



Artículo de investigación

Radioterapia y 5-fluorouracilo-cisplatino en el tratamiento del cáncer de cuello uterino de alto riesgo

Radiotherapy and 5-fluorouracil-cisplatin treatment for high-risk uterine cervical cancer

Eduardo Reyna Villasmil MD^a
Jorly Mejía Montilla MD^b
Duly Torres Cepeda MD^a
Nadia Reyna Villasmil MD^b
Andreina Fernández MD^b

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad Dr. Nerio Beloso Hospital Central Dr. Urquinaona. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

^b Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: evaluar la eficacia de la combinación de radioterapia y 5-fluorouracilo-cisplatino en el tratamiento del cáncer de cuello uterino de alto riesgo. **Materiales y métodos:** estudio retrospectivo en el que se revisaron los datos de pacientes tratadas en el periodo enero 2009 a diciembre 2019 en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Se revisaron los registros clínicos de todas las pacientes sometidas a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral que recibieron quimio-radioterapia concurrente adyuvante con 5-fluorouracilo-cisplatino (grupo de tratamiento) y se compararon con quienes no fueron manejadas con este régimen, las que no recibieron ningún tratamiento adyuvante o solo fueron tratadas con radioterapia (grupo control). Se evaluaron las características generales, efectos adversos del tratamiento, recurrencias de la enfermedad y supervivencia. **Resultados:** para el análisis final quedaron 164 pacientes, de las cuales 115 (70,1%) fueron del grupo de tratamiento y 49 (29,9%) del control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas entre ambos grupos ($p = ns$); sí las hubo en la frecuencia de recurrencias a distancia ($p = 0,0056$).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: abril 18 de 2020
Fecha aceptado: junio 6 de 2021

Autor para correspondencia:
Dr. Eduardo Reyna Villasmil
sippenbauch@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1040

La supervivencia libre de progresión y la global de ambos grupos no mostraron diferencias significativas ($p = 0,2678$ y $p = 0,3452$). *Conclusión:* no existen beneficios evidentes del uso de 5-fluorouracilo-cisplatino desde el punto de vista de progresión o supervivencia general, en pacientes con carcinoma cuello uterino de alto riesgo.

Palabras clave: cáncer de cuello uterino; radioterapia; 5-fluorouracilo; cisplatino.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Objective: to evaluate the efficacy of radiotherapy combined with 5-fluorouracil-cisplatin in the treatment of high-risk uterine cervical cancer. *Materials and methods:* Retrospective study, in which the data of patients treated between January 2009 and December 2019 at Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, was analyzed. The clinical records of all patients who underwent radical hysterectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy and received adjuvant concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil-cisplatin (treatment group) compared with those patients not managed with this regimen, those who did not receive any adjuvant treatment or received only radiotherapy (control group), were reviewed. The general characteristics, treatment adverse effects, disease recurrences and survival rate were evaluated. *Results:* 164 patients remained for the final analysis, of which 115 (70.1%) were in the treatment group and 49 (29.9%) in the control group. No statistically significant differences were found in the clinical characteristics of patients between the two groups ($p = ns$); while differences in the distant recurrence rate ($p = 0.0056$) were found. Progression-free survival and overall survival in both groups did not show significant differences ($p = 0.2678$ and $p = 0.3452$). *Conclusion:* there is no evident benefit of the use of 5-fluorouracil-cisplatin in terms of progression or overall survival in patients with high-risk cervical carcinoma.

Key words: cervical cancer; radiotherapy; 5-fluorouracil; cisplatin.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo el cáncer de cuello uterino es el séptimo más común y el tercero más frecuente ya que comprende 9,8% de todos los cánceres.¹ Además, es responsable de cerca de 200.000 muertes anuales y aproximadamente 78% ocurren en países en vías de desarrollo.² Para las mujeres con enfermedad en etapa temprana puede procederse a histerectomía radical con linfadenectomía pélvica más radioterapia como abordaje inicial. La tasa de supervivencia (83%) a 5 años es similar para ambos métodos de tratamiento.³ La cirugía radical es la opción preferida en mujeres más jóvenes con enfermedad en etapa temprana (estadios IA2, IB y IIA) ya que ofrece mejor conservación de la función sexual y gonadal, y evita los efectos de la radioterapia. También permite la evaluación de los ganglios linfáticos, que está asociada con el pronóstico, supervivencia y la posible utilización de la radioterapia para las metástasis locales.

