

I/182/91

CONTENIDO

INTRODUCCION
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CUELLO UTERINO AVANZADO
METODOS Y MATERIALES
RADIOTERAPIA - QUIMIOTERAPIA

RESULTADOS

DISCUSION

RESUMEN

BIBLIOGRAFIA

Autores: Dr. FELIPE TORRES SILVA
Dr. ARMANDO GAITAN G.
Dr. LUIS CARLOS MARTINEZ N.

SANTA FE DE BOGOTA D.C.
Agosto de 1991

de ginecología y oncología (1901) en 1958 demostraron la alta
eficacia en el tratamiento de los resultados de tratamiento en cáncer

1959, 2017
El tratamiento de los pacientes con carcinoma avanzado de cuello
de útero no ha cambiado durante los últimos 30 años y a pesar de
los avances en las técnicas de radioterapia y cirugía, se han
ido reduciendo los beneficios obtenidos en la supervivencia.

El objetivo de este trabajo es describir el estado
de la literatura científica en el campo de la radioterapia y cirugía
en el tratamiento de los pacientes con carcinoma avanzado de cuello
de útero.

Según BIBLIOGRAFÍA la sección de estadísticas en 1950 el Instituto

RESUMEN

DISCUSIÓN (es la parte principal de un trabajo) (6-10)

Según RESULTADOS los resultados obtenidos en el estudio de 1950 y 1955

de los MÉTODOS Y MATERIALES (es la parte en la que se describe el

INTRODUCCIÓN (es la parte en la que se describe el estado de la

literatura científica en el campo de la radioterapia y cirugía

CONTENIDO

tasa de duración del Cáncer de Cuello Uterino en Estados
tempranos, mientras que en Estados Avanzados la supervivencia dis-
minuye considerablemente. (INTRODUCCION)

En el Instituto Nacional de Cancerología se dan tratar
aproximadamente 800 casos nuevos anuales de Cáncer de Cuello
Uterino y de estos, 350 pertenecen a E-II-B y III B FIGO. Estos
Grupos tienen una supervivencia global a 5 años del 35% y la falta
de control local es la causa principal de muerte. (6-10)

Desde los reportes iniciales de Nigro en 1974 usando 5

Según datos de la Sección de Estadística en 1990 al Instituto
Nacional de Cancerología ingresaron 790 pacientes con diagnóstico
de Cáncer de Cuello Uterino de los cuales 417 pertenecen a Estado
III. celulares de Esófago, Cabeza y Cuello, Pulmón; encontrándose

en estos pacientes una desaparición rápida del tumor durante el

El tratamiento de los pacientes con Carcinoma Avanzado de Cuello
Uterino no ha cambiado durante los últimos 30 años y a pesar de
una mejoría en las técnicas de Radioterapia y Cirugía, se han
visto solamente pequeños cambios en la supervivencia.

(5,9,20). y sabiendo la alta incidencia y mortalidad del Cáncer

del Cuello Uterino en nuestro país se inició en el Instituto

En el reporte anual de los resultados de tratamiento en Cáncer
Ginecológico en Estocolmo dado por la Federación Internacional
de Ginecología y Oncología (FIGO) en 1988 demuestran la alta

Otro brazo con radioterapia, SFU y quimioterapia C y un último
brazo radioterapia y SFU.

tasa de curación del Cáncer de Cuello Uterino en Estadios Tempranos, mientras que en Estados Avanzados la sobrevida disminuye considerablemente. (13)

Las fallas incluyen persistencia o recaída de enfermedad loco-regional con o sin presencia de metástasis a distancia. Una vez se diagnostica la recaída a nivel loco-regional, la supervivencia es de 4-7 meses aproximadamente. (10 - 17)

La finalidad de este estudio fue determinar si la adición de la

Desde los reportes iniciales de Nigro en 1974 usando 5-Fluorouracilo (5FU) y Mitomicina C con radioterapia en el tratamiento del Carcinoma del Canal Anal; se ha usado la combinación de quimioterapia y radioterapia en los Carcinomas Escamocelulares de Esófago, Cabeza y Cuello, Pulmón; encontrándose en estas pacientes una desaparición rápida del tumor durante el tratamiento y un control local en 95% de los pacientes con Carcinoma del Canal Anal con un seguimiento promedio de 2.2 años. (1,2,3,5,10,12,17).

Por esto y sabiendo la alta incidencia y mortalidad del Cáncer del Cuello Uterino en nuestro país se inició en el Instituto Nacional de Cancerología desde 1988 un protocolo de tratamiento del Cáncer Escamocelular de Cuello Uterino Avanzado utilizando 3 modalidades de tratamiento: Un brazo con radioterapia exclusiva, otro brazo con radioterapia, 5FU y Mitomicina C y un último brazo radioterapia y 5FU.

Previo a este trabajo se realizo un estudio Fase II con 20 pacientes con Cáncer de Cérvix Avanzado con RT, 5FU y Mitomicina C para valorar toxicidad ayuda hematológica y no hematológica, llegándose a la conclusión de que la toxicidad con este tipo de tratamiento es aceptable y tolerable para las pacientes; por lo cual se inició este estudio comparativo de 3 brazos para valorar resultados, de 1988 hasta Enero de 1991 64 pacientes con Cáncer de Cuello Uterino Avanzado (C-III B, FIGO) fueron tratados con La finalidad de este estudio fué determinar si la adición de la quimioterapia al tratamiento tradicional del Cáncer de Cuello Uterino avanzado aumenta el control local o altera la tasa de supervivencia y valorar la morbilidad de la combinación de este tratamiento. (11)

Tercer Grupo con radioterapia + 5FU (RT + 5FU):

Cuatro (4) pacientes fueron excluidas del estudio por abandono del tratamiento después de iniciado y por dificultades en el seguimiento. Entraron en el estudio 24 pacientes en el Primer Grupo, 26 pacientes en el Segundo Grupo y 9 pacientes en el Tercer Grupo. Las pacientes se seleccionaron en forma aleatoria y fueron valoradas en las consultas de Ginecología y de Radioterapia para establecer la extensión de la enfermedad de cada una. El corte de este trabajo se realizo en Junio 30 de 1991.

El seguimiento fue entre 3 y 28 meses para el Grupo 1 con un promedio de 14 meses; entre 5 y 36 meses para el Grupo 2 con un promedio de 19 meses y entre 5 y 18 meses para el Grupo 3 con un promedio de 10 meses.

METODOS Y MATERIALES

Los pacientes se clasificaron de acuerdo a las reglas de FIGO. Desde Junio de 1988 hasta Enero de 1991, 64 pacientes con Cáncer de Cuello Uterino avanzado (E-III B, FIGO) fueron tratados con 3 modalidades de tratamiento. El estudio prolongado, cuya edad no fuera superior a 65 años, sin enfermedades pélvica inflamatoria,

- Primer Grupo con radioterapia (RT): fuese la radioterapia
- Segundo Grupo con Radioterapia + 5FU + Mitomicina + Cisplatina (Rt+5FU+MIT) y Hemoglobina superior a 10 gr%.
- Tercer Grupo con radioterapia + 5FU (RT + 5FU):

La edad varia entre 24 y 63 años, con edad promedio de 46.8 años. Cuatro (4) pacientes fueron excluidas del estudio por abandono del tratamiento después de iniciado y por dificultades en el seguimiento. Entraron en el estudio 24 pacientes en el Primer Grupo, 26 pacientes en el Segundo Grupo y 9 pacientes en el Tercer Grupo. Las pacientes se seleccionaron en forma aleatoria y fueron valoradas en las consultas de Ginecología y de Radioterapia para establecer la extensión de la enfermedad de común acuerdo. El corte de este trabajo se realizo en Junio 30 de 1991.

El seguimiento fué entre 3 y 26 meses para el Grupo 1 con un promedio de 14 meses; entre 5 y 36 meses para el Grupo 2 con un promedio de 19 meses y entre 5 y 16 meses para el Grupo 3 con un promedio de 10 meses.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo a las reglas de FIGO. Se incluyeron pacientes cuya patología fuera Carcinoma Escamoclular de Cuello Uterino, E-III-B, que aceptaran entrar en el estudio, disponibles para seguimiento prolongado, cuya edad no fuera superior a 65 años, sin enfermedad pélvica inflamatoria, sin enfermedades intercurrentes, que modifiquen la radioterapia sin antecedentes de radioterapia o quimioterapia, sin otros cánceres mayores y hemoglobina superior a 10 gr%.

La edad varía entre 24 y 63 años, con edad promedio de 46.8 años. Se utilizó radiación de supervoltaje. Los campos utilizados la dosis de teleterapia y braquiterapia están esquematizados en el Cuadro 1.

En el brazo 2 y 3 el 5 FU se administró en infusión continua durante los 4 primeros días de la radioterapia pélvica externa. La Mitomicina C se administró en el brazo 2 en bolo endovenoso el día 1 de tratamiento.

CUADRO 1: DOSIS, CAMPOS, RESPUESTA, CONTROL LOCAL

RT cGYS	RT Refuerzo Linea Medica	Campos	Control Local	Respuesta	Sobrevida
7000 / 35 20 d 1500 pto A	NO	4 A.P Laterales	NO	R.P	14 meses
5800 / 25 12 d 3000 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	17 meses
7000 / 35 15 d 1500 Pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	4 meses
7000 / 35 15 d 1500 Pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	3 meses
6000 / 30 20 d 2500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	6 meses
5800 / 29 32 d 2500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.P.	5 meses
5000 / 25 20 d 3500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	24 meses
7000 / 35	NO	4 A.P Laterales	NO	R.P.	9 meses
4800 / 24 20 d 3500 pto A	600 / 3	4 A.P Laterales	SI	R.C.	11 meses
5000 / 25 21 d 3500 pto A	600 / 3	4 A.P Laterales	SI	R.C.	20 meses
5000 / 25 14 d 3500 pto A	600 / 3	4 A.P Laterales	SI	R.C.	27 meses
6000 / 30 14 d 2500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	12 meses
7000 / 35 17 d 1500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	10 meses

CUADRO 1: DOSIS, CAMPOS, RESPUESTA, CONTROL LOCAL

RT cGYS	RT Refuerzo Linea Medica	Campos	Control Local	Respuesta	Sobrevida
7000 / 35	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C	12 meses
6000 / 35 18 d 1500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	18 meses
5000 / 25 13 d 3500 Pto A	600 / 3	4 A.P Laterales	SI	R.C.	12 meses
6000 / 30 14 d 1500 Pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	19 meses
6000 / 30 14 d 2237 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	8 meses
5000 / 25 20 d 3500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	24 meses
7000 / 35 14 d 1400 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	24 meses
6000 / 30 42 d 1397 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	26 meses
5800 / 24 8 d 3500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	20 meses
5000 / 25 11 d 3000 pto A	800 / 4	4 A.P Laterales	SI	R.C.	15 meses
5000 / 25 14 d 3500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	15 meses
6000 / 30 6 d 2500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	10 meses
6000 / 30 12 d 2500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	15 meses

