente basada en CDDP, tanto en la reducción del riesgo de recurrencia como en la supervivencia⁽²⁶⁻³⁰⁾. Basado en estos resultados aparentemente contundentes, en febrero de 1999 el National Cancer Institute de Estados Unidos (NCI) envió un alerta recomendando a la quimiorradiación concurrente basada en CDDP como el tratamiento estándar para los estadios no quirúrgicos de carcinoma de cérvix⁽³¹⁾.

En concordancia con estos reportes, en abril de 1999 el IOAR comenzó a emplear la quimiorradiación concurrente basada en CDDP en pacientes con estadios localmente avanzados (IB2 a IVA) de cáncer cervical. El presente es un análisis retrospectivo de casos-control cuyo objetivo es determinar si la adición de quimioterapia sensibilizante con CDDP mejora los resultados de la RT en el CCU localmente avanzado en estadios II y III.

MATERIAL Y METODO

Sobre 367 pacientes con diagnóstico de cáncer invasor de cuello uterino (E IB₁ a IVB) íntegramente tratadas en el Instituto de Oncología Angel H. Roffo entre setiembre de 1999 y diciembre de 2004, doscientas setenta y cuatro fueron seleccionadas para el presente análisis. Los criterios de selección empleados fueron : 1) diagnóstico de carcinoma invasor (epidermoide ó adenocarcinoma) por biopsia propia ó revisión por el Departamento de Anatomía Patológica de los tacos histológicos remitidos por otros centros, 2) estadios FIGO IIA a IIIB, 3) ausencia de adenomegalias para-aórticas en la tomografía computada de abdomen y pelvis, 4) tratamiento radiante completo y en idénticas dosis y campos, 5) índice de Karnofsky \geq a 60, 6) sin antecedentes oncológicos previos, 7) información disponible sobre factores pronóstico, respuesta al tratamiento, toxicidad aguda y sobrevida. Las pacientes seleccionadas fueron clasificadas en dos grupos: un grupo problema, constituido por pacientes que recibieron radioterapia con quimiosensibilización concurrente con CDDP (grupo QTRT) y un grupo control compuesto por pacientes que recibieron radioterapia exclusiva en idénticas dosis y campos al grupo problema (grupo RT). Las pacientes incluídas en este último grupo fueron aquéllas que por razones socio-económicas se vieron imposibilitadas de obtener el CDDP o que no dieron su consentimiento para recibir quimioterapia. Todas las pacientes fueron estadificadas acorde a las recomendaciones de la FIGO y además se les efectuó recuento de plaquetas, perfil renal (creatinemia, uremia y clearance de creatinina) y tomografía computada de abdomen y pelvis. El examen pelviano fue realizado por el mismo staff en todos los casos.

Tratamiento

Radioterapia. Las pacientes de ambos grupos recibieron RT en dosis, campos y duración comparables. La misma consistió en RT externa (Co⁶⁰ ó acelerador lineal de 4 Mev) en cuatro campos pelvianos: antero-posterior (A-P), postero-anterior (P-A) y laterales. Los campos A-P y P-A se extendieron desde L5 hasta 3 cm. por debajo del nivel tumoral inferior y lateralmente hasta 2 cm. más allá de la pelvis ósea. Los campos laterales abarcaron desde el borde anterior del pubis hasta el borde anterior del espacio entre S2 y S3. En circunstancias especiales, la extensión de los campos sufrió leves modificaciones para abarcar la totalidad del tumor. La dosis total administrada fue de 45 – 50 Gy, fraccionados a razón de 1.8 - 2 Gy/día en 5 fracciones semanales, con una duración total programada de 5 semanas. Dos aplicaciones de braquiterapia intracavitaria con tándem y colpostatos se intercalaron al finalizar la 3^o y 5^o semanas de RT externa hasta totalizar una dosis en punto A de 80 - 85 Gy . En los casos en los que no fue posible la aplicación endocavitaria, se administró una dosis adicional de RT externa hasta alcanzar la dosis máxima planificada en el punto A.

Quimioterapia. Las pacientes del grupo QTRT recibieron CDDP 35 mg./m²/día semanalmente durante 5 semanas. El CDDP se administró el día 2 de cada semana y dentro de las 6 horas del comienzo de la RT.