Existen informes de factores de riesgo para la recurrencia del cáncer de cuello uterino. Diferentes estudios han reportado que el diámetro del tumor, invasión profunda del estroma, grado del tumor y afección del espacio linfovascular aumentan el riesgo de recurrencia y metástasis.⁴⁻⁷ Los márgenes vaginales y la extensión parametrial del tumor también son predictores importantes de la supervivencia

de las pacientes.⁶⁻⁸ Entre todas las variables, la afección de los ganglios linfáticos pélvicos y aórticos se ha identificado como otro factor pronóstico independiente y significativo. El intervalo libre de enfermedad luego de 3 años pasa de 87% a 61% en presencia de ganglios pélvicos positivos.^{5,8,9}

Existe experiencia con el uso de terapia adyuvante con radioterapia, quimioterapia o ambas para disminuir la posibilidad de recaída en pacientes con factores de riesgo de progresión del cáncer de cuello uterino. Un estudio previo llegó a la conclusión de que la radioterapia pélvica adyuvante posterior a la cirugía radical disminuye el número de recurrencias en estadio IB con factores de riesgo, como lo son más de un tercio de invasión estromal, compromiso del espacio linfático capilar y tumor de gran diámetro.¹⁰

Otro estudio que evaluó factores pronósticos adversos (compromiso de ganglios linfáticos, márgenes y parametrio) en quienes se habían sometido a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica, demostró que mejora la supervivencia general y la de 4 años hasta 71% y 81%, respectivamente.¹¹ El objetivo de la presente investigación fue evaluar la eficacia de la combinación de radioterapia junto con 5-fluorouracilo-cisplatino en el tratamiento del cáncer de cuello uterino de alto riesgo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo en el que se revisaron los datos de pacientes tratadas en el periodo enero 2009 a diciembre 2019. El tratamiento con radioterapia y 5-fluorouracilo-cisplatino más radioterapia se realizó en las pacientes atendidas en el Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. Este tratamiento se ofrece en el hospital desde junio 2005 y en forma rutinaria a todas las pacientes con cáncer de cuello uterino de alto riesgo desde 2007. Los resultados se compararon con un grupo de mujeres que no fueron tratadas con este régimen, que no recibieron ningún tratamiento adyuvante o solo recibieron radioterapia (grupo control).

Se revisaron los registros clínicos de todas las pacientes sometidas a histerectomía radical clase Piver III y linfadenectomía pélvica bilateral durante el período de estudio. Las pacientes que recibieron quimio-radioterapia concurrente adyuvante con 5-fluorouracilo-cisplatino fueron incluidas en el estudio. Se registraron datos demográficos como edad al momento del diagnóstico, así como la información con respecto a los hallazgos y resultados de la cirugía (tamaño del tumor, tipo histológico, grado y factores pronósticos como ganglios linfáticos, compromiso parametrial y margen positivo), los datos respecto a la terapia adyuvante (radioterapia, quimioterapia o ambas) tomada de los hallazgos operatorios, los reportes histopatológicos y la evaluación posoperatoria de cada caso. Las decisiones para el uso del tratamiento adyuvante se definieron en las reuniones conjuntas de los servicios de ginecología y oncología.

Las pacientes que fueron tratadas con radioterapia y 5-fluorouracilo-cisplatino recibieron el primer ciclo de quimioterapia en las 6 semanas siguientes a la cirugía. Se colocó una vía venosa central de Hickman antes del inicio del primer ciclo. Se realizaron 4 ciclos de quimioterapia con 3 intervalos semanales, cada ciclo consistió en cisplatino (70 mg/m²) en el día 1 seguido por infusión de 5-fluorouracilo (dosis total 4 g/m²), desde el día 2 al 5. En el primer ciclo de quimioterapia también se inició radioterapia, la pélvica de haz externo fue administrada durante 5 semanas, utilizando una dosis total de 45-50 Gy en 25-28. También se utilizó la braquiterapia de cúpula vaginal posterior a la radioterapia pélvica, colocada a 5 milímetros de la superficie con aplicador cilíndrico vaginal, utilizando la técnica de alta tasa de dosis. Todas las pacientes fueron tratadas en las instalaciones del hospital. La información de los efectos secundarios se evaluó y analizó de acuerdo con los criterios de toxicidad.