CUADRO 1: DOSIS, CAMPOS, RESPUESTA, CONTROL LOCAL

RT cGYS	RT Refuerzo Linea Medica	Campos	Control Local	Respuesta	Sobrevida
7000 / 35 15 d 1500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	5 meses
5000 / 25 16 d 3500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	7 meses
5000 / 25 15 d 3500 Pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	5 meses
7000 / 35 14 d 1032 Pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	9 meses
5000 / 25 10 d 3500 pto A	600 / 3	4 A.P Laterales	SI	R.C.	32 meses
6000 / 30 20 d 3521 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	20 meses
5000 / 25 20 d 3500 pto A	600 / 3	4 A.P Laterales	SI	R.C.	36 meses
5000 / 25 13 d 3500 pto A 34 d 2800 pto A	NO	2 A.P	SI	R.C.	34 meses
5800 / 29 19 d 3000 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	34 meses
7000 / 35 25 d 1500 pto A 7 meses 6000 a 1 ant m.	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	26 meses
5000 / 25 34 d 3000 pto A	NO	2 A.P	SI	R.C.	8 meses
5000 / 25 13 d 3000 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	36 meses
5000 / 25 20 d 3500 pto A	600 / 3	4 A.P Laterales	SI	R.C.	36 meses

CUADRO 1: DOSIS, CAMPOS, RESPUESTA, CONTROL LOCAL

RT cGYS	RT Refuerzo Linea Medica	Campos	Control Local	Respuesta	Sobrevida
5000 / 25 22 d 4000 pto A	600 / 3	4 A.P Laterales	SI	R.C	36 meses
5000 / 25 12 d 3500 pto A	600 / 3	4 A.P Laterales	SI	R.C.	36 meses
5000 / 25 10 d 3500 Pto A	600 / 3	4 A.P Laterales	SI	R.C.	12 meses
7000 / 35 24 d 1500 Pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	10 meses
5800 / 24 11 d 3000 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	10 meses
5000 / 25 14 d 3500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	18 meses
6000 / 30 11 d 2584 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	12 meses
5000 / 25 11 d 4500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	8 meses
7000 / 35 15 d 1506 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	13 meses
7000 / 35 15 d 1500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	13 meses
7000 / 35 12 d 1500 pto A	NO	4 A.P Laterales	NO	R.P.	13 meses
7000 / 35 15 d 1500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	5 meses
5000 / 25 16 d 4000 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	7 meses

CUADRO 1: DOSIS, CAMPOS, RESPUESTA, CONTROL LOCAL

RT cGYS	RT Refuerzo Linea Medica	Campos	Control Local	Respuesta	Sobrevida
5000 / 25 7 d 3500 pto A	NO	4 A.P Laterales	NO	R.C	11 meses
5000 / 27 13 d 3500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	11 meses
6000 / 30 14 d 2500 Pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	16 meses
7000 / 35 15 d 1506 Pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	11 meses
6000 / 30 19 d 2500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	16 meses
7000 / 35 15 d 1506 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.P.	11 Meses
6000 / 30 19 d 2500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	10 meses
6000 / 30 18 d 2485 pto A	NO	4 A.P Laterales	NO	R.P.	10 meses
6000 / 30 17 d 1500 pto A	NO	4 A.P Laterales	SI	R.C.	6 meses

RC: RESPUESTA COMPLETA

RP: RESPUESTA PARCIAL

El 5FU en infusión continua se repitió durante los tres (3) primeros días de curieterapia.

La dosis de 5 FU fué de 750 mlgs/m²/día (máximo 1250 mlgrs/día).

La dosis de Mitomicina C fué de 10 mlgs/m²/día (día 1 máximo 15 mlgrs solamente). Las pacientes fueron seguidas y controladas con

CH, Plaquetas semanales durante el tratamiento.

Para aplicación de la curieterapia se siguieron los siguientes

parámetros ideales:

- Tumor menor de 3 cms.

- Histerometría aproximada de 7 cms.

- Utero en anteversoflexión o posición indiferente.

	LEUCOCITOS	PLAQUETS
NINGUNA	> 4000	> 120.000 /mm
LEVE	3000 - 4000	90000 - 120000
MODERADO	2000 - 3000	50000 - 90000
SEVERA	1000 - 2000	25000 - 50000
VIDA EN PELIGRO	< 1000	< 25000

LOS VALORES ESTAN EN: mm³

A todos los pacientes se les realizó: CH, urografía, Pruebas de Función hepática y renal, P. de O. Glicemia, Rx. de Tórax, Cistoscopia.

Para evaluar toxicidad hematológica se utilizarán los criterios del Southeastern Cancer Study Group. (5)

Para la toxicidad no hematológica se utilizarán los criterios de Pérez. (14)

CUADRO 2: CRITERIOS DE TOXICIDAD HEMATOLOGICA

	LEUCOCITOS	PLAQUETAS
NINGUNA	> 4000	> 120.000 / MM
LEVE	3000 - 4000	90000 - 120000
MODERADO	2000 - 3000	50000 - 90000
SEVERA	1000 - 2000	25000 - 50000
VIDA EN PELIGRO	< 1000	< 25000

LOS VALORES ESTAN EN: MM³

Grado 1 No requiere tratamiento.

Grado 2 Ceder la medicación.

Grado 3 Et considerar la radioterapia.

La respuesta fue definida como:

RESPUESTA - COMPLETA: Resolución completa de todos los síntomas y de la enfermedad visible.

CRITERIOS: RESPUESTA PARCIAL: Disminución del 50% o más de todos los diámetros de la lesión medular con disminución de los

1. Síntomas Menores: Síntomas limitados que responden a manejo simple ambulatorio que se desarrollan durante el tratamiento y disminuyen durante las 4 semanas siguientes de completar el tratamiento.

CONTROL LOCAL: Ausencia completa de enfermedad medible en

2. Síntomas Mayores: Síntomas que se repiten y que a menudo requieren hospitalización para diagnóstico pero no para manejo quirúrgico.

3. Complicaciones que requieren cirugía mayor: Para corrección o que amenazan la vida.

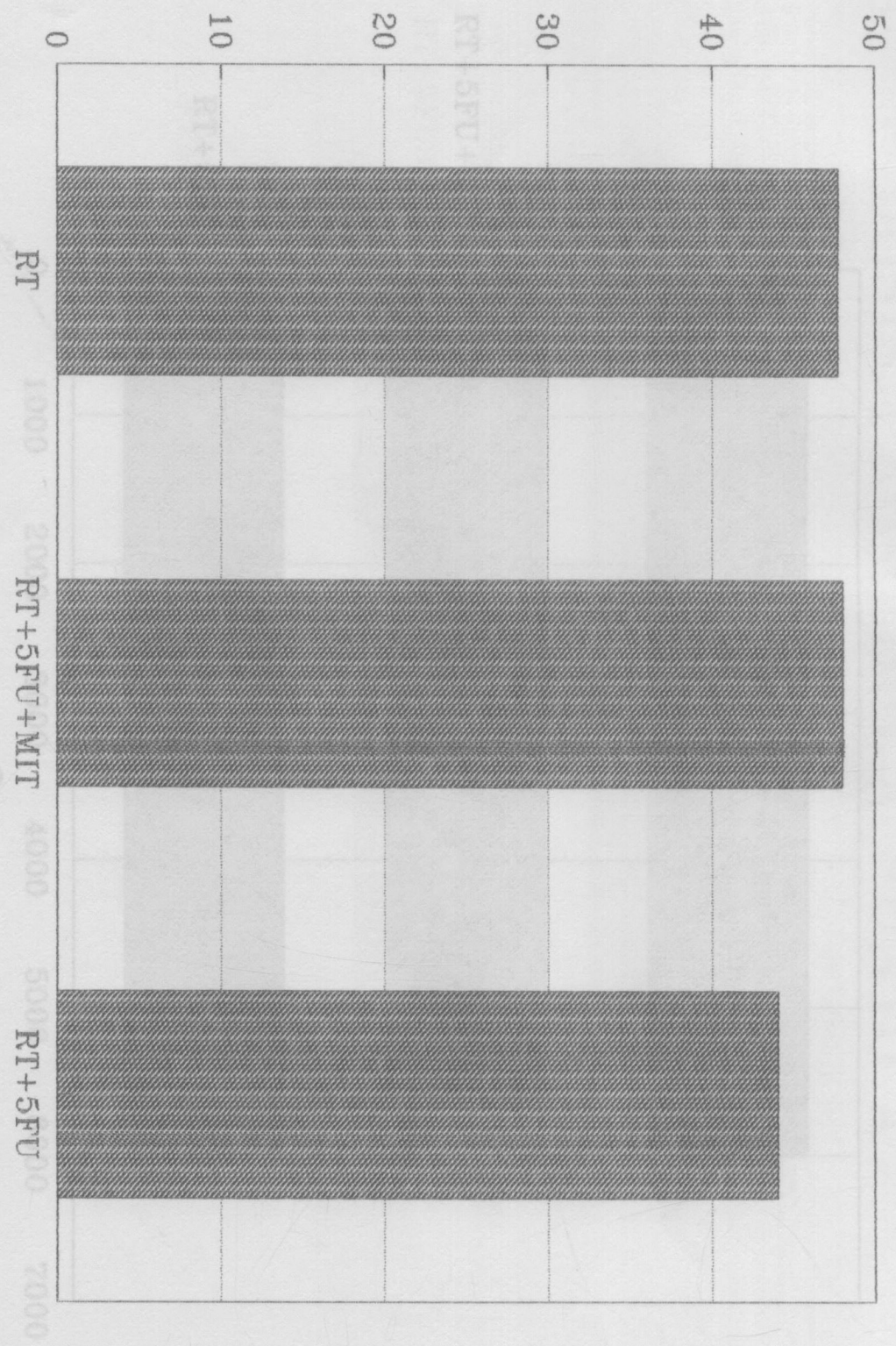
En cuando a síntomas como vómito, diarrea se dividen en grados:

- Grado 1 No necesita tratamiento.
- Grado 2 Cede a la medicación.
- Grado 3 Se suspende la radioterapia.