Respuesta Clínica. Seguimiento.

La respuesta clínica (RC) se evaluó entre los 30 – 45 días de finalizado el tratamiento y solamente con criterio loco-regional, basándose exclusivamente en el examen ginecológico y pelviano. Dicha evaluación estuvo a cargo del mismo equipo profesional que examinó a las pacientes a su ingreso. Se consideró como RC completa a la desaparición clínica del tumor tanto a nivel cervico-vaginal como parametrial, clasificándose como RC parcial a la reducción mayor al 50 % en el tamaño tumoral en ambas localizaciones; no respondedora a la reducción tumoral menor al 50 % en una o ambas localizaciones y progresión al aumento del tamaño tumoral en una o ambas áreas. La tasa de RC se calculó corregida por estadio.

Se evaluó la toxicidad aguda a la QT y a la RT, tomando en cuenta sólo aquella moderada o severa (Grados 2, 3 y 4) que motivara una conducta terapéutica activa y/o determinara la interrupción transitoria del tratamiento.

El seguimiento se efectuó cada 3 meses durante 2 años y luego cada 6 meses y consistió en examen ginecológico y pelviano y citología exfoliativa vaginal. Estudios complementarios sólo se solicitaron en presencia de sintomatología o hallazgos clínicos que los justificaran.

La sobrevida actuarial libre de enfermedad (SALE) se calculó desde la finalización del tratamiento hasta la confirmación de recaída o último control y la sobrevida actuarial (SA) desde la fecha de la primera consulta hasta el fallecimiento o último control. Tanto la SALE como la SA fueron corregidas por estadio

Análisis estadístico. Para el análisis de las variables categóricas se utilizó el test de Chi² de Pearson y para las continuas el T-test . La SALE y SA se calcularon por medio de tablas de mortalidad y las curvas de sobrevida se elaboraron con el método univariado de Kaplan – Meier. Las diferencias en la sobrevida entre ambos grupos fueron testeadas por el método de Wilcoxon, considerándose como significativo un valor $P < 0.05$. Se utilizó el software SPSS versión 11.0.

RESULTADOS

Del total de 274 pacientes seleccionadas, 139 recibieron tratamiento quimioradiante concurrente (grupo QTRT) y 135 tratamiento radiante exclusivo (grupo RT). Las principales características clínicas y factores pronóstico se resumen en la Tabla1. La distribución por estadios reveló una proporción de estadios III en el grupo RT significativamente mayor a la del grupo QTRT (P 0.008). Debido a ello, la RC, la SALE y la SA se calcularon corregidas por estadio. El resto de las características clínicas y factores pronóstico fueron comparables entre ambos grupos.

La duración promedio del tratamiento fue de 44 +/- 6 días en el grupo QTRT vs. 38 +/- 7 días en el grupo RT (P 0.7). Para el E II, la RC fue del 95,5 % (86/90) en el grupo QTRT y del 81,8 % (54/66) en el grupo RT (P 0.005), mientras que para el E III la misma fue del 79,5 % (39/49) y del 63,7 % (44/69) respectivamente (P 0.05). No se registró progresión de enfermedad intra-tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 30 meses (rango 2 – 82) en el grupo QTRT y de 25 meses (rango 2 – 94) en el grupo RT. El 75 % de las pacientes (percentil 75) fue seguida durante al menos 45 meses en el grupo QTRT y 38 meses en el grupo RT. Para el E II, la SALE a 36 meses fue del 65,8 % en el grupo QTRT vs. el 49,4 % en el grupo RT (P 0.03), mientras que para el E III la misma fue del 58 % y 31,5 % respectivamente (P 0.01) (Figs. 1 y 2). La SA a 36 meses para el E II fue del 88,4 % en el grupo QTRT vs. 63 % en el grupo RT (P < 0.001), mientras que para el E III la misma fue del 67 % y 38,3 % respectivamente (P 0.06) (Figs. 3 y 4).

