

Papel de la mitomicina C como adyuvante a la radioterapia en el tratamiento del cáncer del cuello uterino localmente avanzado

Drs. Nelson Urdaneta*, Kenneth B Roberts**, Raúl Vera V***, Andrés Vera G****, Enrique Gutiérrez***, Yadelis Aguilar*, Sarah Ott*, Raúl Vera G***, Ivonne Medina*, Sara Rockwell**, Diana B Fischer**, James J Fischer**

RESUMEN

El cáncer del cuello uterino representa un problema de grandes proporciones dentro del campo de la oncología en Venezuela, con un incremento en su incidencia desde 1985. Sigue ocupando el primer lugar en la incidencia y mortalidad por cáncer en la población femenina, con 2 962 casos nuevos por año y 1 214 muertes .

La radioterapia constituye el tratamiento de elección en los estadios localmente avanzados de la enfermedad, del estadio IIB en adelante; sin embargo, los resultados de control local de la enfermedad y sobrevida deben ser mejorados. En 1990 se inicia un estudio fase II en conjunto con la Universidad de Yale con objeto de estudiar el valor de un agente alquilante biorreductor, la mitomicina C, como adyuvante al tratamiento radiante, en base a la toxicidad selectiva de esta droga para las células hipóxicas. Este estudio se ha venido realizando en el Hospital Universitario de Caracas, Hospital Domingo Luciani y en el Instituto Médico la Floresta. En el mismo se han incluido pacientes en estadios IC (IB voluminoso, coliflor), IIA, IIB, III y IVA, quienes han sido separadas al azar para recibir o no mitomicina C en forma simultánea con la radioterapia. Hasta el momento actual se han incluido 162 pacientes en el estudio. Se presentan los resultados en las primeras 110 pacientes tratadas que cumplieron con el protocolo, 52 fueron incluidas en el grupo de radioterapia sola y 58 en el tratamiento combinado con radioterapia y mitomicina C. El análisis estadístico fue realizado en diciembre de 1995, con un seguimiento medio de 27,4 meses para las 110 pacientes, 30,6 meses para el grupo con radioterapia y 24,4 meses para el grupo con radioterapia más

mitomicina C; sólo 12% de las pacientes se han perdido de control. La distribución de acuerdo a la edad fue comparable en ambos grupos, edad media de 48 años. La distribución por estadios fue igualmente comparable estadio IB 2%, IIA 14%, IIB 47%, IIIA 1%, IIIB 34% y IVA 3%. En cuanto a la respuesta del tumor, evaluada a los 3 meses de finalizar el tratamiento, se encontró que 90% de las pacientes en el grupo con radioterapia y 88% en el grupo con radioterapia más mitomicina C entraron en remisión completa. La sobrevida por el método actuarial a los 3 años fue de 77% en el grupo con radioterapia más mitomicina C y 58% en el grupo con radioterapia ($p=0,15$), y la sobrevida libre de recaída local 84% y 68%, respectivamente ($p=0,12$). Las complicaciones hematológicas fueron más frecuentes en el grupo con radioterapia más mitomicina C, la diferencia en leucopenia fue significativa ($p=0,0027$), 4 pacientes presentaron recuentos de glóbulos blancos por debajo de 1 500, pero ninguna inferior a 1 000, la diferencia en cuanto a la anemia fue límite ($p=0,0591$), un paciente presentó trombocitopenia inferior a 25 000; no se observaron complicaciones grado IV. No se apreciaron diferencias en complicaciones gastrointestinales o urinarias entre ambos grupos. Se observó un incremento límite en las reacciones cutáneas agudas con el uso de la mitomicina C. No hubo complicaciones fatales atribuibles al tratamiento.

En conclusión, en el presente estudio fase III el uso de la mitomicina C como adyuvante a la radioterapia en el carcinoma de cuello uterino, sólo ha producido un discreto incremento en la toxicidad hematológica, sin incrementar otros efectos secundarios de la radioterapia a nivel gastrointestinal o urinario. Los resultados preliminares muestran una tendencia de incremento en la sobrevida global y en el control local con el uso de la mitomicina C; sin embargo, estos resultados aún no tienen validez estadística y debe esperarse un seguimiento más prolongado y acumular un número suficiente de pacientes para sacar conclusiones definitivas. La realización del presente trabajo demuestra la factibilidad, gracias al trabajo en equipo de conducir ensayos clínicos

*Hospital Universitario de Caracas.

**Universidad de Yale

***Instituto Médico La Floresta.

****Hospital "Dr. Domingo Luciani".

Trabajo de incorporación como Miembro Correspondiente Nacional, Puesto N° 31, del Dr. Nelson Urdaneta, presentado en la sesión del día 04 de diciembre de 1997.

prospectivos en nuestras instituciones hospitalarias, en una patología de gran importancia en nuestro país. Se espera que la continuación de este proyecto pueda aportar una mejoría en el tratamiento radiante del carcinoma de cuello uterino.

Palabras clave: Cáncer cuello uterino. Radioterapia. Mitomicina C.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de cuello uterino constituye un verdadero problema de salud pública en Venezuela, al igual que en muchos países en desarrollo. A pesar que esta afección neoplásica es susceptible de diagnóstico precoz, y es curable en un alto porcentaje de pacientes en etapas tempranas de la enfermedad, las cifras de incidencia y mortalidad se han incrementado en nuestro país debido al deterioro de la atención médica a nivel de las instituciones públicas y a las condiciones culturales y socioeconómicas de nuestra población. Estudios epidemiológicos recientes reportados por Capote (1) muestran que la tasa de mortalidad que había venido en descenso desde 1960 se incrementa a partir de 1985, y la enfermedad sigue en el primer lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer venezolana, con 2 962 casos nuevos y 1 214 muertes por año (Capote, comunicación personal) según el registro central de cáncer de la Dirección de Oncología, año 1994.

La cirugía y las radiaciones ionizantes son las dos armas fundamentales en la terapéuticas curativas. Se logran resultados satisfactorios en etapas precoces de la afección, con cifras de sobrevida de 5 años de 85% en estadio I y 66% en estadio II, pero sólo de 39% y 11% para los estadios II y IV, respectivamente (2).