La respuesta fué definida como:

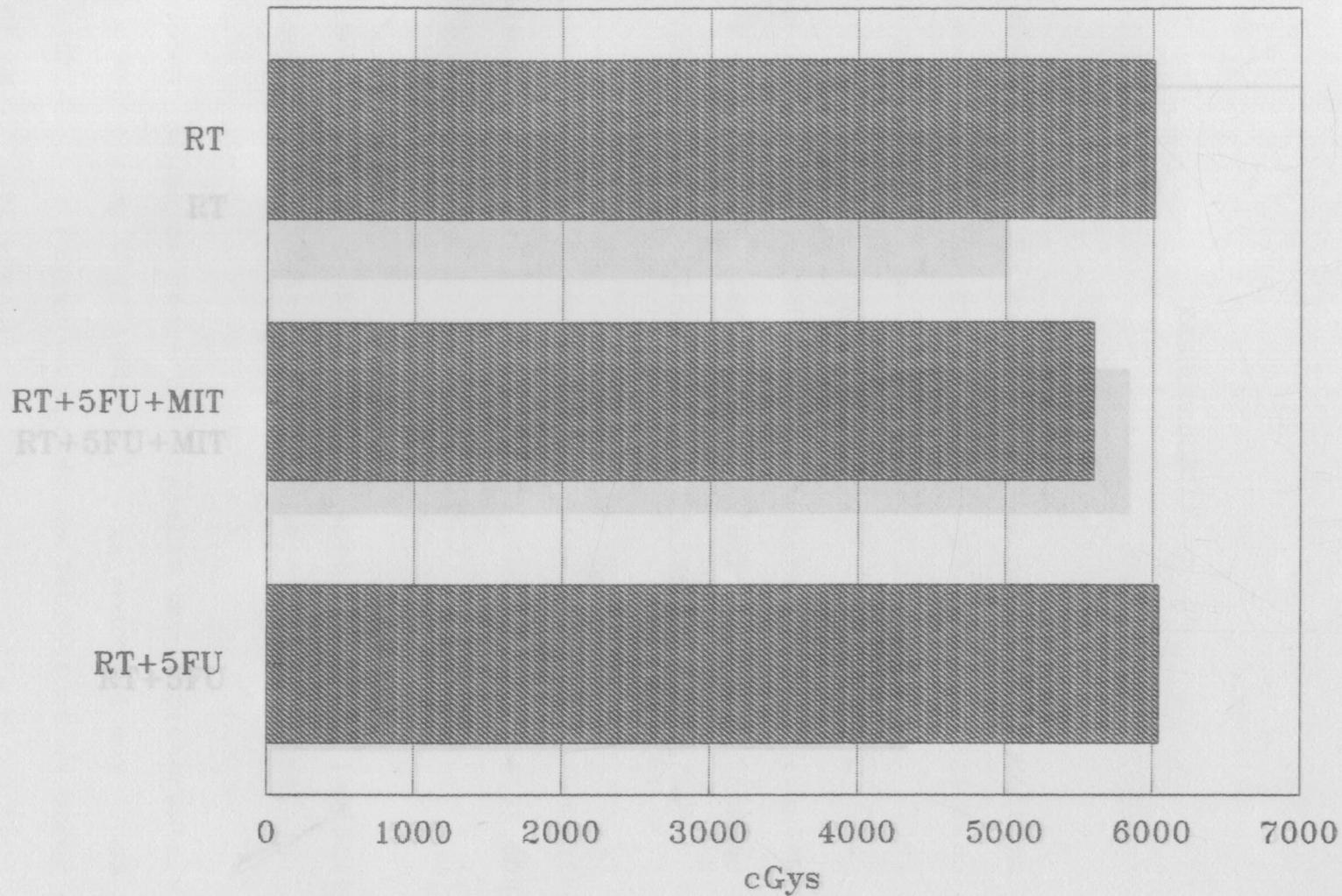
- **RESPUESTA - COMPLETA:** Resolución completa de todos los síntomas y de la enfermedad medible.

PROMEDIO DE EDAD POR GRUPOS

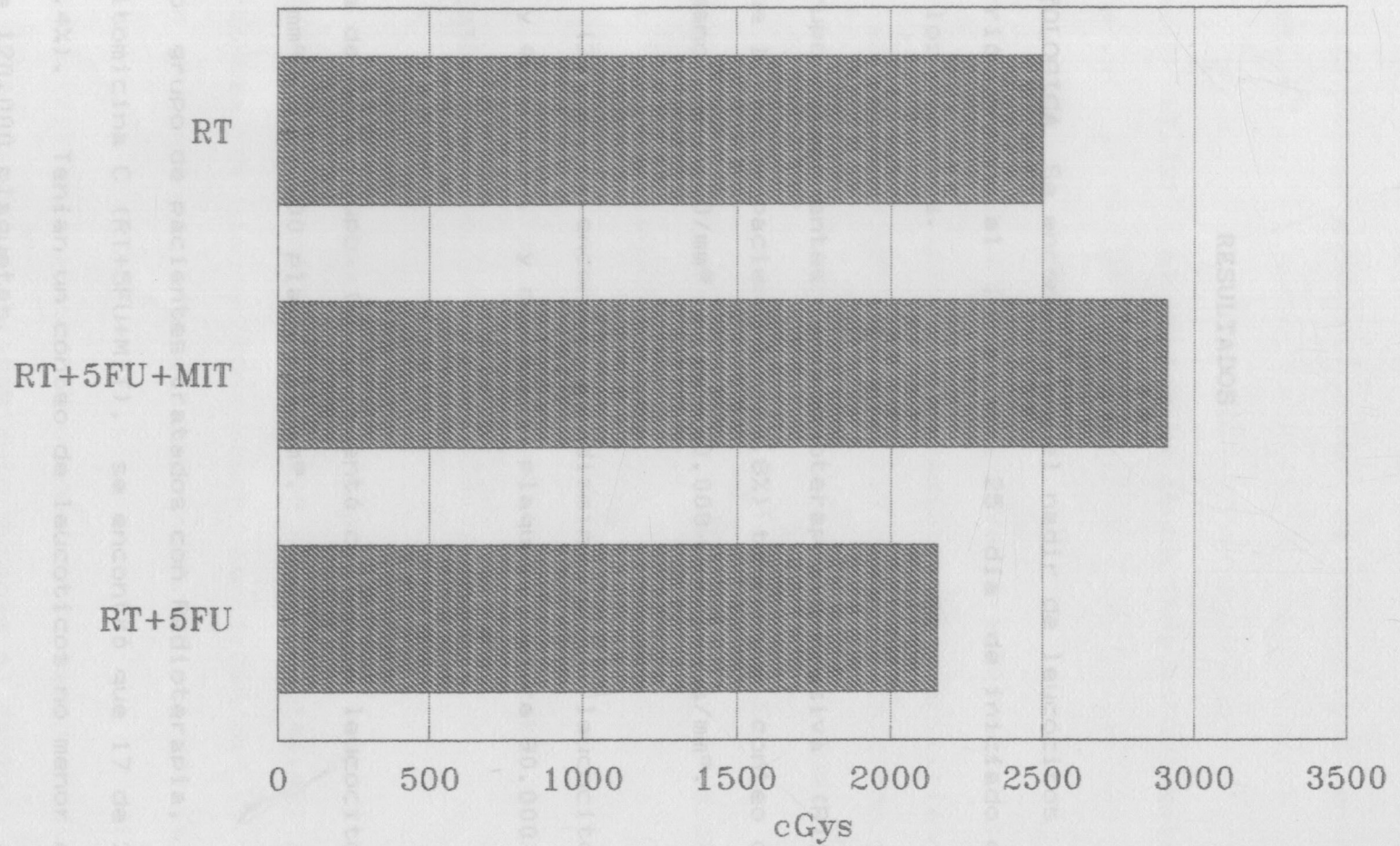


TELETERAPIA - DOSIS PROMEDIO

DOSIS PROMEDIO A PUNTO A



BRAQUITERAPIA DOSIS PROMEDIO A PUNTO A



En 6 pacientes (23.1%) se encontró conteo de leucocitos entre 3.000 - 4.000/mm³.

RESULTADOS

En 2 pacientes (7.7%) el conteo de leucocitos estuvo entre 2.000 - 4.000/mm³.

TOXICIDAD HEMATOLOGICA Se encontró que el nadir de leucocitos y plaquetas ocurrió entre el 20 y el 25 día de iniciado el tratamiento en los 3 grupos. Junto con radioterapia persistiendo

la leucopenia en 1.900/mm³ a los 19 días de iniciado el

En el primer grupo de pacientes con radioterapia exclusiva (RT), se encontró que 17 de 24 pacientes (70.8%) tenían un conteo de leucocitos no menor de 4000/mm³ ni de 120.000 plaquetas/mm³, 1.000 leucocitos/mm³ y 357.000 plaquetas/mm³.

En 7 pacientes (29.2%) se encontró una disminución de leucocitos entre 3000/mm³ y 4000 mm³, y conteo de plaquetas entre 90.000 y 120.000/mm³. Presentó conteo inferior a 150.000/mm³.

Ningún paciente de este grupo (RT) presentó conteo de leucocitos menor de 3000/mm³ y 120.000 plaquetas/mm³. 9 pacientes (44.4%) no presentaron un conteo de leucocitos menor de 4.000/mm³.

En el segundo grupo de pacientes tratados con Radioterapia, 5 Fluoracilo y Mitomicina C (RT+5FU+MIT), se encontró que 17 de 26 pacientes (65.4%). Tenían un conteo de leucocitos no menor de 4.000/mm³ ni de 120.000 plaquetas. Tratamiento durante el periodo de leucopenia. Ningún paciente presentó conteo de plaquetas por debajo de 150.000/mm³.

En 6 pacientes (23.1%) se encontró conteo de leucocitos entre 3.000 - 4.000/mm³, según los criterios de toxicidad hematológica del South Eastern Cancer Study Group no mostraron ninguna toxicidad;

En 2 pacientes (7.7%) el conteo de leucocitos estuvo entre 2.000 - 4.000/mm³, el 44.4% de pacientes en el Tercer Grupo (RT+5FU).

En 1 paciente (3.8%) presentó leucopenia severa 1.700/mm³, por lo que se suspendió el tratamiento con radioterapia persistiendo la leucopenia en 1.900/mm³, a los 19 días de iniciado el tratamiento. La radioterapia se reinició 11 días después de suspendida con un conteo de 2.800/mm³. Después de 64 días de haberse iniciado el tratamiento el C.H. muestra 3.000 leucocitos/mm³ y 357.000 plaquetas/mm³, grupo (RT+5FU+MIT) y ningún caso en el grupo 3 (RT+5FU).

En cuando a las plaquetas ningún paciente de este grupo (RT+5FU+MIT) presentó conteo inferior a 150.000/mm³, caso en el primer grupo (RT), 3.8% en el Segundo Grupo (RT+5FU+MIT) y 11.1%

En el tercer grupo de pacientes tratados con radioterapia y 5 Fluoracilo (RT+5FU) se encontró que 4 de 9 pacientes (44.4%) no presentaron un conteo de leucocitos menor de 4.000/mm³ y 4 (44.4%) tuvieron un conteo de leucocitos entre 3.000 - 4.000/mm³.

Un solo paciente (11.1%) presentó un conteo de leucocitos de 1.800/mm³. No se suspendió el tratamiento durante el período de leucopenia. Ningún paciente presentó conteo de plaquetas por debajo de 150.000/mm³.

En resumen se encontró que en el Primer Grupo (RT), el 70.8% de las pacientes; según los criterios de toxicidad hematológica del South Eastern Cancer Study Group; no mostraron ninguna toxicidad; lo mismo que el 65.4% de pacientes en el Segundo Grupo (RT+5FU+MIT); y el 44.4% de pacientes en el Tercer Grupo (RT+5FU).
De las del Primer Grupo de tratamiento (RT), que presentaron sintomatología muy vaga o no necesitaron tratamiento fueron:
Toxicidad Hematológica Leve: el primer grupo (RT), presentó 29.2% comparado con el 23.1% en el Segundo Grupo (RT+5FU+MIT) y 44.4% en el tercer grupo (RT+5FU) suspendió la radioterapia.

Toxicidad Hematológica Moderada: no se encontró ningún caso en el primer grupo (RT), 7.7% en el Segundo Grupo (RT+5FU+MIT) y ningún caso en el grupo 3 (RT+5FU).

Toxicidad Hematológica Severa: no se presentó ningún caso en el primer grupo (RT), 3.8% en el Segundo Grupo (RT+5FU+MIT) y 11.1% en el grupo 3 (RT+5FU).