Al finalizar el tratamiento las pacientes fueron valoradas en la consulta de oncología ginecológica del hospital para detectar recurrencias. En el caso que se sospechara la reaparición de la enfermedad, se realizaban todas las mediciones y pruebas para su comprobación. Los casos con sospecha de recurrencia se discutieron para tomar decisiones sobre su manejo. El momento y localización de

todas las recidivas y la fecha de muerte por la enfermedad se registraron en pacientes que desarrollaron recurrencia de la enfermedad.

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22.0. Las comparaciones estadísticas en diferentes grupos se realizaron utilizando la prueba t de Student de dos muestras para las variables cuantitativas y la prueba de Chi cuadrado para las cualitativas. La supervivencia libre de progresión y la general se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de Log-Rank. La asociación de los factores de riesgo con la supervivencia se evaluó mediante la prueba log-rank de igualdad de supervivencia. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el periodo de estudio, 679 mujeres fueron sometidas a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica por cáncer de cuello uterino en estadio temprano (1A2 a IIA). Luego de revisar las historias clínicas y registros anatomopatológicos se encontró que solo 212 cumplían los criterios de inclusión para el estudio. Después se excluyeron 19 que recibieron solo radioterapia adyuvante pero sin quimioterapia, 9 no se ofrecieron y no recibieron quimioterapia adyuvante, 6 rechazaron la quimioterapia adyuvante sola, pero decidieron recibir radioterapia adyuvante, 5 se negaron a ser tratadas con radioterapia o quimioterapia adyuvante por razones personales, 4 no recibieron quimioterapia adyuvante, 3 cuyas historias clínicas estaban incompletas, 1 tenía diagnóstico de adenocarcinoma con componente papilar seroso del cuello uterino y había sido tratada con paclitaxel-carboplatino y 1 no regresó a las consultas de seguimiento posterior a la radio-quimioterapia. Para el análisis final quedaron 164 de las cuales 115 (70,1%) fueron tratadas con radioterapia junto con 5-fluorouracilo-cisplatino (grupo de tratamiento) y 49 (29,9%) recibieron radioterapia sin quimioterapia adyuvante (grupo control). El tiempo promedio de seguimiento de las pacientes fue de 40 meses.

Las características clínicas de las pacientes de ambos grupos se muestran en la **(tabla 1)**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, estadio clínico, tipo histológico, tamaño del tumor, ganglios pélvicos positivos, márgenes positivos y afección parametrial entre las pacientes del grupo de tratamiento y el control (p = ns). De las 164 de ambos grupos que se sometieron a radioterapia adyuvante, 3 en el grupo de tratamiento retrasaron el inicio de la radioterapia, 2 necesitaron cirugía vesical posoperatoria y una presentó neutropenia febril. Los retrasos oscilaron entre 1 y 3 semanas.

Respecto a los efectos adversos **(tabla 2)**, 53 (46,1%) los presentaron durante el tratamiento con radioterapia

y 5-fluorouracilo-cisplatino. La mayoría de los severos fueron gastrointestinales y hematológicos. De las 7 que desarrollaron neutropenia febril, tres fueron hospitalizadas y tratadas con transfusiones de sangre y factor estimulante de colonias de granulocitos.

Tabla 1. Variables demográficas

N (%)	Grupo de tratamiento (n = 115)	Grupo control (n = 49)	p
Edad, años	51,5 +/- 7,8	49,5 +/- 6,9	0,1222
Estadio			
IB1	59 (51,3)	27 (55,1)	0,5549
IB2	26 (22,7)	13 (26,5)	
IIA	30 (26,0)	9 (18,4)	
Tipo histológico			
escamoso	75 (65,2)	29 (59,2)	0,2259
adenocarcinoma	28 (24,3)	10 (20,4)	
adenoesquamoso	12 (10,4)	10(20,4)	
Tamaño del tumor, centímetros	3,0 +/-0,7	3,2 +/- 0,9	0,1272
Ganglios pélvicos positivos	79 (68,6)	31 (63,2)	0,5865
Margenes positivos	16 (13,9)	5 (10,2)	0,3441
Afección parametrial	58 (50,4)	29 (59,1)	0,3929

Fuente: los autores.