Los efectos adversos agudos más frecuentes ocasionados por el uso de CDDP fueron las náuseas y vómitos (35 %) y diarrea (25 %). La toxicidad hematológica fue aceptable con solo un 21 % (29/139) de anemia G2-G3, 13 % (18/139) de plaquetopenia G2-G3 y 15 % (21/139) de neutropenia G2-G3. No se registró toxicidad G4, renal ni neurológica. La toxicidad actínica aguda que requirió tratamiento activo e interrupción transitoria del tratamiento consistió en proctitis, cistitis y/o epitelitis G3. Dicha toxicidad fue del 6,4 % (9/139) en el grupo QTRT y del 5,9 % (8/135) en el grupo RT. No se registraron muertes atribuibles al tratamiento en ninguno de los dos grupos.

Conclusiones.

La quimiosensibilización concurrente con CDDP asociada a RT es segura y bien tolerada, ocasionando un leve incremento en la toxicidad, pero sin potenciar los efectos adversos de la RT. Se obtuvieron resultados significativamente superiores en la RC, SALE y SA en el grupo QTRT en comparación con el grupo RT. Esta mejoría se evidenció particularmente en el E II, mientras que en el E III, si bien se apreció una tendencia en favor del tratamiento QTRT, ésta no alcanzó niveles de significación estadística. Probablemente se requiera un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado para determinar si la tendencia observada en el E III se consolida en un resultado con poder estadístico.

DISCUSION

El cáncer de cuello uterino localmente avanzado continúa siendo una lamentable realidad en nuestro medio. A pesar de las mejoras en los equipos y técnicas de irradiación, la radioterapia sólo es capaz de controlar la enfermedad en aproximadamente el 50 – 60 % de los casos avanzados, siendo la recaída más frecuente (60 - 70 %) la que ocurre dentro del campo irradiado⁽³²⁾. La utilización de la radiosensibilización con quimioterapia tiene como objetivo mejorar el control local de la enfermedad y, a través de ello, lograr un impacto favorable en la sobrevida.

Existen al menos tres hipótesis que tratan de explicar la interacción beneficiosa entre ciertos agentes quimioterápicos y las radiaciones ionizantes. Una de ellas sería que la quimioterapia, al reducir la masa tumoral, permite la re-oxigenación del tumor incrementado el poder citotóxico de la RT⁽³³⁾. Por otro lado, la reducción del volumen tumoral estimularía el ingreso de las células supervivientes a una fase radiosensible del ciclo celular. El otro mecanismo postulado sería que las drogas citotóxicas, particularmente el CDDP, inhibirían la capacidad de la célula tumoral de reparar el daño sub-lethal inducido por las radiaciones ionizantes. Britten y cols.⁽³⁴⁾ demostraron un aumento en la tasa de muerte celular con el uso concomitante de CDDP y radioterapia en líneas celulares humanas de carcinoma de cuello uterino, considerando este efecto como una acción citotóxica directa.

Una condición de extrema importancia en el tratamiento combinado es la perfecta sincronización temporal que debe existir entre la administración de la quimioterapia y la radioterapia, ya que la infusión de CDDP tan solo más allá de las 6 horas de iniciada la radioterapia resulta en un muy pobre beneficio en relación con la radioterapia sola⁽³⁵⁾. Es por ello que es altamente recomendable que este tipo de enfoque terapéutico multidisciplinario sólo sea realizado en centros con capacidad de brindar ambos componentes del mismo en forma perfectamente sincronizada.

Con relación a las drogas citotóxicas a emplear, existe consenso en que el CDDP es en la actualidad el agente conocido de mayor actividad en el carcinoma epidermoide de cuello uterino⁽²⁵⁾ y que su administración exclusiva es tan efectiva como la combinada con 5-Fu ó hidroxurea al tiempo que menos tóxica^(25, 36). Otro hecho ampliamente aceptado es que la infusión de CDDP debe ser semanal ya que es tan efectiva como la diaria, más cómoda de emplear que ésta y superior al clásico esquema trisemanal^(24, 35). Es importante destacar que la quimioterapia no debe interferir con el tratamiento radiante ni tampoco prolongar excesivamente la duración total del tratamiento. Esta es una clara ventaja del tratamiento quimioradiante concurrente sobre la quimioterapia neoadyuvante la cual, al prolongar inevitablemente la duración del tratamiento, aumenta la tasa de deserción del mismo. En este sentido, el CDDP resulta particularmente útil ya que, a su comprobada eficacia, se suma una baja toxicidad hematológica con muy poca o ninguna interferencia en la consecución del esquema radioterápico planificado.