Ninguno de los grupos de tratamiento presentó un conteo de leucocitos menor de $1.000/mm^3$.

La más frecuente en los 3 grupos de tratamiento fue la Proctitis que ocurre en 7 pacientes (12.5%) en el Grupo 1 (RT), 6 pacientes (12%) en el Grupo 2 (RT+5FU+MIT) y 2 pacientes (22.2%) en el grupo 3 (RT+5FU).

La proctitis se desarrolló entre 6 y 36 meses después de

TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA

Los pacientes de los 3 grupos de tratamiento presentaron síntomas menores, que en general respondieron a manejo médico. El Grupo 2 (RT+5FU+MIT) presentaron Linfedema de Miembro Inferior Derecho. Los pacientes del Primer Grupo de tratamiento (RT) que presentaron sintomatología muy vaga o no necesitaron tratamiento fueron 14 pacientes (58.3%), mientras que los que cedieron a la medicación fueron 9 pacientes (37.5%) y 1 paciente (4.2%) se hospitalizo para hidratación y se suspendio la radioterapia.

De los pacientes del Segundo Grupo de tratamiento (RT+5FU+MIT) no necesitaron tratamiento médico 16 (61.5%), mientras que 10 pacientes (38.5%) necesitaron medicación para su sintomatología.

Se obtuvo control local en 21/24 pacientes (87.5%) del Primer Grupo. En el Tercer Grupo (RT+ 5FU) 7 pacientes (77.8%) no necesitaron medicación alguna y 2 pacientes (22.2%), cedieron a la medicación ambulatoria.

Se encontró respuesta parcial en 3/24 pacientes (12.5%) del

COMPLICACIONES TARDIAS

En el Segundo Grupo los 26 pacientes (100%) tuvieron respuesta com-

La más frecuente en los 3 grupos de tratamiento fué la Proctitis que ocurrió en 3 pacientes (12.5%) en el Grupo 1 (RT), 6 pacientes (23%) en el Grupo 2 (RT+5FU+MIT) y 2 pacientes (22.2%) en el Grupo 3 (RT+5FU).

La proctitis se presentó entre 6 y 36 meses después de

tratamiento con un promedio de 14 meses, no se encontró ninguna recaída local.

En el Grupo 1 (RT) solamente 1 paciente (4.2%) presentó Linfoedema de Miembro Inferior derecho, mientras que en el Grupo 2 (RT+5FU+MIT) presentaron Linfoedema de Miembro Inferior derecho 3 pacientes (11.5%) y en el Grupo 3 (RT+5FU) 2 pacientes (11.1%).

En el Segundo Grupo no se encontró ninguna recaída

Fístula recto-vaginal: solamente se presentó en 1/26 paciente (3.8%) en el Grupo 2 (RT+5FU+MIT) 18 meses después de tratamiento, la cual requirió Colostomía.

En el Segundo Grupo a los 6 meses del tratamiento y en 1

Fístula vesico-vaginal: también se presentó en 1/26 paciente (3.8%) del Grupo 2 (RT+5FU+MIT) 4 meses después de tratamiento.

En el Primer Grupo.

Se obtuvo control local en 21/24 pacientes (87.5%) del Primer Grupo, en 26 pacientes (100%) del Grupo 2 y en 7 pacientes (77.8%) del Grupo 3. Total: 157 a los 24 meses de seguimiento

encontramos un 95% de RT y 82% de S.E. en el Segundo Grupo en-

Se encontró respuesta parcial en 3/24 pacientes (12.5%) del Primer Grupo y en 2 pacientes (22.2%) del Tercer Grupo. En el Segundo Grupo los 26 pacientes (100%) tuvieron respuesta completa.

La supervivencia acumulativa de supervivencia a los 36 meses fue

de 92% para el Primer Grupo; 89% para el Segundo Grupo y de 89% La recaída local se encontró en 3 pacientes (12.5%) en el Primer Grupo entre los 4 y 8 meses después del tratamiento, en el Segundo Grupo en 5 pacientes (19.2%) entre 6 y 24 meses después

del tratamiento y en el Tercer Grupo no se encontró ninguna recaída local.

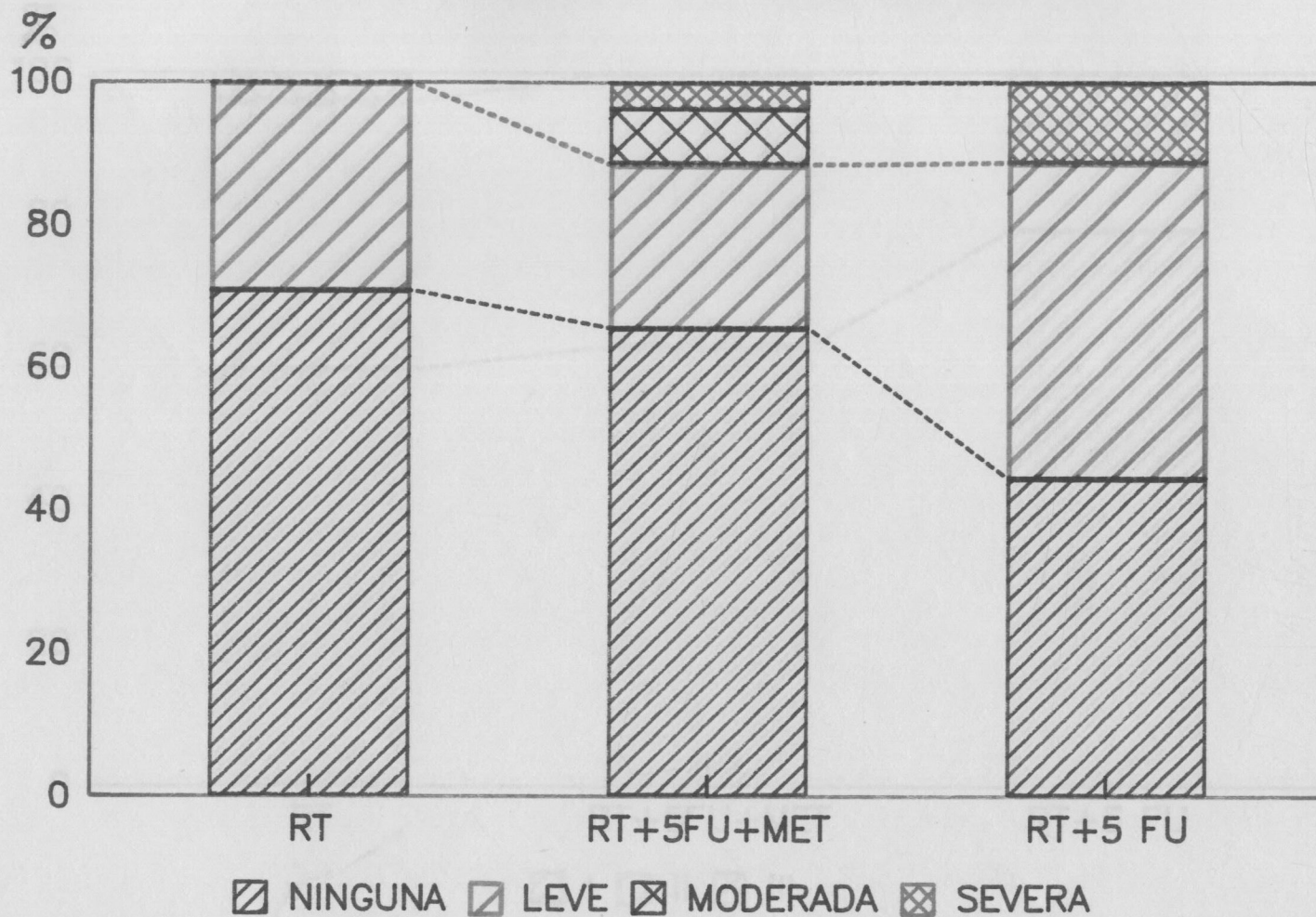
La recaída a distancia se encontró en 2 pacientes (8.3%) del primer grupo entre los 6 y 11 meses después del tratamiento y en el Tercer Grupo 1 paciente (11.1%) a los 6 meses después del tratamiento y en el Segundo Grupo no se encontró ninguna recaída a distancia.

La recaída a nivel local y a distancia ocurrió en 1 paciente (3.8%) del Segundo Grupo a los 6 meses del tratamiento y en 1 paciente (11.1%) del Tercer Grupo a los 16 meses del tratamiento. No se presentó ninguna recaída local y a distancia en el Primer Grupo.

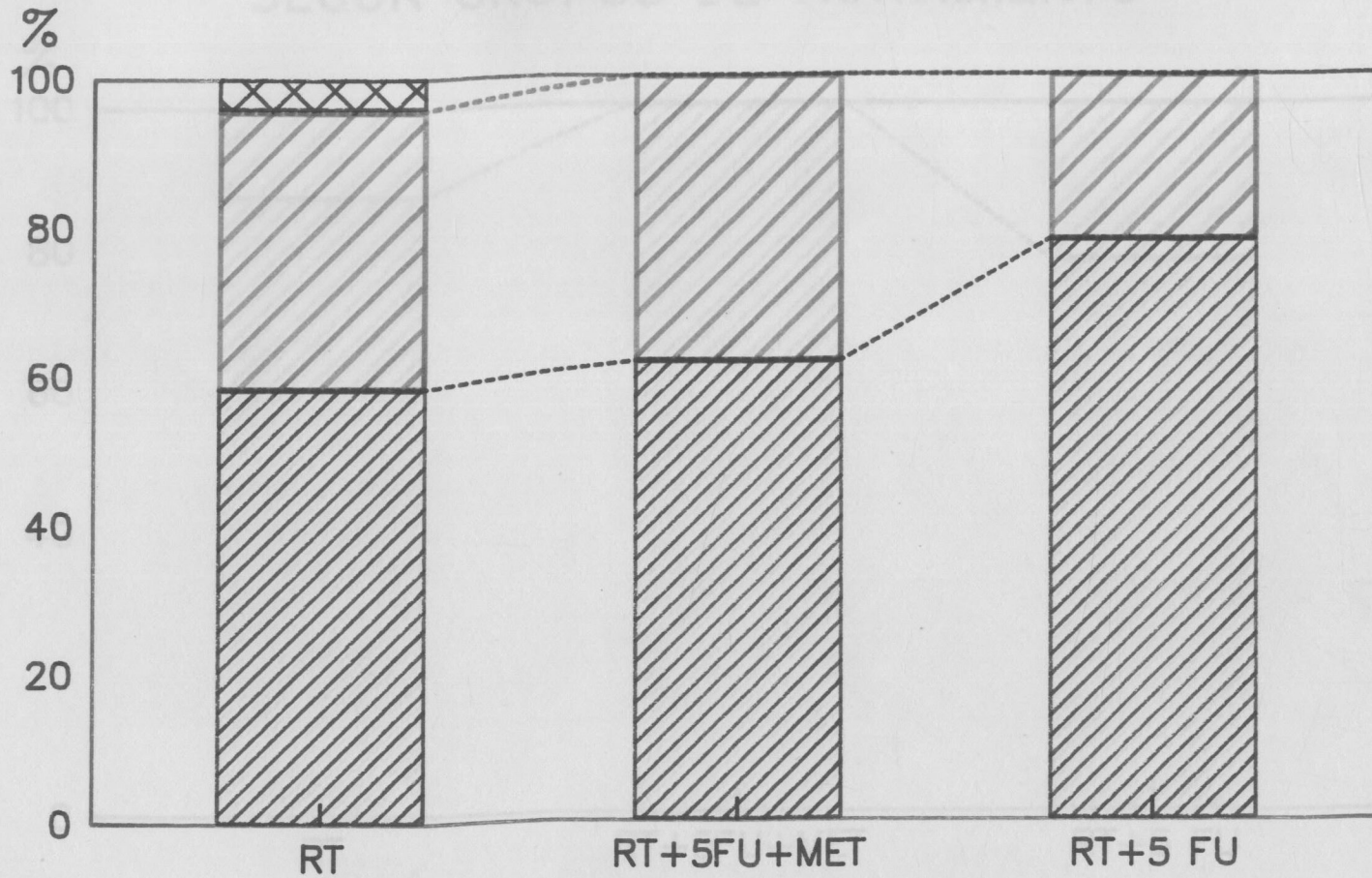
Comparando en el Primer Grupo la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida total (ST) a los 26 meses de seguimiento encontramos un 85% de ST y 62% de SLE; en el Segundo Grupo encontramos que la ST y la SLE es exactamente igual 54% y en el 3er grupo la sobrevida total es de 66% y la SLE es de 62%.