Tabla 2. Efectos adversos del tratamiento

N (%)	n = 115
Neutropenia	12 (10,4)
Diarrea	10 (8,7)
Vómitos	7 (6,1)
Neutropenia febril	7 (6,1)
Neurotoxicidad	6 (5,2)
Linfedema	6 (5,2)
Anemia	3 (2,6)
Ototoxicidad	2 (1,7)

Fuente: los autores.

Al evaluar la frecuencia de las recurrencias locales y a distancia (**tabla 3**), 6 pacientes (5,2%) del grupo de tratamiento y 7 (14,3%) del control presentaron recurrencias locales. En el primero hubo dos (1,7%) con recurrencia en cúpula vaginal y pelvis, pelvis y cúpula, respectivamente. La mayoría de las recurrencias en el

grupo control se observaron en la cúpula vaginal y pelvis (5 casos, 14,3%). Las diferencias entre los dos grupos en relación con la frecuencia y distribución de las recurrencias locales no fueron significativas ($p=0,1415$ y $p=0,1991$). En cuanto a las metástasis a distancia, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia (8,7% en el grupo de tratamiento comparado con 26,5% en el control; $p=0,0056$). En el grupo de tratamiento, las metástasis a distancia fueron tanto en abdomen y pulmones como en pulmones y ganglios paraaórticos, mientras que en el grupo control fueron más frecuentes en ganglios paraaórticos y hueso. Las diferencias en la distribución entre los grupos también fueron significativas.

Tabla 3. Frecuencia y distribución de las recurrencias

N (%)	Grupo de tratamiento (n = 115)	Grupo control (n = 49)	p
Local	6 (5,2)	7 (14,3)	0,1415
cúpula vaginal y pelvis	2 (1,7)	5 (10,2)	0,1991
pélvis	2 (1,7)	2 (4,1)	
cúpula vaginal	2 (1,7)	0	0,0056
Distancia	10 (8,7)	13 (26,5)	
abdomen y pulmones	5 (4,3)	2 (4,1)	
pulmones y ganglios paraaórticos	5 (4,3)	1 (2,0)	
gánglios paraaórticos	0	3 (6,1)	
hueso	0	3 (6,1)	
hígado y gánglios paraaórticos	0	2 (4,1)	
hueso y gánglios paraaórticos	0	1 (2,0)	0,0320
pulmones	0	1 (2,0)	

Fuente: los autores.

De las pacientes seleccionadas, 3 del grupo de estudio presentaron enfermedad persistente durante el tratamiento, 1 había completado 3 ciclos de quimioterapia y otra realizó dos ciclos cuando se observaron metástasis óseas. El campo de radioterapia se ajustó para el tratamiento de la enfermedad a distancia, pero las pacientes desarrollaron complicaciones y murieron en un periodo de 24 meses. Otra paciente murió de cáncer de estómago 4 años después de completar el tratamiento. Se confirmó que este no era metástasis del cáncer de cuello uterino. Por lo tanto, estas mujeres no fueron incluidas en el análisis de supervivencia del estudio. La prueba de comparación Log-Rank para comparar la supervivencia libre de progresión (**figura 1**) y supervivencia global (**figura 2**) de las pacientes del grupo de tratamiento y del control no encontró diferencias significativas ($p=0,2678$ y $p=0,3452$).