En nuestra experiencia hemos empleado el CDDP como agente único en dosis de 35 mg/m² /día semanalmente durante 5 semanas. Se puso especial énfasis en la sincronización del tratamiento así como en la duración total del mismo, para lo cual se eligió un plan de radioterapia consistente en intercalar los dos tiempos de braquiterapia intracavitaria en las semana 3^o y 5^o de irradiación externa, con lo que se logró que la duración total no excediera las 6 semanas en la mayoría de las pacientes y no

encontrando diferencias significativas entre el grupo quimioradiante (media 44 días) y el grupo control (media 38 días). Al igual que otros autores,^(26, 28) atribuímos esta similitud en la duración total del tratamiento en ambos grupos al escaso incremento en la toxicidad (especialmente hematológica) en el grupo de quimiorradiación concurrente, así como al nulo incremento de la toxicidad actínica por el CDDP. Desde el año 2005 estamos utilizando braquiterapia con alta tasa de dosis, lo que ha reducido aún más la duración total del tratamiento.

En nuestra serie, tanto la RC como la SALE y la SA a 36 meses fueron superiores en el grupo QTRT, particularmente en el E II donde se alcanzaron niveles de significación estadística en todos los parámetros analizados. Otros autores han presentado previamente resultados comparables a los nuestros. En este sentido, Rose y cols.⁽²⁸⁾ en un estudio colaborativo que incluyó 526 pacientes evaluables en E IIB a IVA randomizadas a CDDP y RT, CDDP + 5-Fu + Hidroxiurea y RT ó RT sola, publicaron cifras de SALE a 24 meses muy similares a las nuestras: 67 % en el grupo tratado con CDDP y RT y 47 % en grupo tratado con RT sola. Es de destacar que en este reporte, las dosis de CDDP (40 – 50 mg/m²/semana) fueron mayores que las empleadas por nosotros. Un estudio Cochrane publicado en el año 2005,⁽³⁶⁾ que incluyó la revisión de 19 estudios con un total de 4921 pacientes, concluyó que el tratamiento quimioradiante concurrente mejora la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global en el CCU localmente avanzado, con un beneficio absoluto del 10 % y 13 % respectivamente.

Debido a que nuestra serie incluyó una proporción significativamente mayor de E III en el grupo de RT, la RC, la SALE y la SA fueron corregidas por estadio. Como ya se ha mencionado, las tres variables mejoraron significativamente en el grupo QTRT para el E II. En el E III también observamos una mejoría en las tres variables, pero sin alcanzar niveles de significación estadística excepto para la SALE (P 0.01). Una revisión publicada por G.M.Thomas⁽³⁷⁾ cuestiona la eficacia del tratamiento combinado en los E IIB bilaterales y E III. No obstante ello, consideramos que es muy probable que se requiera de un mayor número de casos en E III y un seguimiento más prolongado para determinar si las tendencias observadas en nuestra serie se consolidan o no como una mejoría real de los resultados. En efecto, dado que el beneficio potencial en el E III sería probablemente menor que en el E II, se necesitaría una casuística y seguimiento mayores para poder evidenciarlo con poder estadístico.