La probabilidad acumulativa de supervivencia a los 36 meses fué de 92% para el Primer Grupo; 69% para el Segundo Grupo y de 89% para el Tercer Grupo.

EVALUCION DE LA TOXICIDAD HEMATOLOGICA SEGUN GRUPOS DE TRATAMIENTO



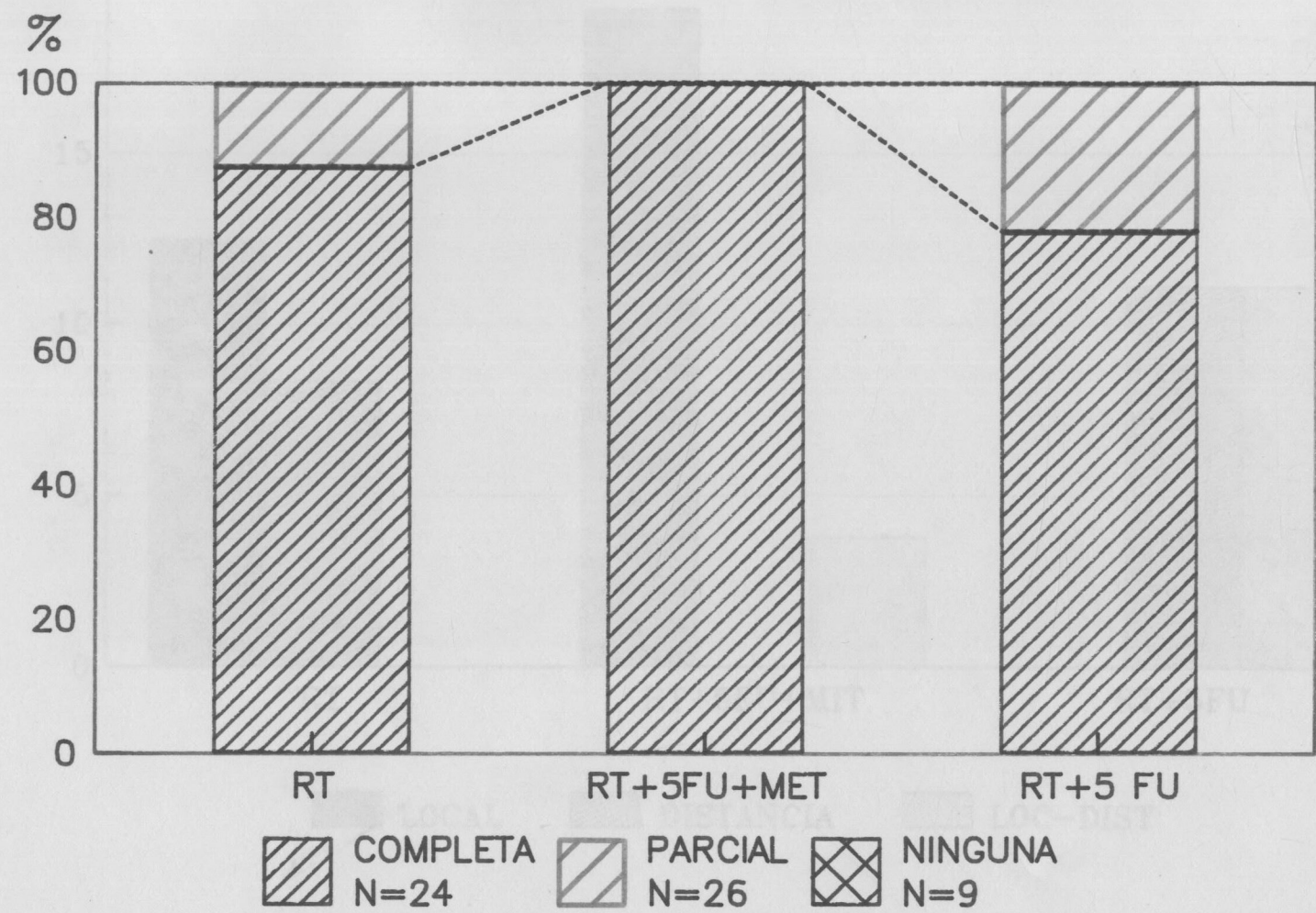
EVALUCION DE LA TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA SEGUN GRUPOS DE TRATAMIENTO