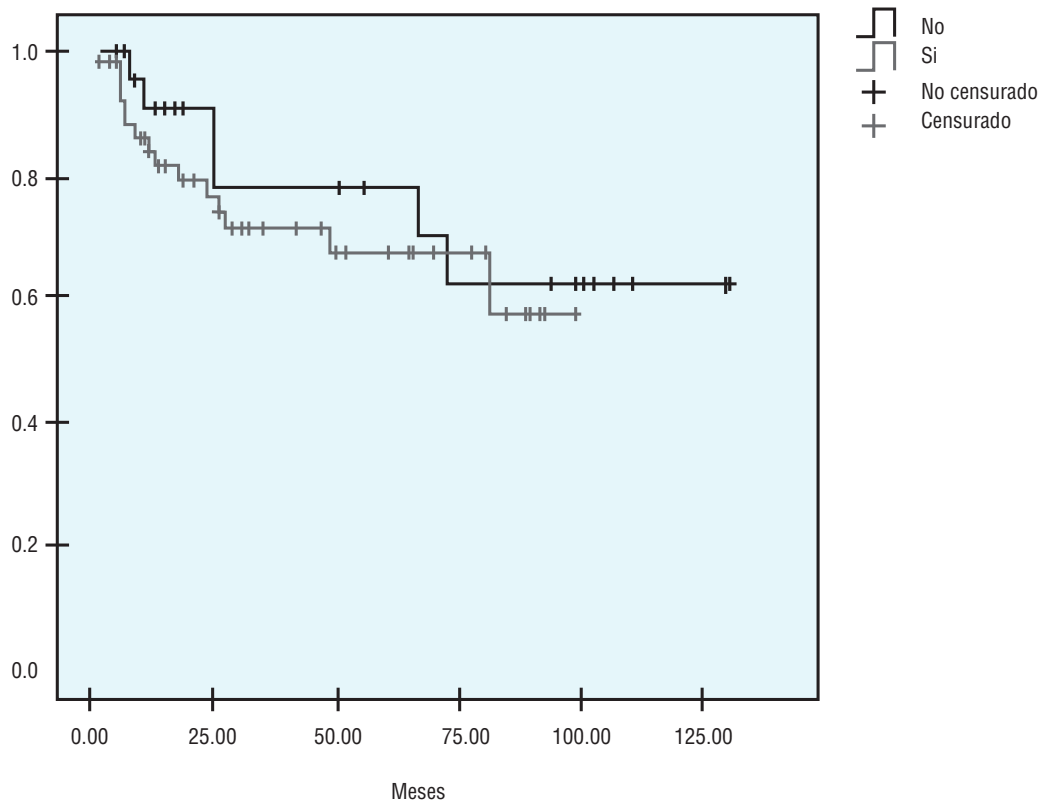


Figura 1. Supervivencia libre de progresión para las pacientes del grupo de tratamiento y el grupo control. Fuente: los autores.