La situación nuestra es indudablemente preocupante, pues hemos visto cómo se mantiene un predominio de los estadios avanzados, IIB, III y IV (más del 50%) en las diferentes instituciones hospitalarias del país, estadios en los cuales la radioterapia es el tratamiento fundamental. La magnitud del problema en nuestro país, y la importancia que tienen las radiaciones en el tratamiento de esta afección motivaron la realización de este trabajo. Las cifras de curación obtenidas con radioterapia en estadios localmente avanzados deben ser mejoradas, si queremos reducir la mortalidad de manera significativa en las naciones en desarrollo, donde las campañas de pesquisa aún no han dado el

fruto esperado.

Ante la situación existente se elaboró, en conjunto con el Departamento de Radiología Terapéutica de la Universidad de Yale, un plan de tratamiento combinado con mitomicina C y radioterapia en estadios localmente avanzados de la enfermedad, y se diseñó un estudio fase III para evaluar la utilidad de esta droga como adyuvante al tratamiento radiante, el cual se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario de Caracas, Hospital Domingo Luciani y en el Instituto Médico La Floresta desde 1990. En el presente trabajo se presentan los resultados de sobrevida de 3 años con el empleo de este protocolo clínico experimental y las complicaciones resultantes de la terapéutica.

Fundamentos del tratamiento combinado radioterapia y quimioterapia

La radioterapia continúa siendo el tratamiento de elección en los estadios localmente avanzados de la enfermedad, estadio IIB en adelante; sin embargo, existe un amplio margen para mejorar los resultados de curación en estas etapas de la enfermedad.

Fischer (3) describió el concepto de la densidad tumoral celular P, para describir el número de células tumorales por unidad de volumen, en determinada área del cuerpo. Así, cuando las células tumorales están agrupadas muy estrechamente, sin otras células normales que las mínimas necesarias situadas en el estroma y el tejido vascular asociado, existen aproximadamente 10^9 células por centímetro cúbico. La presencia de células tumorales en densidad inferiores a $10^8/\text{cm}^3$, y con más certeza $10^7/\text{cm}^3$ no puede ser detectada por la inspección o la palpación y al llegar a densidades celulares de por debajo de 10^6 a $10^5/\text{cm}^3$, es difícil o imposible detectar el tumor por el examen histológico.

En el tratamiento combinado multidisciplinario de las neoplasias es necesario conocer los alcances de las armas terapéuticas disponibles hasta el momento. La cirugía y las radiaciones son las dos modalidades fundamentales para el manejo del tumor primario y las metástasis ganglionares aparentes; las extensiones microscópicas regionales o enfermedad subclínica regional son tratadas efectivamente con irradiación, porque con dosis moderadas es posible controlar la enfermedad en áreas de menor densidad tumoral sin la morbilidad que traería la extirpación quirúrgica radical de órganos o tejidos. La quimioterapia se ha utilizado

principalmete en el manejo de la enfermedad subclínica diseminada y también puede tener un efecto útil a nivel local en tumores voluminosos (4).

El desarrollo de los esquemas de combinación de radiaciones y agentes quimioterápicos se ha hecho en base al concepto denominado “cooperación espacial”

La irradiación es más efectiva para el tratamiento del tumor primario, pero es inefectiva en el tratamiento de la enfermedad diseminada. La quimioterapia, por el contrario, es efectiva en el control de las micrometástasis. En otra situación, como ocurre en las leucemias agudas, la quimioterapia es la modalidad terapéutica principal, en tanto que las radiaciones son utilizadas para tratar las áreas “santuarios” donde las drogas no tienen acceso. Aunque el concepto de “cooperación espacial” aún tiene vigencia y fue el fundamento inicial, existen otros mecanismos posibles. Las radiaciones y las drogas pueden ser combinadas con objeto de mejorar el control local de la enfermedad. Es preferible por lo general, siempre que la toxicidad de los tejidos normales lo permita, utilizar ambas modalidades de manera simultánea en vez de secuencial (5).

Al utilizar un agente farmacológico para potenciar el efecto biológico de las radiaciones es imprescindible que exista un efecto preferencial sobre el tejido tumoral en comparación con los tejidos normales, de manera de alterar favorablemente el índice terapéutico. Para lograr este efecto diferencial se podrían aprovechar algunas de las siguientes características del tumor (5):

1. Inestabilidad genética de las células tumorales.
2. Proliferación rápida de algunas células tumorales
3. Distribución por edad (ciclo celular) de las poblaciones celulares tumorales.
4. Hipoxia (característica de los tumores voluminosos)
5. pH (a menudo bajo en el tumor).

Existen diversos mecanismos posibles de interacción entre las drogas y las radiaciones (4), que mencionaremos a continuación:

- A. Modificación de la pendiente de las curvas de dosis repuesta a las radiaciones como se ha observado con agentes como: actinomicina D, cisplatino, doxorubicina, 5 FU, mitomicina C,

etc.

- B. Disminución de la acumulación o inhibición de la reparación del daño subletal, producido por agentes como actinomicina D, cisplatino, bleomicina, hidroxurea, nitrosoureas, doxorubicina (adriamicina), y otros.
- C. Inhibición de la reparación del daño letal potencial, lo cual ha sido observado con agentes como actinomicina D, doxorubicina y cisplatino.
- D. Alteraciones de la cinética celular. La hidroxurea tiene un efecto letal sobre las células en fase S, produce una sincronización parcial de la población celular y un bloqueo en el ciclo a nivel G1/S. Si la irradiación es administrada durante esta fase, a medida que las células emergen del bloqueo.
- E. Citotoxicidad selectiva y radiosensibilización de células hipóxicas, producida por agentes como mitomicina C, cisplatino, metronidazol, etanidazol, etc.
- F. Inhibición de la repoblación celular.
- G. Disminución del volumen tumoral, aumento de la vascularización, reoxigenación, reclutamiento, que traen como consecuencia una mayor sensibilidad a las radiaciones y a las drogas.

En los estudios clínicos realizados hasta el momento actual no se ha podido demostrar definitivamente el valor de la quimioterapia como adyuvante al tratamiento radiante en el cáncer del cuello uterino (4). Sin embargo, como se analizará más adelante, este es un campo en exploración muy activa en la actualidad.