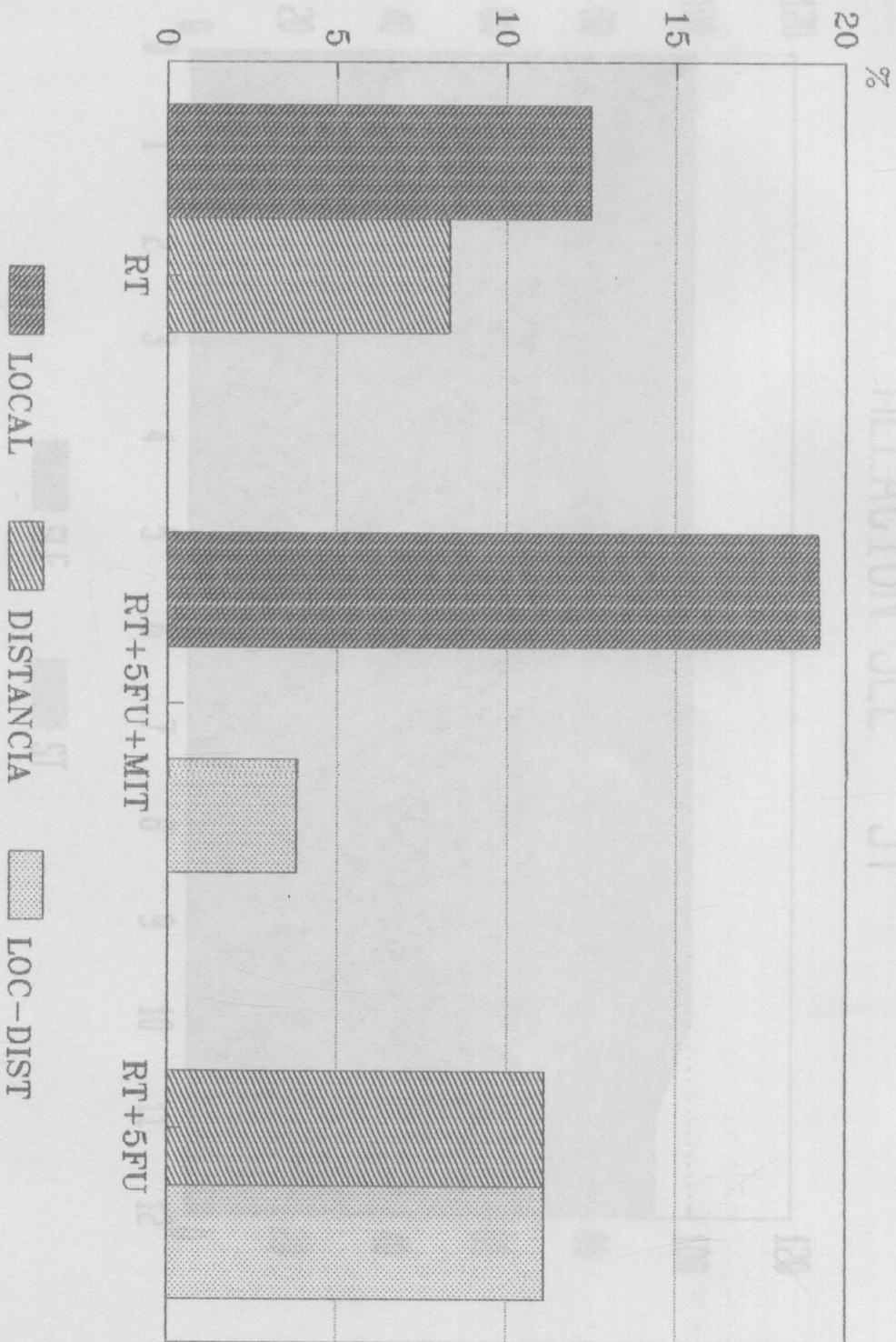
COMPLETAMENTE RESUELTO N=24
N=20
N=9

■ I □ II ⊠ III ⊠ NINGUNA

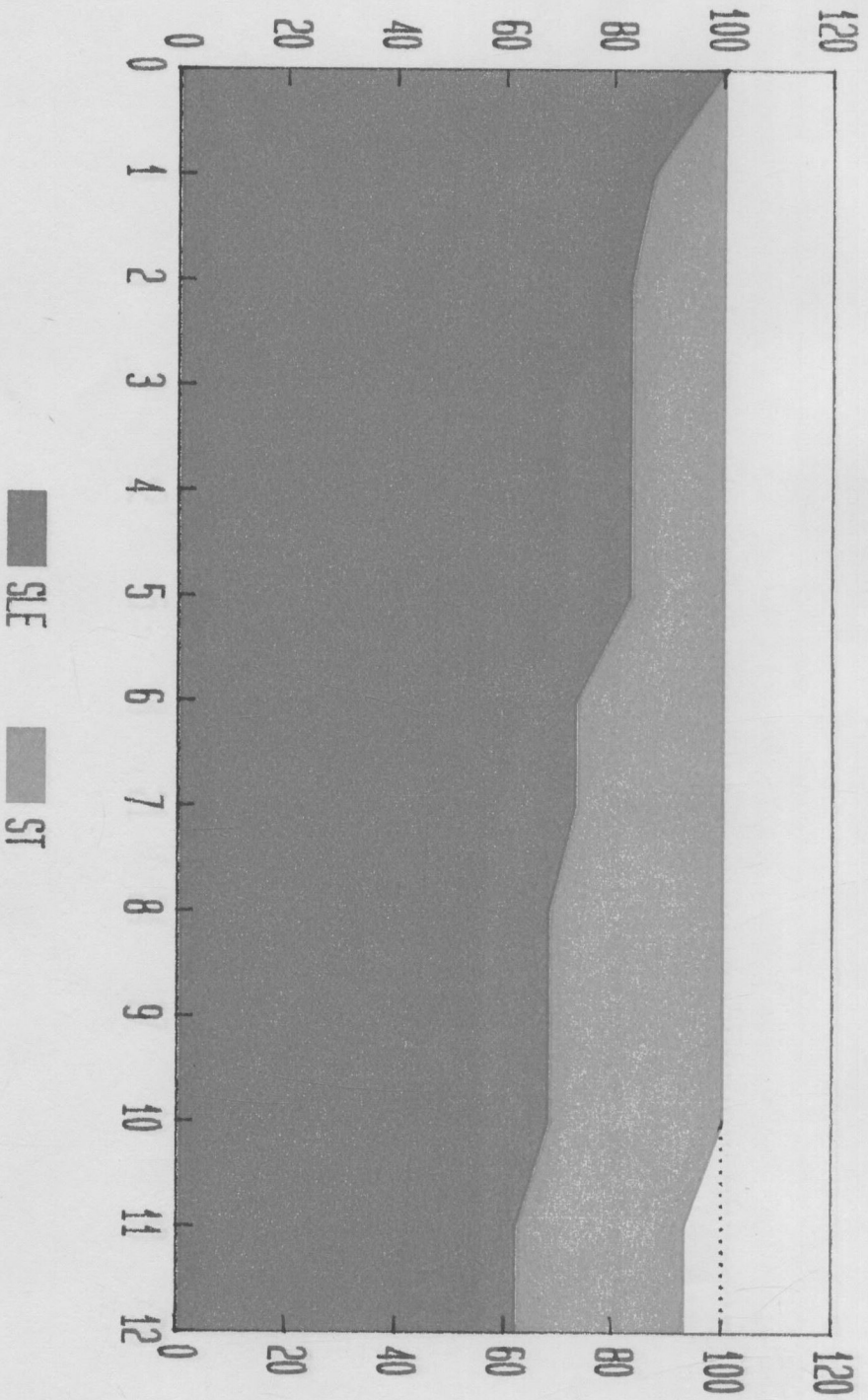
EVALUACION DE LA RESPUESTA SEGUN GRUPOS DE TRATAMIENTO



RECAIDA LOCAL - DISTANCIA

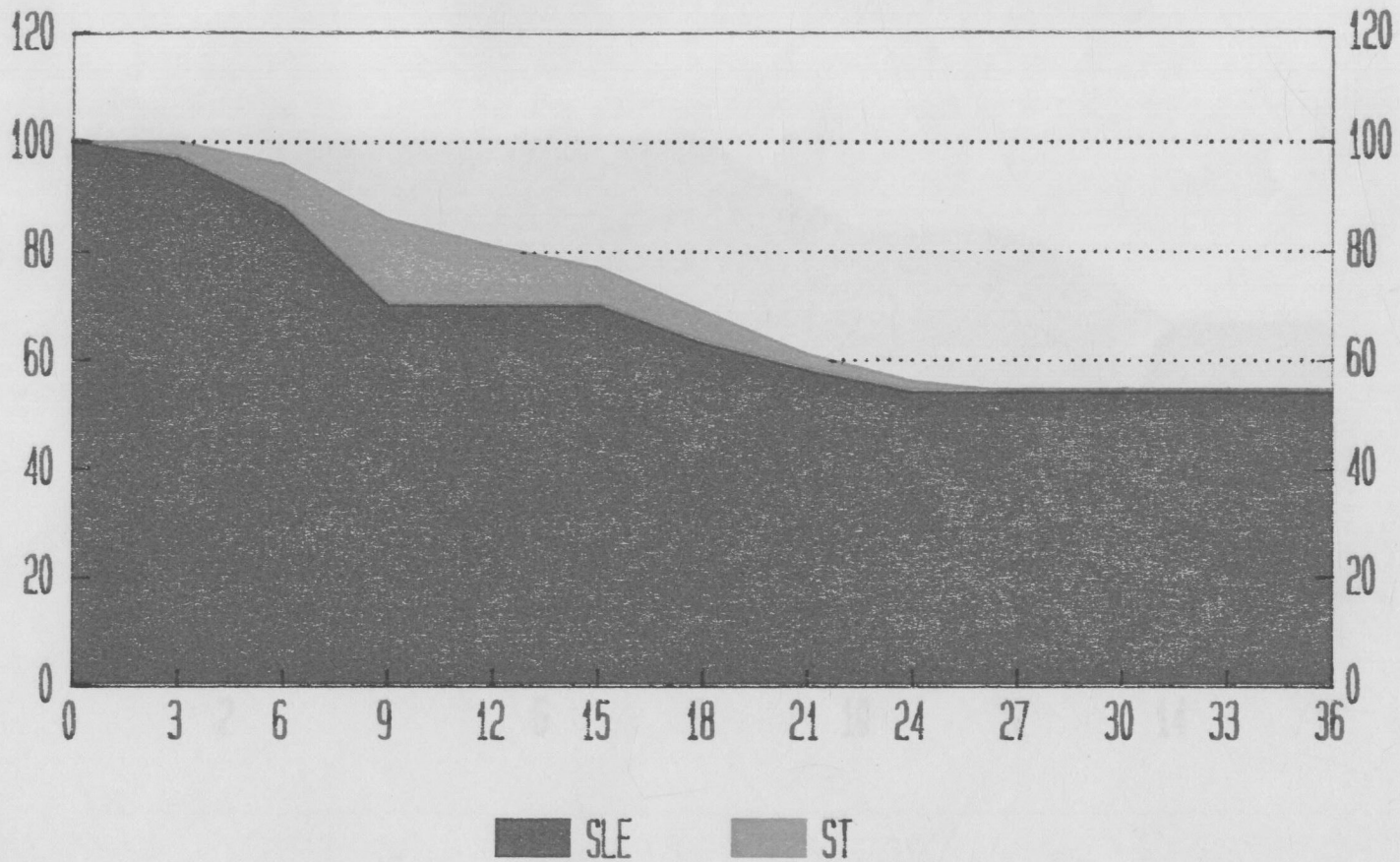


GRUPPO I (RT)
RELACION SLE - ST



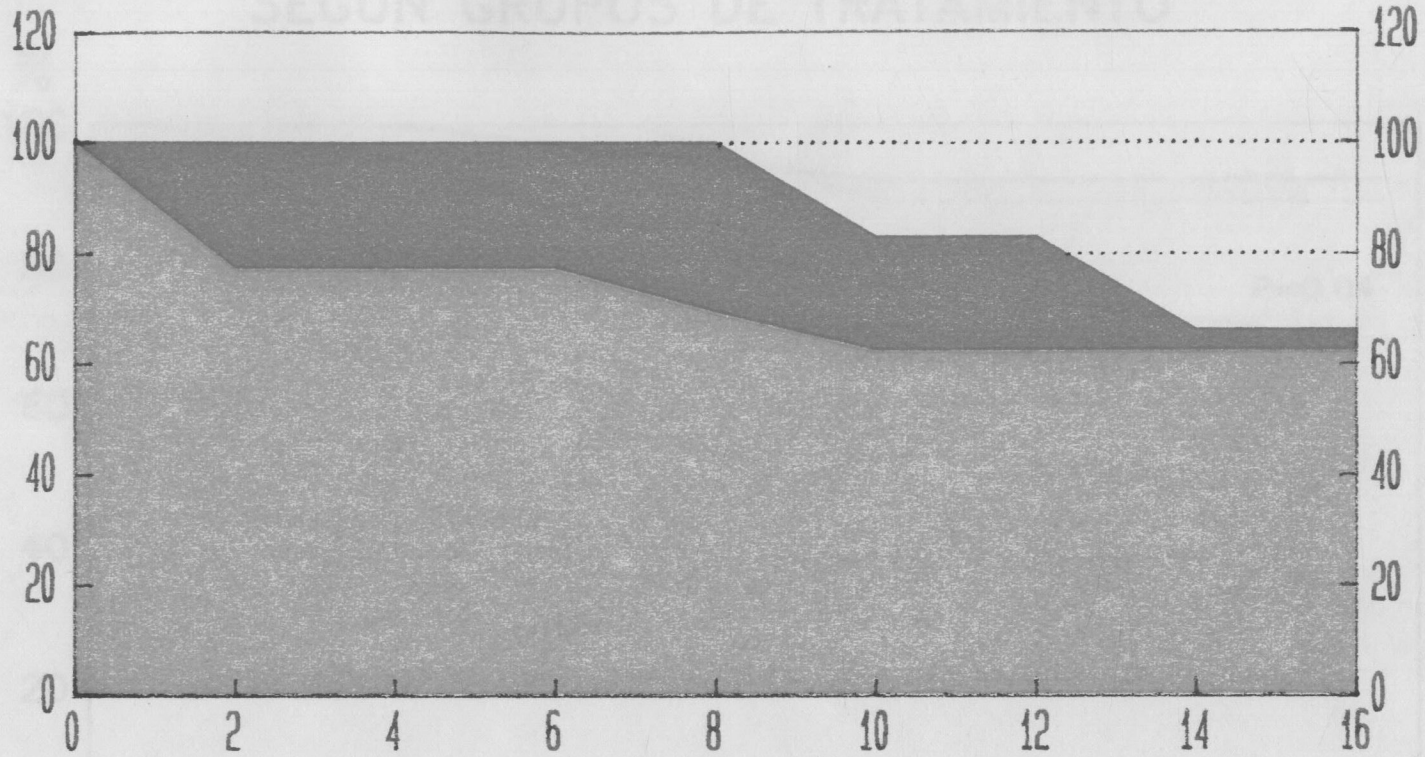
GRUPO 2 (RT+SFU+MIT)

RELACION SLE - ST



GRUPO 3 (RT+SFU)