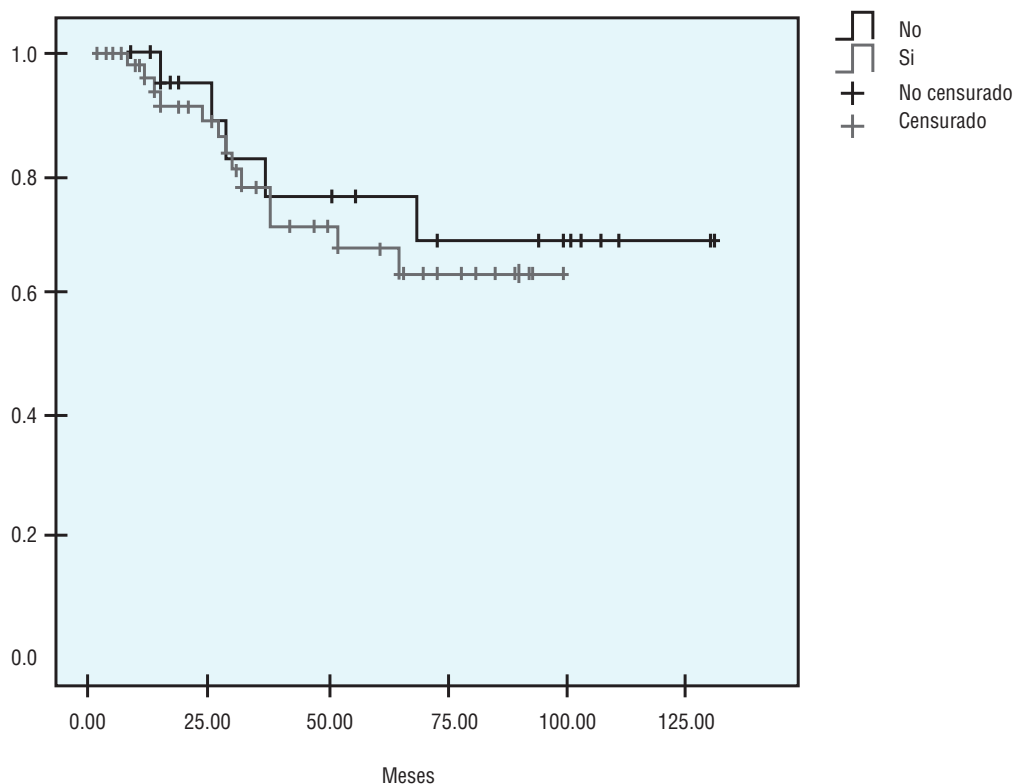


Figura 2. Supervivencia global para las pacientes del grupo de tratamiento y el grupo control. Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación revelan que el uso de radioterapia junto con 5-fluorouracilo-cisplatino disminuye el número de recurrencias posoperatorias de cáncer de cuello uterino, pero no aumenta la supervivencia. Varios estudios han demostrado que el uso de radioterapia después de la cirugía radical en pacientes con cáncer de cuello uterino de alto riesgo en estadio 1B con ganglios linfáticos negativos disminuyen el riesgo de recurrencia.^{2,10-13} No obstante, estos estudios no incluyeron pacientes con ganglios linfáticos pélvicos positivos, que es un factor pronóstico significativo.^{5,8,9} El protocolo de tratamiento con radioterapia más quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo y cisplatino postoperatorios en pacientes con ganglios linfáticos pélvicos positivos ha sido evaluado en varios estudios previos.^{11,14}

El uso simultáneo de quimioterapia y radioterapia ha ido ganado atención en fechas recientes. Los agentes identificados como radiosensibilizadores incluyen fluoropirimidina (5-fluorouracilo y fluorodeoxiuridina), gemcitabina y los platinos.¹⁵ El cisplatino ha sido objeto de estudio como uno de los agentes individuales más activos contra el carcinoma de cuello uterino. Su uso junto con la radioterapia tiene ventajas. Ambos actúan en forma sinérgica al aumentar la destrucción de las células tumorales, inhibir la reparación del daño inducido por la radiación, inducir una fase sensible al ciclo celular en las células tumorales y disminuir la fracción de células hipóxicas resistentes a la radioterapia. También es posible que pueda aumentar la destrucción celular por sí misma y reducir el riesgo de metástasis a distancia, aunque las dosis administradas en forma simultánea con la radioterapia son más bajas. Existe evidencia que demuestra que el uso de cisplatino junto con la radioterapia mejora la supervivencia general en mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, tumores grandes en estadio 1B (antes de la cirugía) y enfermedad de alto riesgo en etapa temprana (después de la cirugía).¹⁶⁻¹⁸

Diferentes estudios han evaluado el uso de 5-fluorouracilo y cisplatino, junto con la radioterapia, como parte del tratamiento del cáncer de cuello uterino. Para esto han propuesto que el 5-fluorouracilo, como radiosensibilizador potencial puede proporcionar ventajas adicionales al ser un anti-metabolito que inhibe la síntesis celular y la reparación del daño celular inducido por la radiación. La mayoría de esos estudios han sido realizados en el tratamiento de neoplasias malignas del colon.^{19,20} Estudios previos se han concentrado en casos de cuello uterino localmente avanzado.

En una investigación que usó la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo se observó aumento de la supervivencia de las mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado (estadios 1B2 y IIA con tumores al menos de 5 cm IIB a IVA). La supervivencia general y libre de recurrencia a los 5 años y la supervivencia fueron de 73%

y 58%, respectivamente.²¹ Estos hallazgos también fueron reportados por otra investigación que comparó cisplatino y 5-fluorouracilo con radioterapia de campo extendido en mujeres con enfermedad local avanzada.²²