Bases teóricas para la combinación de radioterapia y mitomicina C

El oxígeno es probablemente el radiosensibilizador más importante en radioterapia clínica. Al estar presente en el momento de la irradiación, el oxígeno molecular participa en una serie de reacciones químicas que conducen al daño biológico celular. Sólo se necesitan bajas concentraciones de oxígeno para lograr el efecto de radiosensibilización: a tensiones de oxígeno de 3 torr, ya se obtiene un incremento del 50% del máximo efecto radiosensibilizador, posteriormente la cura alcanza una meseta al llegar a 20-40 torr (la tensión de oxígeno de la sangre venosa). Las células en ambientes con la presión de oxígeno de la sangre

venosa, tienen una radiosensibilidad prácticamente similar a las células en ambientes de equilibrio con el aire, en 100% de oxígeno, o con oxígeno hiperbárico. De esta manera, la mayoría de los tejidos normales muestran una radiosensibilidad completa o casi completa, mientras que los tumores sólidos contienen áreas de hipoxia temporal o crónica debido a deficiencias transitorias o persistentes en la perfusión vascular (6) (véase Figura 1).

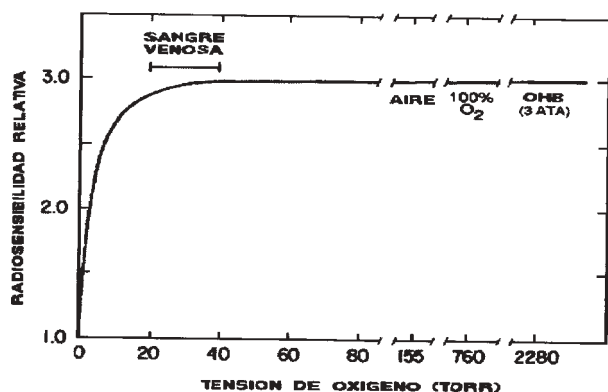


Figura 1. Efectos de la concentración de oxígeno sobre la radiosensibilidad celular. La radiosensibilidad relativa correspondiente a cada concentración de oxígeno representa la relación de las pendientes de las curvas de sobrevida de las células en condiciones máximas de hipoxia y de aquellas irradiadas a determinadas concentraciones de oxígeno. La radiosensibilidad celular no aumenta de manera importante al pasar de niveles de O_2 similares a los de la sangre venosa normal a niveles obtenidos en cultivos celulares irradiados en equilibrio con el aire, a concentraciones de 100% de oxígeno o con oxígeno hiperbárico (OHB).

Se ha estimado que la relación de potenciación por el oxígeno (OER), factor que expresa la modificación en la sensibilidad celular como consecuencia de la presencia de este elemento durante la irradiación, oscila entre 2,5 y 3,2 (véase Figura 2). Este efecto es importante aun cuando se emplean dosis diarias similares a las utilizadas en la práctica clínica (6).

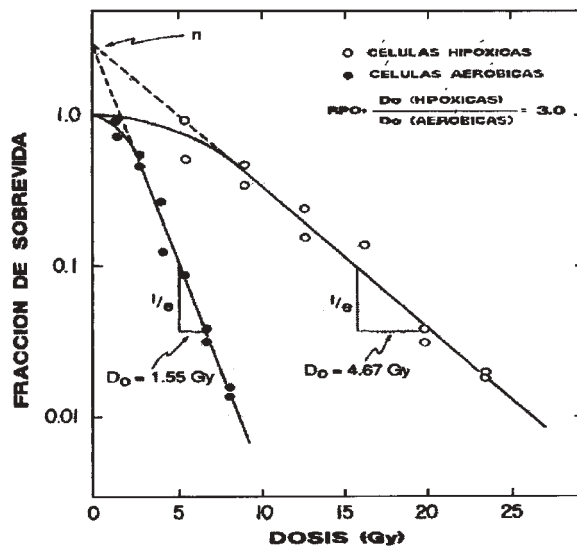


Figura 2. Efectos del oxígeno sobre la curva de sobrevida celular de células de mamíferos. Datos obtenidos en base a la irradiación de células de tumor mamario EMT6 del ratón tratados en cultivo en capa única en fase exponencial de crecimiento. La sobrevida celular fue medida en base al método de formación de colonias.

El estudio de tumores sólidos trasplantables de roedores, ha mostrado que en la mayoría de ellos, se encuentra un número significativo de células hipóxicas, en muchos casos 10% a 20% de las células viables del tumor (clonogénicas) son hipóxicas, y aun tumores pequeños y microscópicos contienen un número significativo de células con deficiencias de oxigenación. Igualmente, los estudios en tumores de animales de experimentación, han indicado que la presencia de estas células limita la respuesta del tumor a la radioterapia y puede ser responsable de la aparición de recidiva local después del tratamiento radiante. La utilización de agentes que permiten superar los efectos de la hipoxia, al lograr oxigenar, radiosensibilizar o destruir las células hipóxicas ha permitido mejorar los resultados de la radioterapia en estos ensayos experimentales.

Por otra parte, como los tejidos normales no contienen prácticamente células con hipoxia severa, con el uso de estos agentes se ha logrado incrementar la respuesta tumoral sin sensibilizar los tejidos normales a las radiaciones, con mejoría del índice terapéutico (7).

En el humano el trabajo pionero de Thomlinson

y Gray, citado por Rockwell (7), describió por primera vez la relación entre el espesor de las capas de células viables en cordones avasculares de carcinoma broncogénico y la distancia de difusión del oxígeno. Posteriormente, el empleo de otras técnicas ha suministrado evidencia que apoya la presencia de células hipóxicas en tumores malignos del humano (véase Cuadro 1). En particular, estos estudios han sugerido la existencia de células hipóxicas en carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de mama (8).

Cuadro 1

Estudios que evidencian la heterogeneidad del microambiente en tumores humanos (7)

Estudios histológicos
Análisis de las áreas de necrosis
Análisis de la vascularización
Análisis de los patrones de proliferación celular
Medidas del pO ₂ con microelectrodos
Medidas de la saturación de la hemoglobina intracapilar
Análisis por autoradiografía de la fijación del ³ H-misonidazol
Estudios de tomografía por emisión de positrones de la fijación del 18F-misonidazol
Estudios del flujo sanguíneo y de la perfusión tumoral
Medidas del pH tumoral
microelectrodos
Resonancia magnética nuclear ³¹ P
Espectroscopia localizada con RMB ³¹ P

Por otra parte existen evidencias que señalan la importancia que pueden tener las células hipóxicas, en el control local de los tumores del humano tratadas con radioterapia (véase Cuadro 2).