RELACION SLE - ST



■ SLE ■ ST

MESES 0-6

7-12

RT
N=24

RT+5 FU+MET
N=27

RT+5 FU
N=11

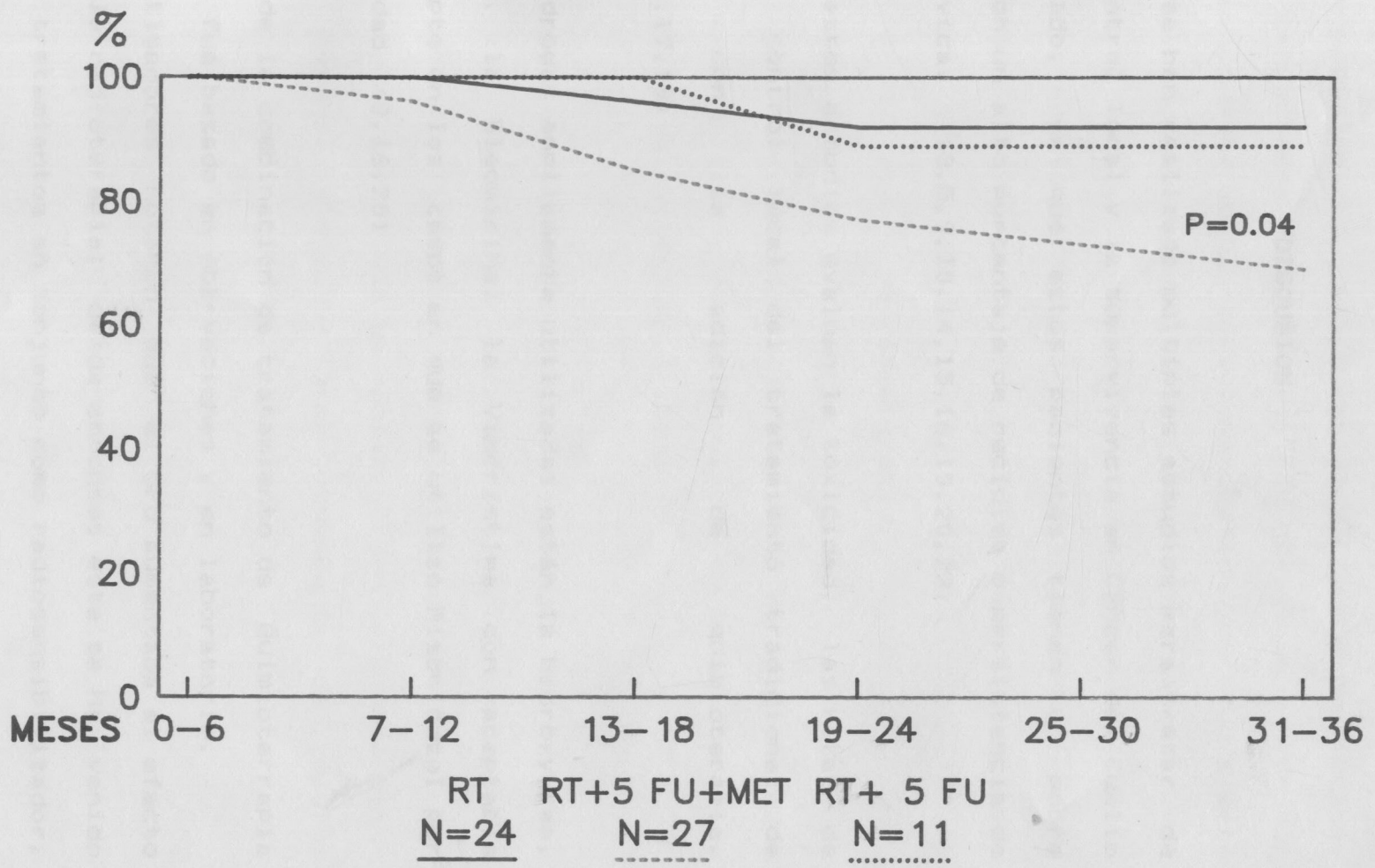
13-18

19-24

25-30

31-36

PROBABILIDAD ACUMULATIVA SE SUPERVIVENCIA SEGUN GRUPOS DE TRATAMIENTO



El uso de la Mitomicina C con radioterapia tiene diferentes consideraciones radiobiológicas. La Mitomicina C puede ser estabilizada hasta convertirse

DISCUSION

En los lugares se cruzan con puentes de DNA, y este es el mecanismo básico de su efecto

Recientemente se han realizado múltiples estudios para tratar de mejorar el control local y la supervivencia en Cáncer del Cuello Uterino Avanzado, ya que estos pacientes tienen un pobre pronóstico, con un alto porcentaje de recidiva o persistencia de enfermedad pélvica. (13,5,9,10,14,15,16,19,20,23)

teoría: el daño producido por la radioterapia. (4,21)

La mayoría de estos estudios evalúan la toxicidad, las tasas de respuesta y el control local del tratamiento tradicional de radioterapia, así como la adición de quimioterapia. (1,5,7,9,10,16,17,19)

Dentro de las drogas ampliamente utilizadas están la hidroxyurea, el Cisplatino, la Bleomicina, la Vincristina con aceptable toxicidad excepto en los casos en que se utilizó Misonidazol por su neurotoxicidad (9,16,20)

En pacientes con Carcinomas Avanzado de Cuello Uterino, tienen un gran componente de células

El desarrollo de la combinación de tratamiento de Quimioterapia y Radioterapia fué basado en observaciones y en laboratorio.

Algunos Investigadores notaron que el 5FU aumentaba el efecto citotóxico de la radioterapia; desde entonces este se ha venido utilizando en tratamientos en conjunto como radiosensibilizador, sobre todo en enfermedades malignas gastrointestinales. (18)

El uso de la Mitomicina C con radioterapia tiene diferentes consideraciones radiobiológicas. La Mitomicina C puede ser metabolizada hasta convertirse en productos los cuales se cruzan con puentes de DNA, y este es el mecanismo básico de su efecto citotóxico. Se produce peróxidos de hidrógeno y radicales libres de Hidroxilo ($\text{H} - \text{OH}$); y está bien establecido que el mayor efecto de la radioterapia sobre las moléculas de DNA, es la acción indirecta a través de la producción de radicales libres; este aumento en la producción de radicales libres aumenta en teoría; el daño producido por la radioterapia. (4.21)

Estudios In Vitro han demostrado la selectividad de la Mitomicina hacia las células tumorales hipóxicas causando su daño, comparado con células normalmente oxigenadas. (8)

Se sabe que tumores voluminosos tienen áreas grandes de hipoxia y el efecto de la radioterapia depende en parte de lo bien oxigenados que estén los tejidos. Por lo tanto lesiones tan voluminosas como las que se ven en pacientes con Carcinoma Avanzado de Cuello Uterino, tienen un gran componente de células hipóxicas.

Por lo tanto la combinación de la producción de radicales libres y el aumento de la citotoxicidad hacia las células hipóxicas producido por la Mitomicina C; haría de este agente una sustancia ideal de combinación con la radioterapia.

En varios grupos de estudio se encontró una toxicidad aceptable y fácilmente controlable con radioterapia, 5FU y Mitomicina C. Solamente se observó la necesidad de una ligera disminución de la dosis de quimioterapia en pacientes ancianos. (5,20)

Hay varios trabajos de combinación de 5 FU, Mitomicina C y radioterapia en neoplasias ginecológicas avanzadas donde se observa que el control local de la enfermedad varía desde 57% hasta el 76%

NEOPLASIAS GINECOLOGICAS AVANZADAS

LUGAR	AUTOR	QT	Nº	Control Local
-------	-------	----	----	------------------

WESTMEAD, Australia	Ludgate et al.	5FU Mitomicina C	38	76 %
---------------------	----------------	------------------	----	------

St. BARTHOLOMEUS UK	Thomas et al.	5FU Mitomicina C	34	62 %
---------------------	---------------	------------------	----	------

Toronto, Canadá				
-----------------	--	--	--	--

FRESNO	John et al.	5FU Mitomicina C Cisplatino	30	60 %
--------	-------------	--------------------------------	----	------

St. LOUIS, MD.	Lovett et al.	5FU Cisplatino	14	57 %
----------------	---------------	----------------	----	------

Uno de los mayores problemas con los datos de la literatura es que la respuesta y la supervivencia han sido comparados con controles históricos. Esto fue una de las causas por las

cuales se abrieron a partir de este protocolo comparando
En un estudio realizado por la Universidad de Virginia se
encontró que un 12% de los pacientes, sobre un total de 25
pacientes tratados con RT, 5FU y Mitomicina C, tuvieron una
leucopenia severa o con compromiso de la vida necesitando uno de
ellos hospitalización y antibioticos para fiebre de origen des-
conocido. (11) y 98.4% en el grupo 3 (RT+5FU) por lo tanto con
los tres tipos de tratamiento la toxicidad fue aceptable.

En este mismo estudio se encontró que un 11% de los pacientes
presentaron síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y
diarrea.

Un 8% presentó mucositis atribuible al 5FU. Se encontró con un
seguimiento de 28 meses, que la sobrevida fué del 70% y la
respuesta completa a los 9 meses fué del 60%. (5)

En un estudio realizado en Australia en el Collum Cancer
Institute para tratamiento avanzado de Carcinoma de Cuello
Uterino con Radioterapia y Quimioterapia se encontró que la
sobrevida a 3 años fué de 35% para los pacientes en Estado III y
el control local fue de 76%. (10)

Uno de los mayores problemas con los datos de la literatura es
que la respuesta y la supervivencia han sido comparados con con-
troles históricas. Esto fué una de las causas por las que no fué
estadísticamente significativa.

cuales se abrieron 3 brazos en este protocolo comparando diferentes modalidades de tratamiento entre RT; RT+5FU+MIT y RT+5FU. Hubo 2 pacientes del grupo 2 (RT+5FU+MIT) que presentaron fistula recto-vaginal y fistula vesico-vaginal. No se encontró ninguna toxicidad hematológica o esta fue leve en el 100% de los pacientes del grupo 1 (RT), en el 88.5% del Grupo 2 (RT+5FU+MIT) y 88.8% en el Grupo 3 (RT+5FU), por lo tanto con los tres tipos de tratamiento la toxicidad fue aceptable.

La mayor toxicidad de la Mitomicina C es la depresión hematológica; sin embargo solamente se presentó un caso de toxicidad severa (1.700 leucocitos \times mm^3), en el grupo 2 (RT+5FU+MIT) y un caso (11.1% en el Grupo 3 (RT+5FU).

Ninguno de los pacientes tratados en este estudio presento compromiso de la vida por descenso de leucocitos o plaquetas.

La toxicidad no hematológica en general más frecuente en este tipo de estudio es la gastrointestinal, aunque es muy difícil de cuantificar y comparar. En cuanto a los síntomas las más frecuentes fueron G-I en los tres tipos de tratamiento. (RT: 58.3%, RT+5FU+MIT: 61.5% y RT+5FU:77.8%)

En general la diferencia en toxicidad hematológica y no hematológica en los tres grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa.

En complicaciones tardías la más frecuente que se presentó fue la Proctitis y posteriormente el Linfoedema de Miembro Inferior Derecho. Hubo 2 pacientes del Grupo 2 (RT*5FU+MIT) que presentaron fístula recto-vaginal y fístula vesico-vaginal, pero la diferencia de complicaciones tardías a los 3 grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa.

La respuesta completa en los 3 grupos de tratamiento fue significativamente diferente. La respuesta completa se obtuvo en el 87.5% en el Grupo 1 y 100% de los pacientes en el Grupo 2 y en 77.8% de los pacientes en el Grupo 3. La relación entre el Grupo 2 y el Grupo 1 fue estadísticamente significativa (P: 0.04) y la relación entre el Grupo 2 y el Grupo 3 fue estadísticamente significativa. (P: 0.01).

En conclusión la toxicidad es más hematológica y no gastrointestinal. En cuanto la evaluación de la recaída a nivel local, distancia y local y a distancia no hubo diferencias significativas en los 3 grupos de tratamiento. La recaída local se encontró entre los 4 y 24 meses después del tratamiento, la recaída a distancia se encontró entre los 6 y 11 meses después del tratamiento y la recaída a nivel local y regional ocurrió entre los 6 y 10 meses del tratamiento. La respuesta completa se correlacionó en el 79.2% con control local en el Grupo 1, un 76.9% en el Grupo 2 y 77.8% en el Grupo 3.