Otro estudio comparó radioterapia con 3 regímenes de quimioterapia concurrentes (cisplatino solo, cisplatino-5-fluorouracilo-hidroxiurea y solo hidroxiúrea) en pacientes con cáncer de cuello uterino estadios IIB a IV. El uso de cisplatino solo o en combinación con otros agentes mejoró la supervivencia libre de progresión a los 24 meses (67%) comparado con hidroxiúrea sola (47%).²³ De la misma forma, otra investigación también demostró que la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo produjo mejor supervivencia libre y general comparado con la hidroxiúrea, cuando se combina con radioterapia en enfermedad localmente avanzada (estadios IIB-IVA).²⁴

Varios de los estudios previamente mencionados han suministrado evidencia que demuestra el resultado del uso de cisplatino asociado con la radioterapia.^{16-18,21-24} No obstante, se debe considerar la posibilidad de utilizar la combinación 5-fluorouracilo-cisplatino en pacientes cuyos tumores sean mayores de 2 centímetros o con más de un ganglio linfático pélvico positivo, como se recomienda en las revisiones más recientes.²⁵ Los resultados demostraron que la combinación de 5-fluorouracilo-cisplatino y radioterapia, aunque producen disminución significativa de la frecuencia de recurrencias, no tiene diferencias significativas en la supervivencia general y libre de progresión entre las mujeres tratadas comparadas con aquellas del grupo control.

El significado de los hallazgos puede llevar a confusiones debido al pequeño número de la muestra en este estudio. El factor de riesgo más frecuente en el grupo de tratamiento fue la afección de los ganglios linfáticos pélvicos. Esto puede contribuir a que los paraaórticos sean el sitio más frecuente de recurrencia de la enfermedad, como resultado de la diseminación linfática. La afectación ganglionar paraaórtica se detectó en un número significativo de participantes a pesar del tratamiento con quimioterapia adyuvante. Es posible que la adición de quimioterapia adyuvante no sea tan efectiva para reducir la posibilidad de metástasis a distancia como se ha sugerido.

Los efectos secundarios hematológicos y gastrointestinales son relativamente comunes como lo reportan estudios previos.^{11,14} La evaluación rápida y el tratamiento de efectos adversos moderados o severos son vitales para evitar la muerte cuando estos efectos secundarios son manejables. La educación de las pacientes con respecto a la búsqueda de atención médica inmediata es crucial.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación demuestran que no existen beneficios significativos del uso de 5-fluorouracilo-cisplatino, desde el punto de vista de progresión o