Si bien el presente es un análisis retrospectivo, los rigurosos criterios de selección aplicados, la homogeneidad de la población analizada, la equivalencia del tratamiento radiante entre ambos grupos y la contemporaneidad de las cohortes hacen que nuestros resultados puedan considerarse como confiables.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice (2006), p. 16.
2. P.G. Rose, Locally advanced cervical cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 13 (2001) p. 65 – 70.
3. N.B. Hornbeck, R.E. Shupe y cols. Advanced stage IIIB cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol Oncol.* 23 (1986), p. 150 – 167.
4. M.H. Maor, B.W. Gillespie y cols. Neutron therapy in cervical cancer: results of a phase III RTOG study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14 (1988), p. 885 - 891.
5. B.J. Monk, K. Tewari y cols. A comparison of intracavitary versus interstitial irradiation in the treatment of cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 67 (1997), p. 241 – 247.
6. J.A. Stitt, J.F. Fowler y cols. High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: the Madison system: I. Clinical and radiobiological considerations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24 (1992), p. 383 – 386.
7. J. Chauvergne, J. Rohart y cols. Essai randomisé de chimiothérapie initiale dans 151 carcinomes du col utérin localement étendus (T2b-N1, T3b, M0). *Bulletin du Cancer (Paris)* 77 (1990), p. 1007 – 1024.
8. E.J. Tobias, G. Buxton y cols. Neoadjuvant bleomycin, ifosfamide and cisplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 26 Suppl. (1990), p. 59 – 62.
9. L. Souhami, R. Gil y cols. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in Stage IIIB carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9 (1991), p. 970 – 997.
10. J. Cardenas, A. Olguin y cols. Neoadjuvant chemotherapy + radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IIIB cervical carcinoma. Preliminary results. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 11 (1992), p. 232.
11. L. Kumar, R. Kaushal y cols. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol. Oncol.* 54 (1994), p. 307 – 315.
12. Leborgne, J. H. Leborgne y cols. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37 (1997), p. 343 – 350.
13. M.H.N. Tattersall, V. Larvidhaya y cols. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 13 (1995), p. 444 – 451.

14. K. Sundfor, C.G. Trope y cols. radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma: A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluoruracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer*. 77 (1996), p. 2371 – 2378.
15. S. Chiara, M. Bruzzone y cols. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB – III cervical carcinoma. GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). *Am. J. Clin. Oncol.* 17 (1994), p. 294 – 297.
16. M.M. Hreshchyshyn. Hydroxyurea with radiation for cervical carcinoma: a preliminary report. *Cancer Chemother. Rep.* 52 (1968), p. 601 – 602.
17. M.S. Piver, J.J. Barlow y cols. Hydroxyurea and radiation therapy in advanced cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120 (1974), p. 969 – 972.
18. M.S. Piver, J.J. Barlow y cols. Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120 (1977), p. 379 – 383.
19. M.S. Piver, J.J. Barlow y cols. Hydroxyurea: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix: a randomized double-blind study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147 (1983), p. 803 – 808.
20. M.S. Piver, V. Vongtama y cols. Hydroxyurea plus pelvic radiation versus placebo plus pelvic radiation in surgically staged IIB cervical cancer. *J. Surg. Oncol.* 35 (1987), p. 129 – 134.
21. M.M. Hreshchyshyn, B.S. Aron y cols. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 5 (1979), p. 317 – 322.
22. G. Thomas, A. Dembo y cols. Concurrent radiation, mitomycin C and 5-fluoruracil in poor prognosis carcinoma of the cervix: preliminary results of a phase I-II study. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 10 (1984), p. 1785 – 1790.
23. G. Thomas, A. Dembo y cols. Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 38 (1990), p. 446 – 451.
24. P.G. Rose. Chemoradiotherapy for cervical cancer. *Europ. J. Cancer.* 38 (2002), p. 270 – 278.
25. D.S. Alberts, R. Kronal y cols. Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix. A Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 5 (1987), p. 1791 – 1795.

26. C.W. Whitney, W. Sause y cols. A randomized comparison of fluoruracil 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 the Southwest Oncology Group clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 17 (1999), p. 1339 – 1348.
27. M. Morris, P. J. Eifel y cols. Pelvis radiation with concurrent chemotherapy versus pelvis and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer: a randomized Radiation Therapy Oncology Group clinical trial. *N. Engl. J. Med.* 340 (1999), p. 1137 – 1143.
28. P.G. Rose, B.N. Bundy y cols. Concurrent cis-platin based chemoradiation improves progression free and overall survival in advanced cervical cancer: results of a randomized Gynecologic Oncology Group study. *N. Engl. J. Med.* 340 (1999), p. 1144 – 1153.
29. W. A. Peters III, P.Y.Liu y cols. Cisplatin and 5-fluoruracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high risk early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: report of a phase III intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000), p. 1606 – 1613.
30. H.M. Keys, B.M. Bundy y cols. 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. *N. Engl. J. Med.* 340 (1999) 1154 – 1161.
31. US Dept. of Health and Human Services. NCI Clinical Announcement. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, MD, febrero 1999.
32. S. Jampolis, E.J. Andras y cols. Analysis of sites and causes of failure of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology.* 115 (1975), p. 681 – 685.
33. K.K. Fu. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer.* 55 (1985), p. 2123 – 2130.
34. R.A. Britten, A.J. Evans y cols. Effect of the cisplatin on the clinical relevant radiosensitivity of human cervical carcinoma cell lines. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34 (1996), p. 367 – 374.
35. R.F. Kallman, G. Bedarida y cols. Experimental studies on schedule dependence in the treatment of cancer with combinations of chemotherapy and radiotherapy. Radiotherapy/chemotherapy Interactions in Cancer Therapy. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 25 (1992), p. 31 – 44.
36. J. Green, J. Kirwan y cols. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3 (2005): CD 002225.