Cuadro 2

Estudios que evidencian la importancia que pueden tener las células hipóxicas al limitar el control local de los tumores del humano (6)

Importancia pronóstica de los niveles de hemoglobina
Algunos estudios con oxígeno hiperbárico
Ensayos con mitomicina C + radioterapia
Ensayos con radiaciones de alta transferencia lineal de energía, hipertermia
Hiperfraccionamiento. Braquiterapia
Análisis de las relaciones dosis respuesta en radioterapia

Existen diversas estrategias que pueden utilizarse para superar el problema de la radiorresistencia de las células hipóxicas; de acuerdo con Rockwell (6,7) se pueden dividir de la siguiente forma:

1. Oxigenación de las células hipóxicas. ej.: aumento de la PO₂ por medio de oxígeno hiperbárico, aumento del transporte de oxígeno por medio de transfusiones, uso de emulsiones de perfluoroquímicos, modificaciones en el flujo sanguíneo tumoral con el uso de drogas vasoactivas, hipertermia local, etc.
2. Sensibilización de las células hipóxicas. ej.: uso de radiosensibilizadores como metronidazol, misonidazol, y más recientemente el etanidazol, compuestos con afinidad electrónica que reemplazan al oxígeno en algunas reacciones químicas que conducen al daño indirecto por radiación. Estos agentes sensibilizan las células hipóxicas a la radiación, sin sensibilizar las células aeróbicas que ya han alcanzado prácticamente niveles máximos de sensibilización por el oxígeno.
3. Inactivación (muerte) de las células hipóxicas.

Los resultados de los estudios clínicos realizados en base a las dos primeras estrategias señaladas aún no son concluyentes, y es ésta un área de investigación activa (9-15). A continuación nos referimos con más detalle a los estudios basados en la estrategia N° 3.

El empleo de agentes tóxicos para las células hipóxicas ha sido otro método utilizado en la búsqueda de una solución al problema de la radiorresistencia de este tipo de células. La acción de estos agentes puede ser dirigida, bien sea a través de la hipoxia per se, o a través de factores del microambiente asociados con la misma, ej.: niveles bajos de pH, déficit de nutrientes o glucosa; por ejemplo, el efecto selectivo de la hipertemia sobre las células hipóxicas se va a ejercer en base al bajo pH extracelular de las mismas.

Los agentes alquilantes biorreductores han sido empleados como adyuvantes a la radioterapia. Estas prodrogas no son citotóxicas en su forma original, pero pueden activarse al experimentar reducción enzimática dentro de las células, convirtiéndose en especies químicas capaces de producir alquilación en las macromoléculas biológicas. Al ocurrir con mayor facilidad el proceso de activación por

reducción en las células hipóxicas, estas drogas van a tener una toxicidad selectiva en este tipo de células. Se han estudiado los efectos de los antibióticos del grupo de las quinonas que actúan como agentes alquilantes biorreductores. Los experimentos realizados en la Universidad de Yale, con células tumorales de la línea EMT6, mostraron que la mitomicina C era más tóxica en las células hipóxicas que en las aeróbicas y, además esta droga es más tóxica a niveles bajos de pH. Estos resultados, observados en cultivos celulares condujeron a la realización de estudios en animales de experimentación, para evaluar los efectos de la combinación de radioterapia y mitomicina C sobre el tumor y los tejidos normales. En estos tumores trasplantables de roedores, se observó consistentemente que este régimen combinado producía una mayor citotoxicidad, mayor retraso en el crecimiento tumoral, y un incremento en el control local del tumor, comparado con el tratamiento radiante por sí solo. Los efectos de la combinación resultaron ser aditivos o supraaditivos. En muchos de los tejidos normales, por el contrario, el tratamiento con dosis altas de mitomicina C no produjo un aumento significativo de los efectos de la radiación; y en otros tejidos sólo se observaron efectos aditivos o subaditivos (6,7).

Ante estos hallazgos de laboratorio, se decidió en 1980 iniciar un estudio clínico en el Departamento de Radioterapia de la Universidad de Yale, para evaluar el efecto de la mitomicina C como adyuvante al tratamiento radiante en paciente con tumores de cabeza y cuello y, posteriormente, con mitomicina C y dicumarol (16,17). Los últimos resultados de estos dos estudios prospectivos aleatorios reportados recientemente (Haffy y col., no publicado) favorecen el uso de la mitomicina C como adyuvante al tratamiento radiante, como se verá en detalle más adelante.

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente trabajo se inició en 1990 como un estudio cooperativo entre el Departamento de Radiología Terapéutica de la Universidad de Yale, la Cátedra de Radioterapia y Medicina Nuclear de la Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas, el Servicio de Radioterapia del Hospital Domingo Luciani del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), y la Unidad de Radioterapia Oncológica del Instituto

Médico La Floresta, con el objeto de evaluar en un estudio fase III, aleatorio, la utilidad de la mitomicina C como tratamiento adyuvante a las radiaciones en el carcinoma del cuello uterino.

Los criterios de selección de las pacientes han sido los siguientes:

1. Carcinoma epidermoide del cuello uterino, con comprobación histológica.
2. Estadio clínico según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (2): IC, IIA, IIB, IIIA, IIB, y IVA. De acuerdo con la clasificación por estadios usada en el plan nacional se adoptó el estadio IC, que corresponde a los tumores en estadio IB voluminosos, por lo general exofíticos tipo coliflor, que corresponde al IB2 de la nueva clasificación (18).
3. Exámenes de laboratorio dentro de los siguientes límites aceptables: hematocrito > 30%, leucocitos > 3 000, plaquetas > 100 000, bilirrubina total < 1,5 mg/dl, fosfatasa alcalina y transaminasas normales, urea < 20 mg/dl, creatinina normal.
4. Exploraciones radiológicas necesarias: radiografía del tórax y urografía de eliminación. Posteriormente se ha venido practicando de rutina ultrasonido de abdomen y pelvis.
5. Cistoscopia.
6. Edad comprendida entre 20 y 76 años.
7. No evidencia de metástasis a distancia
8. No antecedentes de otras neoplasias malignas activas en los últimos cinco años (excepto carcinoma basocelular o de células escamosas de la piel fuera del área de tratamiento radiante).
9. No antecedente de radioterapia previa en la pelvis.
10. No antecedentes de quimioterapia previa en los últimos cinco años.
11. No antecedentes de enfermedad gastrointestinal severa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, o diverticulitis aguda, afecciones que pueden incrementar las complicaciones del tratamiento radiante.
12. Ausencia de otras enfermedades graves intercurrentes, alcoholismo severo, enfermedades hepáticas o renales, etc.
13. La paciente debe firmar el formato de aceptación a participar en el estudio clínico.