supervivencia general en pacientes con carcinoma de cuello uterino de alto riesgo, aunque es posible que disminuya la frecuencia de metástasis a distancia. Son necesarios estudios multicéntricos y al azar para confirmar los resultados de esta investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, Alemán A, Torrella A, Chico M, Vicente M, Díaz JM, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Perucha J, Franch P, Navarro C, Ardanaz E, Bigorra J, Rodrigo P, Bonet RP; REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799-825. doi: 10.1007/s12094-016-1607-9.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524-548. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
- Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD010260. doi: 10.1002/14651858.CD010260.pub2.
- Fregnani JH, de Oliveira Latorre Mdo R, Novik PR, Lopes A, de Oliveira JC, Tsunoda AT, Soares FA. Extent of pelvic lymphadenectomy in women with squamous cell carcinoma of the uterine cervix: is there any prognostic value? *J Surg Oncol*. 2009;100(3):252-7. doi: 10.1002/jso.21252.
- Brambs CE, Höhn AK, Hentschel B, Fischer U, Bilek K, Horn LC. The prognostic impact of grading in FIGO IB and IIB squamous cell cervical carcinomas. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(2):198-204. doi: 10.1055/a-0828-7681.
- Trudel M, Merlot B, Dedet B, Faye N, Kerdraon O, Vinatier D, Collinet P. Is radical hysterectomy necessary in surgical procedure for early stage cervical cancer? *Gynecol Obstet Fertil*. 2013;41(12):715-21. doi: 10.1016/j.gyobfe.2013.10.002.
- Sakakibara A, Matsui K, Katayama T, Higuchi T, Terakawa K, Konishi I. Age-related survival disparity in stage IB and IIB cervical cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(3):686-694. doi: 10.1111/jog.13891.
- Liu MT, Hsu JC, Liu WS, Wang AY, Huang WT, Chang TH, Pi CP, Huang CY, Huang CC, Chou PH, Chen TH. Prognostic factors affecting the outcome of early cervical cancer treated with radical hysterectomy and post-operative adjuvant therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(2):174-81. doi: 10.1111/j.1365-2354.2007.00831.x.
- Chen L, Lü WG, Xie X, Chen HZ, Yu H, Ni XH. Analysis of prognostic factors in patients with cervical squamous cell carcinoma of stage Ib and Iia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005;40(4):239-42.
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):169-76.
- Lee JW, Kim BG, Lee SJ, Lee SH, Park CS, Lee JH, Huh SJ, Bae DS. Preliminary results of consolidation chemotherapy following concurrent chemoradiation after radical surgery in high-risk early-stage carcinoma of the uterine cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17(6):412-7. doi: 10.1016/j.clon.2005.02.006
- Sartori E, Tisi G, Chiudinelli F, La Face B, Franzini R, Pecorelli S. Early stage cervical cancer: adjuvant treatment in negative lymph node cases. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1 Suppl 1):S170-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.07.026
- Rushdan MN, Tay EH, Khoo-Tan HS, Lee KM, Low JH, Ho TH, Yam KL. Tailoring the field and indication of adjuvant pelvic radiation for patients with FIGO stage Ib lymph nodes-negative cervical carcinoma following radical surgery based on the GOG score—a pilot study. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33(4):467-72.
- Mabuchi S, Morishige K, Isohashi E, Yoshioka Y, Takeda T, Yamamoto T, Yoshino K, Enomoto T, Inoue T, Kimura T. Postoperative concurrent nedaplatin-based chemoradiotherapy improves survival in early-stage cervical cancer patients with adverse risk factors. *Gynecol Oncol*. 2009;115(3):482-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.002.
- Reichert ZR, Wahl DR, Morgan MA. Translation of targeted radiation sensitizers into clinical trials. *Semin Radiat Oncol*. 2016;26(4):261-70. doi: 10.1016/j.semradonc.2016.06.001.
- Petrelli F, De Stefani A, Raspagliesi F, Lorusso D, Barni S. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):166-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.04.049.
- Stehman FB, Ali S, Keys HM, Mudderspach LI, Chafe WE, Gallup DG, Walker JL, Gersell D. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage IB cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(5):503.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.003
- Cheewakriangkrai C, Srisomboon J, Chitapanarux I, Suprasert P, Phongnarisorn C, Siriaree S, Charoenkwan K. Concurrent cisplatin-based chemoradiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB-IIA cervical cancer. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(10):1331-7.
- Valdes G, Iwamoto KS. Re-evaluation of cellular radiosensitization by 5-fluorouracil: high-dose, pulsed administration is effective and preferable to conventional low-dose, chronic administration. *Int J Radiat Biol*. 2013;89(10):851-62. doi: 10.3109/09553002.2013.797620.

20. Liu JL, Huang WS, Lee KC, Tung SY, Chen CN, Chang SF. Effect of 5-fluorouracil on excision repair cross-complementing 1 expression and consequent cytotoxicity regulation in human gastric cancer cells. *J Cell Biochem.* 2018;119(10):8472-8480. doi: 10.1002/jcb.27073.
21. Matsuo K, Shimada M, Aoki Y, Sakamoto M, Takeshima N, Fujiwara H, Matsumoto T, Mikami M, Sugiyama T. Comparison of adjuvant therapy for node-positive clinical stage IB-IIb cervical cancer: Systemic chemotherapy versus pelvic irradiation. *Int J Cancer.* 2017;141(5):1042-1051. doi: 10.1002/ijc.30793.
22. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, Rotman M, Gershenson D, Mutch DG. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):872-80.
23. Datta NR, Stutz E, Liu M, Rogers S, Klingbiel D, Siebenhüner A, Singh S, Bodis S. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):374-385. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.033.
24. Tangjitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Manusirivithaya S, Supawattanabodee B. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD010401. doi: 10.1002/14651858.CD010401.pub2.
25. Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Berek JS, Souhami L, Grigsby PW, Gordon W Jr, Alberts DS; Gynecologic Oncology Group; Southwest Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):721-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.11.007