37. G.M. Thomas. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: the new standard of care. *Sem. Radiat. Oncol.* 10 (2000), p. 44 – 50.

Tabla 1. Principales Características Clínicas y Factores Pronóstico.

Característica P	Grupo QTRT (n 139)	Grupo RT (n 135)	
Edad mediana (rango)	48 (25-76)	50 (27-79)	0.7
Tipo Histológico			
Epidermoide	122 (87,7 %)	118 (87,4 %)	0.1
Adenocarcinoma	17 (12,2 %)	17 (12,5 %)	
Estadio (FIGO)			
II (a + b)	90 (64,7 %)	66 (48.8 %)	0.008
III (a + b)	49 (35,2 %)	69 (51,1 %)	
Compromiso Parametrial			
Bilateral			
E II b	37,9 % (30/79)	49 % (25/51)	0.4
E III b	40,8 % (20/49)	63,2 % (43/68)	0.08
Hematocrito pre-tratamiento. (Media (SD))	35 (+/- 5,2)	32,9 (+/- 6,3)	0.07
Nivel de Hemoglobina Pre-tratamiento (Media (SD))	11,3 (+/- 1,8)	10,7 (+/- 2,2)	0.1
Nivel Plaquetario Pre-tratamiento (Media (SD))	33.3 x 10 ⁴ (+/- 10,7 x 10 ⁴)	33,1 x 10 ⁴ (+/- 10,7 x 10 ⁴)	0.9

SD = Desvío Standard

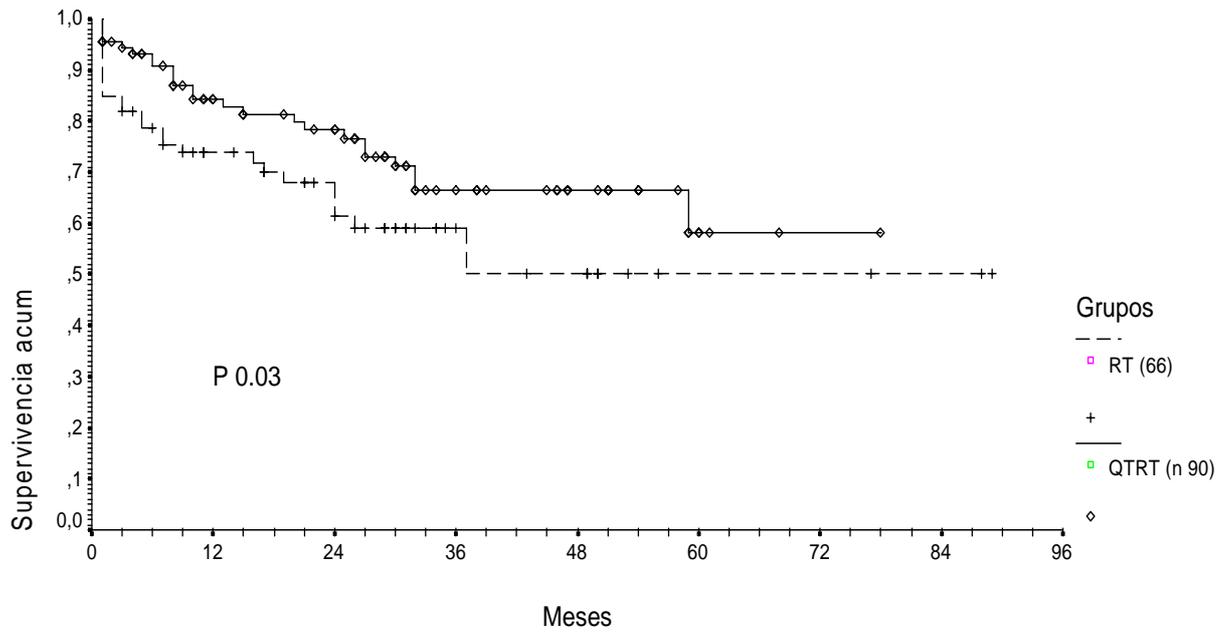


Fig. 1. Sobrevida Actuarial Libre de Enfermedad en Estadio II (a + b)