Para el diseño del estudio las pacientes fueron

subdivididas en 4 grupos de tratamiento radiante de acuerdo el estadio de la enfermedad.

1. Estadios IC, IIA y IIB mínimo (infiltración del tercio interno del parametrio (s). Radioterapia externa a la pelvis con técnica de cuatro campos, 4 000 cGy en 4 semanas.

Braquiterapia intracavitaria, dos implantes de 2 250- 2 500 mg/hr rad-equiv cada uno.

2. Estadio IIB avanzado (infiltración hasta el tercio medio del parametrio (s). Radioterapia externa a la pelvis con cuatro campos, 4 000 cGy en cuatro semanas. Braquiterapia intracavitaria, dos implantes de 2 250-2 500 mg/hr rad-equiv cada uno. Radioterapia externa adicional al parametrio (s) afecto (s) 1 000 cGy en una semana.

3. Estadio IIIA o IVA sin afectación o con afectación mínima de los parametrios (casos poco frecuentes. Radioterapia externa a la pelvis por cuatro campos, 4 500 cGy en 5 semanas. Braquiterapia intracavitaria, dos implantes de 2 000-2 250 mg/hr rad-equiv cada uno.

4. Estadio IIIA,IIIB e IVA. Radioterapia externa por cuatro campos, 4 500 cGY en cinco semanas. Braquiterapia intracavitaria, dos implantes de 2 000-2 250 mg/h rad -equiv cada uno: radioterapia externa adicional al parametrio (s) afecto (s) 1 000 cGy en una semana.

La radioterapia externa ha sido administrada por medio de unidades de cobalto 60 con distancia fuente-piel de 80 cm, o con acelerador líneal de 4 MeV (véanse Figuras 3 y 4).

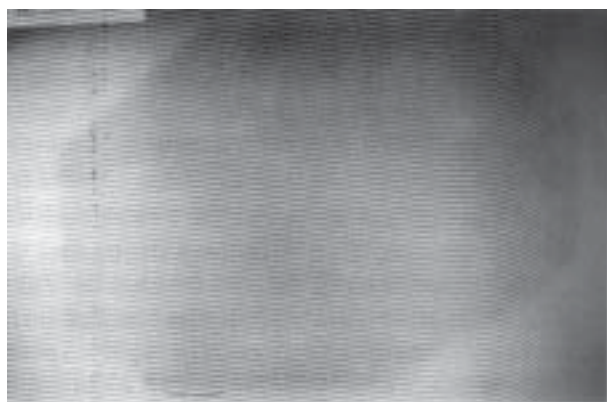
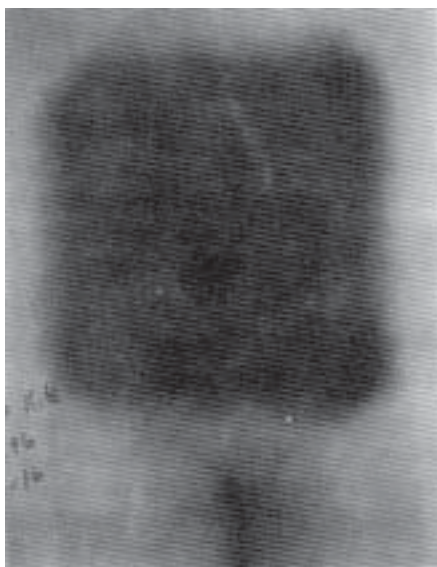


Figura 3. Placas de localización AP y lateral del campo pélvico. Unidad de cobalto 60.

Figura 4. Placas de localización AP y lateral del campo pélvico. Acelerador líneal de 4 MeV.

La braquiterapia se ha realizado con el sistema de carga diferida de Henschke, con las fuentes de cesio-137 utilizadas en el plan nacional (21) (véase Figura 5).



Figura 5. Placas de localización AP y lateral de implante típico con aplicador de Henschke.

Una vez determinada la extensión de la enfermedad en base al examen físico (no se practica examen bajo anestesia inicialmente, solamente en el momento del primer implante), practicados los exámenes complementarios antes señalados, y establecido el estadio clínico, las pacientes fueron separadas de manera aleatoria en dos grupos de tratamiento: radioterapia sola o radioterapia más mitomicina C. Se diseñó un formato para el registro de los datos, el cual se envía por vía fax a la Dra.

Diana Fischer (especialista en bioestadística y directora del registro de tumores del Hospital Yale New Haven) una vez completada la información de ingreso de cada paciente al estudio, para realizar la selección al azar de la modalidad terapéutica a seguir.

Para las pacientes asignadas al tratamiento con mitomicina C se diseñó el siguiente esquema de tratamiento: dosis de 15 mg/m^2 , vía intravenosa el primer viernes durante el inicio de la radioterapia externa y una segunda dosis seis semanas más tarde o al día siguiente de retirar el implante intracavitario, si la fecha de administración de la droga coincide con la braquiterapia. La droga debe ser administrada al menos media hora después de la radioterapia externa, el día correspondiente.

En el diseño estadístico del estudio se estimó incluir un total de 180 pacientes. Aproximadamente 70% de esas pacientes serán diagnosticadas en estadios avanzados de la enfermedad, con una supervivencia estimada a los cinco años 40% a 50% con radioterapia solamente. El número de pacientes acumulados en el estudio debe ser suficiente para detectar una diferencia de 20% en la supervivencia de cinco años.

Se ha realizado un seguimiento cuidadoso, con observación de cerca de las pacientes durante el tratamiento y posteriormente en las consultas periódicas de control, con determinación de hematología semanal, incluido recuento plaquetario; registro, en el formato antes mencionado, de los efectos secundarios hematológicos, gastrointestinales y urinarios, al igual que las reacciones a nivel de piel y mucosas. Para la clasificación de estas reacciones se siguió el esquema del Grupo de Radioterapia Oncológica, RTOG (20) (véase Cuadro 3).