La probabilidad acumulativa de sobrevida a 36 meses en los 3 grupos de tratamiento fué significativamente estadística a favor del Grupo 1 (RT) (P: 0.04) (92% Grupo 1, 69% Grupo 2; 89% Grupo 3)

Entre Junio de 1986 hasta Enero de 1991 - 23 pacientes con Cáncer
En la curva entre sobrevida total y la sobrevida libre de enfermedad encontramos en el primer grupo que la ST fué de 85% y la SLE fué de 65% con un seguimiento de 26 meses; en el Segundo Grupo y la ST y la SLE fué de 54% con un seguimiento de 36 meses y en el Tercer Grupo la ST fué de 66% y la SLE fué de 62% con un seguimiento de 16 meses; lo que nos lleva a pensar que la adición de la quimioterapia tanto del 5FU solo, como del 5FU y la Mitomicina C nos lleva a una mejor sobrevida libre de enfermedad.

Infusión continua durante los 5 primeros días del tratamiento en
En conclusión la toxicidad aguda hematológica y no hematológica vista en los 3 grupos de tratamiento no sugiere un aumento en la respuesta de los tejidos normales sobre la que se ha visto utilizando radioterapia solamente. El Control local de la enfermedad es superior con la adición del 5FU y la Mitomicina C al tratamiento tradicional de la radioterapia pero la probabilidad acumulativa de supervivencia a los 36 meses es significativa para el Grupo de Radioterapia solamente; por lo tanto la adición de la quimioterapia mejora control local pero no mejora la sobrevida total, pero mejora la sobrevida sin evidencia de enfermedad.

radioterapia externa fluctuó entre 5000 y 7.000 cGy, posteriormente casi todas las pacientes recibieron radioterapia intracavitaria.

RESUMEN

Entre Junio de 1988 hasta Enero de 1991, 59 pacientes con Cáncer Escamocelular del Cuello Uterino Avanzado (E-III-B FIGO) fueron tratados mediante 3 modalidades de tratamiento: Primer Grupo con RT exclusiva; Segundo Grupo con RT+5FU+MIT y un Tercer Grupo con RT+5FU. Todas las pacientes tratadas con intención curativa. La edad promedio fué de 47.71 para el primer grupo; 48 para el segundo grupo y 44 para el tercer grupo.

A los pacientes a los cuales se administró 5FU; esta se colocó en infusión continua durante los 4 primeros días del tratamiento en la primera fase con la teleterapia y los 3 primeros días del tratamiento en la aplicación de la curieterapia; la dosis fué de 750 mg/m²/día. El primer grupo: 47% para el segundo grupo y 57% para el tercer grupo.

Cuando se administró la Mitomicina C se aplicó en bolo endovenoso de 10 mg/m² el día uno de tratamiento. La radioterapia (5FU+MIT) presentó un mejor control que con la radioterapia sola o con la radioterapia comenzó simultáneamente con el primer día de tratamiento con la droga I.V. en el caso del Grupo 2 y 3. Todas las pacientes recibieron radiación de megavoltaje. La dosis de

radioterapia externa fluctuó entre 5.000 y 7.000 cGy, posteriormente casi todas las pacientes recibieron radioterapia intracavitaria.

BARDNE R., MENDELSON J., FRANKEL S., QUINDL C., SHARP T., SEABREN S., Infusional 5-Fluorouracil and X-Ray Therapy for non-resectable esophageal cancer. 1980-45: 783-788

El seguimiento fué entre 3 y 26 meses para el Grupo 1 con un promedio de 14 meses; entre 5 y 36 meses para el Grupo 2 con un promedio de 19 meses y entre 5 y 16 meses para el Grupo 3 con un promedio de 10 meses.

DER W.B., HARWOOD A.R., KEENE T.J., MILLER M., THOMAS G.L., FINE S., Combined Radical Radiotherapy and Chemotherapy for primary squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer Treat. 1981; 1: 281

Se encontró una toxicidad aceptable con la adición de la quimioterapia al tratamiento convencional de la radioterapia.

El control local fué de 87.5% en el Primer Grupo, 100% en el Segundo Grupo y de 77.8% en el Tercer Grupo.

Int J Radiation Oncology Biol Phys. 1986; Vol 15: 891-894

La probabilidad acumulativa de supervivencia a los 36 meses fué de 92% para el Primer Grupo; de 69% para el Segundo Grupo y de 89% para el Tercer Grupo.

Quality Management of Early Gynecologic Malignancy. Cancer. 1980; Vol 65: 36-38.

Se concluye que la adición de la quimioterapia (5FU+MIT) presenta un mejor control que con la radioterapia sola o combinada con 5FU sin aumentar la toxicidad, pero la sobrevida de estas pacientes no parece aumentarse con la adición de la quimioterapia.

ROSENBERG M., COOPER J., GULLISPIE E., PAKUNIS E., COOPER J., Preliminary Results of a RTOG Randomized Trial Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987; 13: 542.

10. LUGGATE S.R., CHANDON A.J., HUDSON C.N., WALKER G., LAWLANDS G., Synchronous 5-Fluorouracil, Mitomycin C

BIBLIOGRAFIA

1. BYFIELD JE., BARONE R., MENDELSON J., FRANKEL S., QUINOL L., SHARP T., SEAGREN S., Infusional 5 - Fluorouracil and x Ray Therapy for non - resectable esophageal cancer. 1980 45: 703-708.
2. BYFIELD JE., STANTON W., SHARP TR., FRANKEL SS., KOZIOL T., Phase I - II study of 120 hour infused 5 FU and Split Course RADIATION Therapy in Localized non-small cell lung cancer. Cancer Treat. 1983; Rep. 67: 933 - 936.
3. CUMMINGS B.J., RIDER W.R., HARWOOD A.R., KEANE T.J., ERLICHMAN Thomas G., FINE S., Combined Radical RADIATION Therapy and Chemotherapy for primary squamous cell Carcinoma of the anal canal. Cancer Treat. 1982; Rep: 66: 489 - 492.
4. DORR RT. New Findings in the pharmacokinetic, metabolic and drug-resistance aspects of mitomycin - C oncol 1988; 15:32 - 41
5. EVANS L.S., KERSH C.R., CONSTABLE W.C., TAYLOR P.T., Concomitant 5 - Fluorouracil, Mitomycin - C, and Radiotherapy for Advanced Gynecologic Malignancies. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1988; Vol 15, pp: 901
6. I.N.C., Sección Estadística. Comunicación Personal.
7. KERSH Ronald C., CONSTABLE W. C., SPAULDING CA., HAHN SS., ANDERSEN Willie A., TAYLOR Peyton T., A Phase I- II Trial of Multimodality Management of Bulky Gynecologic Malignancy, Cancer 1990; Vol 66: 30 - 34.
8. KEYES SR., ROCKWELL S., SORTOPELLI A.C., of Mitomycin C, cytotoxicity to hypoxic Tumor Cells by dicumarol in vivo and in vitro. Cancer Res 1985; 45: 213 - 216.
9. LEIBEL S., BAVER M., WASSERMAN T., MARCIAL V., BOTMAN M., HORNBACK N., COOPER J., GILLISPIE B., PAKURIS E., CONNER N., MARTIN-DURBIN L., Radiotherapy with or Without misonidazoles for patients with Stage III B or IV A Squamous cell Carcinoma of the uterine cervix: Preliminary Report of a RTOG Randomized Trial Int J Radiat Oncol Biol Pys. 1987; 13: 542.
10. LUELGATE S.M., CRANDON A.J., HUDSON C.N., WALKER O., LANGLANDS O., Synchronous 5 Fluorouracil, Mitomycin C

- and Radiation therapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix. : Int J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1988; Vol. 15 pp. 893 - 899.
11. NATERA J., GAITAN A., Carcinoma de Cuello Uterino Estados II y III. Revisión de 330 pacientes. I.N.C. 1982, Agosto.
 12. NIGRO N.D., SEYDEL H.G., CONSIDINE B., VAITKEVICIUS V.K., LEICHMAN L., KINZIE J.J., Combined preoperative Radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the canal. Cancer 1983; 51 1826 - 29.
 13. PETERSON F., COPPLESON M., CREASMAN W., et al. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer- Stockholm: FIGO. Edit. Office, 1988; 46 - 47.
 14. PEREZ C.A., BREAUX S., MADOC-JONES., BEDWINEK J.K., CAMEL H.M., PURDY J.A, WALZ B.J., Radiation therapy alone in the Treatment of carcinoma of the uterine cervix. Analisis of complication. Cancer, 1985; 54 : 235
 15. PEREZ C., CAMEL M., Long term Follow-up in radiation Therapy of Carcinoma of the vagina. Cancer, 1982; 49_ 1305 -1315.
 16. RIVER M.S., BERLOW J.J., VONGTOMA V., WEBSTER J., Hydroxurea and Radiation Therapy in advanced cervical cancer. Am J. Obstet. Gynecol. 1974; 120: 969.
 17. SEAGREM S.L., BYFIELD J.E., TANG S., SHARP T., Continuous infusion 5 Fluorouracil (FU) with concurrent Radiation (X) for Stage IV head and neck cancer (H & N CA). PROC. 17 Jh Annual Meeting of the ASCO, Abstract C-787, 1981.
 18. STEEL G.G., The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. Radiother Oncol 1988; 11: 31-53.
 19. THOMAS G., DEMBO A., BEALE F., BEAN H., BUSH R., HERMAN J., PRINGLE J., RAWLINGS G., STURGEON J., FINE S., BLACK B., Concurrent radiation, Mitomycin C, and 5-Fluorouracil in poor prognosis of carcinoma of cervix; Preliminary results of a Phase I- II Study Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984; 10: 1785 - 1790. Metronidazoles with pelvic irradiation Cancer Clinic Trials, 1980; 3: 223.
 20. THOMAS G.M., RAUTH A.M., BUSH R.S., A toxicity - Study of daily dose metronidazoles with pelvic irradiation. Cancer clin. Trials, 1980; 3: 223.

THE ALLIANCE FOR THE AMERICAN PEOPLE
 1111 15th Street, N.W.
 Washington, D.C. 20004
 Telephone: (202) 462-1111

21. TOMASZ M., LIPMAN R., CHODARY D., et al isolation and structure of a Covalent cross - zinc adduct between mitomycin C. and DNA. Science 1987; 235: 1204 - 1208.

23. UNDERWOOD P., SMITH R., Carcinoma of the vagina JAMA, 1971; 217:46-52.

24. VAN NAGELL J.R., RAYBURNS W., DONALDSON E.S., HANSON M., GAY E.C., YONEDA J., MARAYUMA Y., POWELL D.F., Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. Cancer, 1979; 44: 2354 - 2361.

21. TOMAS, M., LIPMAN, R., CHOWDARY, D., et al: Isolation and structure of a Covalent cross - link adduct between mitomycin C and DNA. Science 197; 235: 1204 - 1208.

22. HENDERWOOD, P., SMITH, R.: Carcinoma of the vagina. JAMA, 1971; 217: 52-53.

23. VAN NABELL J.R., RAYBURN W., DONALDSON E.G., HANSON M., GAY E.C., YONEDA J., MARYAMA Y., POWELL D.F.: Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. Cancer, 1979; 44: 2354 - 2361.

I/182/91

- CUELLO UTERINO
- RADIOTERAPIA
- QUIMIOTERAPIA
- NEOPLASMAS DEL CUELLO UTERINO

Instituto Nacional de Cancerología



INC002468