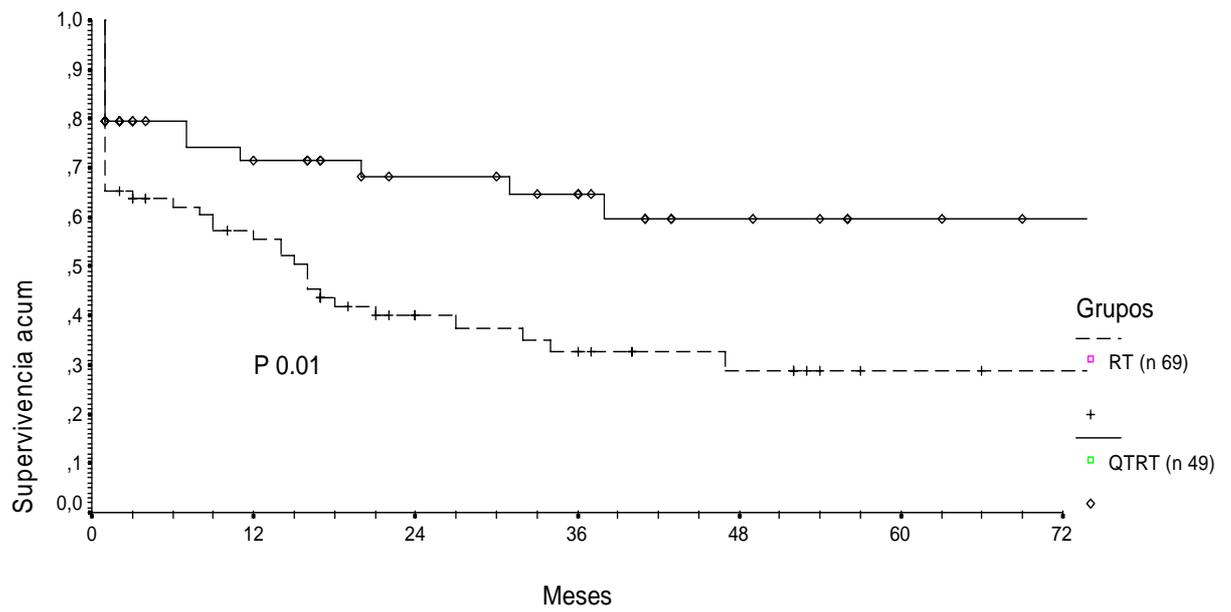


Fig. 2. Sobrevida Actuarial Libre de Enfermedad en Estadio III (a + b)