En las pacientes seleccionadas para recibir mitomicina C, se hicieron modificaciones en la segunda dosis de la droga de acuerdo al siguiente esquema:

leucocitos 2 000-4 000 (granulocitos $> 1 500$) y/o plaquetas 50 000-75 000: reducir la dosis de la droga en 50%;

Leucocitos 2000-4000 (granulocitos 1000-1500) y/o plaquetas 50000-75000: reducir la dosis de la droga en 75%.

En caso de observar toxicidad hematopoyética $>$ a grado II (véase Cuadro 3), no se administrará la segunda dosis de la droga.

PAPEL DE LA MITOMICINA C

Cuadro 3
Clasificación de las complicaciones por radioterapia de acuerdo al grupo de radioterapia oncológica (20)
Complicaciones agudas

Órgano o tejido	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Piel	No hay cambios	Eritema discreto depilación descamación seca sudoración disminuida	Eritema intenso doloroso descamación húmeda en parchos edema moderado	Descamación húmeda, confluyente excepto en los pliegues edema con depresión	Ulceración hemorragia necrosis
Mucosas	No hay cambios	Congestión. Puede haber dolor discreto sin requerir analgésicos	Mucositis en placas que puede producir secreción serosanguinolenta, puede haber dolor moderado requiere analgésicos	Mucositis confluyente fibrinosa, puede causar dolor severo requiere narcóticos	Ulceración hemorragia o necrosis
Tracto gastro-intestinal inferior incluida la pelvis	No hay cambios	Aumento en la frecuencia o cambio en la calidad del hábito intestinal sin requerir medicación. Molestias rectales. No requiere analgésicos	Diarrea, se requieren drogas parasimpaticolíticas (Ej.: difenoxilato); secreciones mucosas. No requiere toallas sanitarias. Dolor abdominal o rectal que requiere analgésicos	Diarrea que requiere tratamiento de sostén parenteral; eliminación severa de secreciones mucosas o sanguinolentas, necesita utilización de toallas sanitarias; distensión abdominal (Rx simple de abdomen muestra asas distendidas)	Obstrucción intestinal aguda subaguda, fístula o perforación sangrado gastrointestinal que requiere transfusión. Dolor abdominal o tenesmo que requiere descompresión por tubo o derivación
Genitourinario	No hay cambios	Aumento en la frecuencia urinaria o nocturia el doble del hábito pre tratamiento; disuria, urgencia No requiere medicación	Aumento en la frecuencia urinaria o nocturia con intervalos mayores de una hora; disuria, urgencia, espasmo vesical que requiere anestésico local	Aumento en la frecuencia urinaria y nocturia con urgencia cada hora o más frecuente. Disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere narcóticos. Hematuria macroscópica con coágulos o sin ellos	Hematuria que requiere transfusión; obstrucción vesical aguda, no debida a coágulos, ulceración o necrosis

Órgano o tejido	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Piel	Ninguna	Atrofia discreta, cambios de pigmentación pérdida parcial del pelo	Atrofia en parchos, telangiectasias moderadas, pérdida total del pelo	Atrofia marcada telangiectasias extensas	Ulceración	Muerte en relación directa con la complicación tardía
Tejido subcutáneo	Ninguna	Induración discreta (fibrosis) y pérdida de la grasa subcutánea	Fibrosis moderada pero asintomática contractura discreta en el campo; < 10% de reducción lineal	Induración severa y pérdida de tejido subcutáneo. Contractura en el campo >10% en medida lineal	Necrosis	
Mucosas	Ninguna	Atrofia discreta y sequedad	Atrofia moderada y telangiectasias. Disminución de secreción mucosa	Atrofia marcada con sequedad total. Telangiectasias severas	Ulceración	
Intestino delgado o grueso	Ninguna	Cólicos o diarrea discreta, evacuaciones 5 veces al día, discreto sangrado o secreciones mucosas rectales	Diarrea moderada y cólicos, evacuaciones más de 5 veces al día secreciones mucosas rectales excesivas, o sangrado intermitente	Obstrucción o sangrado que requiera cirugía	Necrosis perforación fístula	
Vejiga	Ninguna	Atrofia epitelial discreta, telangiectasias discretas (hematuria microscópica)	Aumento moderado de la frecuencia urinaria. Telangiectasias generalizadas Hematuria macroscópica intermitente	Aumento marcado de la frecuencia urinaria y disuria, telangiectasias generalizadas severas (a menudo con petequias) hematuria frecuente reducción de la capacidad vesical (< 150 cm ³)	Necrosis contractura vesical (capacidad < de 100 cm ³) cistitis hemorrágica severa	

PAPEL DE LA MITOMICINA C

Cuadro 3.

Clasificación de las complicaciones por radioterapia de acuerdo al grupo de radioterapia oncológica. (20).

Toxicidad hematológica

	0 (Ninguna)	1 (Leve)	2 (Moderada)	3 (Severa)	4 (Grave)
Glóbulos Blancos (X1 000)	$\geq 4,0$	3,0-<4,0	2,0-< 3,0	1,0-<2,0	0,5-<1,0
Granulocitos	$\geq 1,9$	1,5-<1,9	1,0-<1,5	0,5-<1,0	<0,5 o sepsis
Hematocrito	≥ 32	28-<32	20	Transfusión tardía<7	Transfusión precoz <7,5-5,0
Hemoglobina	≥ 11	11-9,5	<9,5-7,5	5-5,0	
Plaquetas (X1.000)	>100	75-<1 00	50-<75	25-<50	<25 o sangrado espontáneo

En caso de observar cualquier tipo de toxicidad grado III o IV en el momento de administrar la segunda dosis de la droga, no se administra la misma.