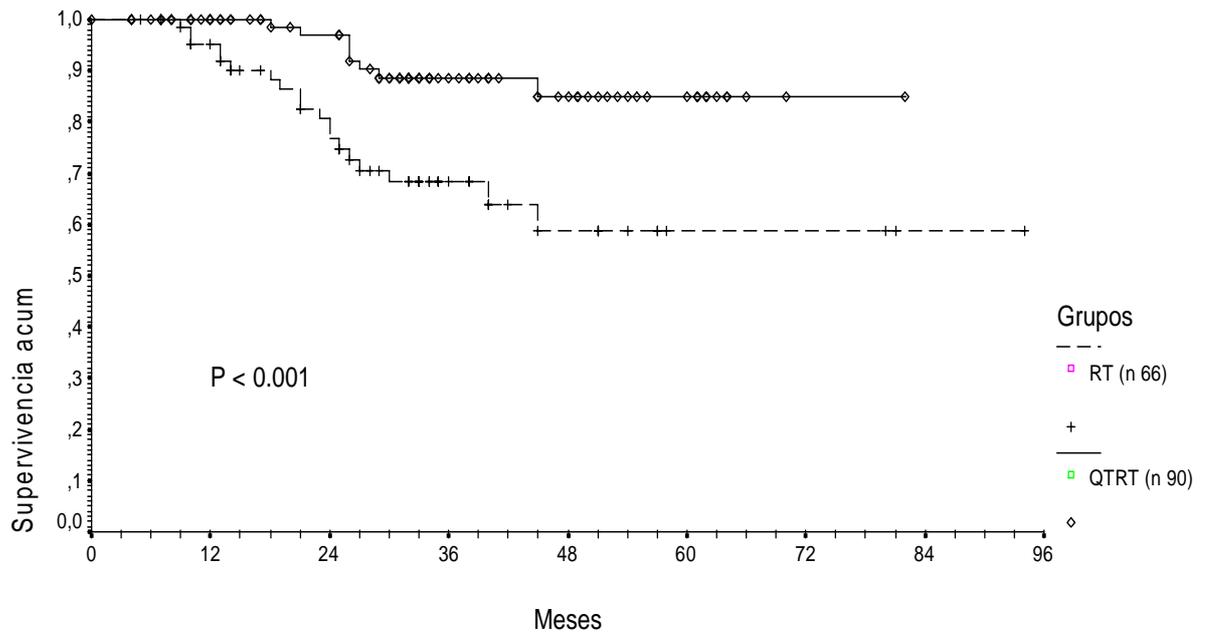


Fig. 3. Sobrevida Actuarial en Estadio II (a + b).

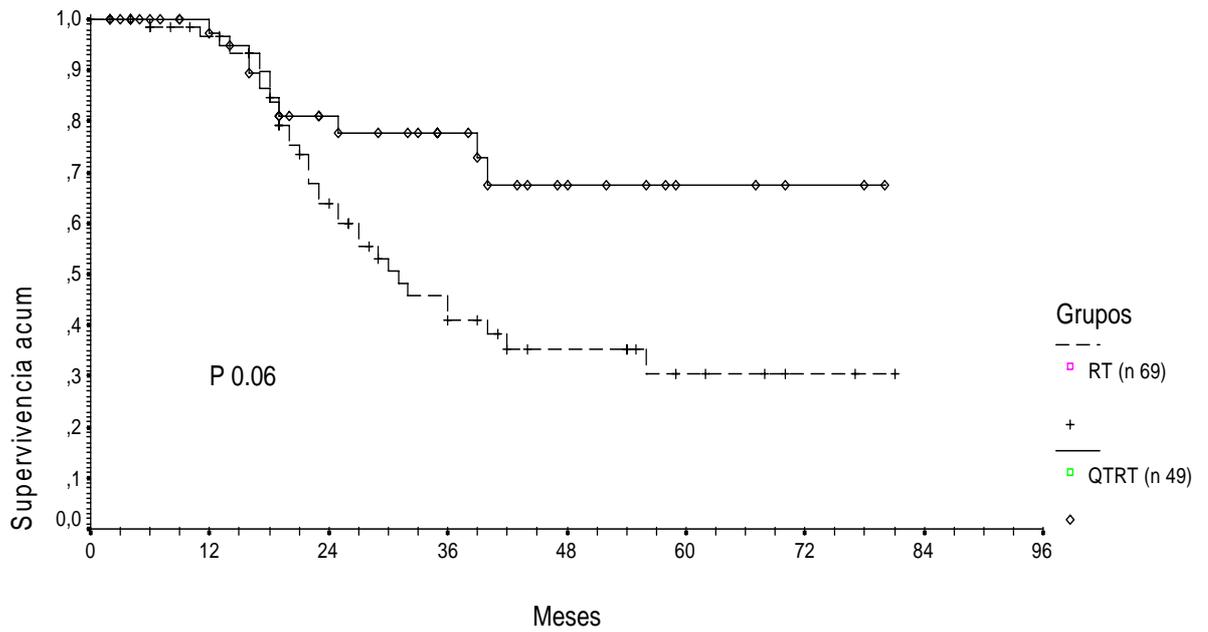


Fig. 4. Sobrevida Actuarial en Estadio III (a + b)