Las pacientes han sido igualmente evaluadas durante el tratamiento, para registrar la regresión tumoral. Sin embargo, los parámetros más importantes a evaluar para determinar el éxito de este programa terapéutico son la presencia y severidad de las complicaciones crónicas del tratamiento y el control local del tumor a largo plazo. En particular, a intervalos periódicos durante el tratamiento y en las consultas de control se han hecho las siguientes observaciones:

1. Extensión de la enfermedad al momento del ingreso, para determinar la persistencia o recurrencia del tumor o el control del mismo a largo plazo. Si la enfermedad no es controlada después del tratamiento inicial, las recidivas usualmente aparecen a los dos años.
2. Determinación de las reacciones locales en tejidos normales.
3. Determinación de signos y síntomas sugestivos de persistencia o recidiva del carcinoma de cuello uterino, como son sangrado, dolor pélvico, edema, etc.
4. Evaluación hematológica.
5. Aparición de metástasis a distancia.
6. Condición general de la paciente, incluido peso y

grado de Karnofsky.

7. Incidencia de otras neoplasias malignas subsecuentes.

Al elaborar el proyecto se sometió el mismo a la aprobación del comité de investigaciones en humanos del Hospital Yale New Haven. Posteriormente, al iniciar el estudio se envió el protocolo a la Dirección del Hospital Universitario de Caracas, del Hospital Domingo Luciani del IVSS, y la Dirección Médica y Sociedad Médica del Instituto Médico La Floresta para su estudio y aprobación. Igualmente, se elaboró un formato para obtener el consentimiento de las pacientes a participar en el estudio.

El registro y análisis estadístico de los datos se han realizado en el Departamento de Radiología Terapéutica de la Universidad de Yale, por medio del sistema PRODA (*Professional Database Analysis System*), bajo la dirección de la Dra. D Fischer. La comparación entre los grupos de tratamiento, en lo que respecta a los factores de seguridad y línea de base, se comprobará para significancia con las tablas de contingencia, el Chi cuadrado para los factores categóricos y la prueba -t, para los factores continuos. La sobrevida global y sobrevida libre de recaída con intervalos de un año se han estimado con los métodos actuariales estándar, y las comparaciones estadísticas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la sobrevida se han hecho con el método de regresión de Cox (21), con control para factores de

estratificación y otros factores como la edad, los cuales pueden tener significado pronóstico. El principal parámetro a evaluar será la sobrevida global, pero también se hará un análisis estadístico de la sobrevida libre de recaída local.

RESULTADOS

Hasta junio de 1996 han sido registradas 162 pacientes en el protocolo. El presente trabajo incluye el estudio de las primeras 118, analizadas en diciembre 1995.

Se excluyeron del análisis ocho pacientes, cinco en el grupo de radioterapia sola y tres del grupo de tratamiento combinado (cuatro en el Hospital Universitario de Caracas y cuatro en el Hospital Domingo Luciani) por las siguientes razones: presencia de metástasis a distancia en el momento de ingreso, dos pacientes, (estadio IVB) en cerebro y pulmón, respectivamente, histología de carcinoma de células pequeñas una paciente; por rehusar la braquiterapia o no recibir tratamiento intracavitario por otras razones o realización de un solo implante cinco pacientes. El estudio de las 110 pacientes restantes constituye el objeto de este trabajo.

Fueron incluidas 52 pacientes en el grupo de radioterapia sola (RT) y 58 en el de tratamiento combinado con radioterapia y mitomicina C (TC). En cuanto a la distribución de acuerdo a la institución hospitalaria, 49 pacientes fueron tratadas en el Hospital Universitario de Caracas, 54 en el Hospital Domingo Luciani y 7 en el Instituto Médico La Floresta. La edad media de todas las pacientes incluidas en el análisis fue de 48 años (edad mínima 26 y máxima 76 años), y fue comparable en los dos grupos de tratamiento, en el grupo RT 47 años (edad mínima 26 y máxima 76) y en el grupo TC 49 años (edad mínima 29 y máxima 67). El tiempo de seguimiento medio para las 110 pacientes fue de 27,4 meses; 30,6 meses para el grupo RT y 24,4 meses para el grupo TC, sólo 12% de las pacientes se han perdido de control.

La distribución por estadio se presenta en el Cuadro 4. Como puede observarse existe bastante similitud entre los dos grupos de tratamiento.

Se evaluó la respuesta del tumor a los tres meses de finalizar el tratamiento y se encontró que en 90% de las pacientes del grupo RT y en 88% del grupo TC, hubo remisión completa de la enfermedad; esta diferencia no fue estadísticamente significativa

(véase Cuadro 5). La condición de las pacientes en el momento del último control se presenta en el Cuadro 6: se encontró un mayor número de pacientes vivas sin evidencia de enfermedad en el grupo TC 71% versus 60% en el grupo RT, sin embargo esta diferencia aún no tiene validez estadística.

Cuadro 4

Distribución por estadios
Grupo de tratamiento

Estadio	RT sola	RT- mitomicina C	Total
IC	2	0	2
IIA	5	10	15
IIB	26	26	52
IIA	0	1	1
IIIB	17	20	37
IVA	2	1	3
Total	52	58	110

Cuadro 5

Respuesta al tratamiento
Grupo de tratamiento

Respuesta	RT sola	RT- mitomicina C	Total
Respuesta completa	47 (90,38%)	51 (87,93%)	98
Progresión	4 (7,69%)	6 (10,34%)	10
No evaluable	1 (1,92%)	1 (1,72%)	2
Total	52	58	110

Cuadro 6

Condición de las pacientes
Grupo de tratamiento

Condición	RT sola	RT- mitomicina C	Total
VSE	31	41	72
VCE	5	6	11
MSE	1	1	2
MCE	15	10	25
Total	52	58	110

VSE: viva sin enfermedad VCE: viva con enfermedad
MSE: muerta sin enfermedad MCE: muerta con enfermedad.

La sobrevida global por el método actuarial a los 3 años fue de 77% en el grupo TC y de 58% en el grupo RT ($p = 0,15$), la sobrevida libre de recaída local 84% y 68%, respectivamente ($p=0,12$); estas diferencias no son aún estadísticamente significativas (véanse Figuras 6 y 7).

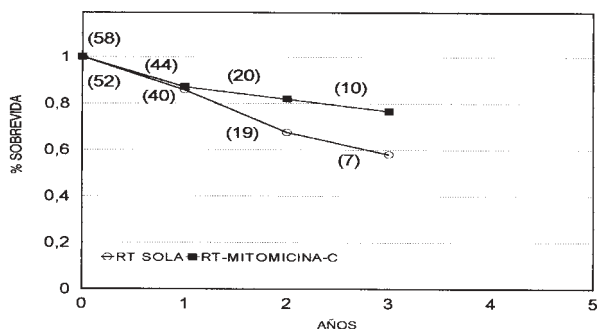


Figura 6. Sobrevida global de acuerdo al tratamiento.

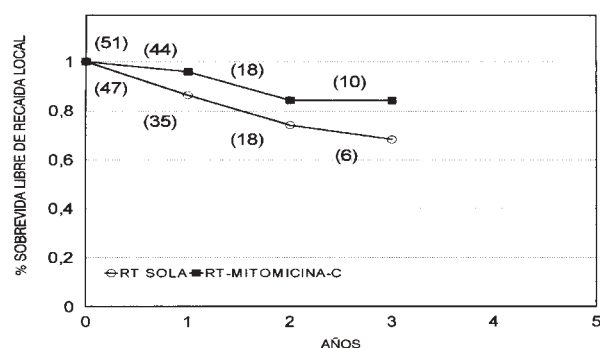


Figura 7. Sobrevida libre de recaída local de acuerdo al tratamiento.

Las complicaciones del tratamiento en los dos grupos se presentan en los Cuadro 7 a 12. Se observó mayor número de complicaciones hematológicas en el grupo TC, la diferencia en leucopenia fue significativa ($p = 0,0027$), 4 pacientes presentaron recuento de glóbulos blancos menor de 1 500 pero ninguno por debajo de 1 000, la diferencia en anemia fue límite ($p = 0,0591$), no hubo diferencia en cuanto a la trombocitopenia ($p = 0,1169$), aunque una paciente en el grupo TC presentó recuento plaquetario por debajo de 25 000, no presentaron complicaciones grado 4. En cuanto a los efectos secundarios gastrointestinales y urinarios no se apreciaron diferencias entre los dos grupos. Se observó un caso de cistitis grado 3 en el grupo RT.

Dos pacientes en el grupo RT presentaron proctitis, un grado 3 y otra grado 4. En las reacciones cutáneas, se presentó epidermitis con más frecuencia en el grupo TC con una diferencia límite ($p = 0,0523$). No se observaron complicaciones fatales atribuibles al tratamiento combinado, sobrevida media de 1,9 años versus 2,3 años con fotones, y control local a los dos años de 45% versus 52%.

Cuadro 7
Complicaciones hematológicas.
Anemia
Grupo de tratamiento

Nivel del hematocrito	RT sola	RT- mitomicina C	Total
Normal	32 (61,54%)	25 (43,1%)	57
Anemia leve	15 (28,85%)	23 (39,66%)	38
Anemia moderada	5 (9,62%)	10 (17,24%)	15
Total	52	58	110

Cuadro 8
Complicaciones hematológicas
Leucopenia
Grupo de tratamiento

Recuento blanco	RT sola	RT- mitomicina C	Total
Normal	25 (48,08%)	12 (20,69%)	37
Leucopenia leve	22 (42,31%)	24 (41,38%)	46
Leucopenia moderada	5 (9,62%)	18 (31,03%)	23
Leucopenia severa	0 (0%)	4 (6,9%)	4
Total	52	58	110

Por otra parte, en lo relacionado con la radioterapia externa, se han estudiado diversos esquemas de fraccionamiento diferentes al convencional de 180 a 200 cGy día 5 veces por

semana. Los esquemas de hipofraccionamiento han utilizado 4 fracciones por semana con dosis diarias de 225 cGy o 3 fracciones con dosis diarias de 250 cGy. En los regímenes de hiperfraccionamiento se han empleado 2 o más fracciones por día con 110 a 120 cGy por fracción, con un intervalo de 6 horas o más, siendo convencional el tiempo total de tratamiento. El RTOG ha realizado recientemente un estudio fase I/II en cáncer de cuello uterino con este esquema (36). El fraccionamiento acelerado consiste en la disminución del tiempo total de tratamiento para disminuir al mínimo las posibilidades de crecimiento o regeneración del tumor durante la irradiación, mediante una dosis total y fracciones iguales o reducidas de acuerdo a la disminución que se logre en el tiempo total de tratamiento. En el hiperfraccionamiento acelerado se combinan las características del hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado. Por otra parte, también se han utilizado en cáncer de cuello uterino esquemas de tratamiento interrumpido, con un período de reposo de 2 semanas durante la radioterapia externa. El análisis de los resultados de estos estudios no ha mostrado hasta el momento una mejoría en el control local o en la supervivencia de las pacientes tratadas con esquemas de fraccionamiento modificados (36).

La presencia de metástasis en ganglios paraaórticos constituye una de las causas de fracaso del tratamiento radiante convencional. Se observa una incidencia de acuerdo al estadio de aproximadamente 8% en estadio IB, 15% en IIA, 20% en IIB y IIA, y 30% en estadios IIIB e IVA, en estudios donde se han realizado biopsias de rutina de esta región ganglionar (37). Sin embargo, si se analiza la incidencia de metástasis a distancia en cáncer de cuello uterino tratado con radioterapia sola, se encuentra que solamente 4% de los casos desarrollaron siembras secundarias en ganglios paraaórticos (38). El pronóstico, después de la aparición de recidivas a nivel para-aórtico, salvo algunas excepciones es sombrío, sin sobrevivientes después de 2 años.

DISCUSIÓN

La terapéutica del cáncer del cuello uterino en estadios localmente avanzados confronta serios problemas. La radiaciones continúan siendo el método de elección; sin embargo, el control loco

Cuadro 9
Complicaciones hematológicas.
Trombocitopenia
Grupo de tratamiento

Recuento plaquetario	RT sola	RT- mitomicina C	Total
Normal	51 (98,08%)	52 (89,66%)	103
Trombocitopenia leve	0 (0%)	3 (5,17%)	3
Trombocitopenia moderada	1 (1,92%)	1 (1,72%)	2
Trombocitopenia severa	0 (0%)	1 (1,72%)	1
Trombocitopenia grave	0 (0%)	1 (1,72%)	1
Total	5	58	110

Cuadro 10
Complicaciones - Proctitis.
Grupo de tratamiento

Proctitis Grado	RT sola	RT- mitomicina	Total
Leve	20 (38,46%)	19 (32,76%)	39
Moderado	8 (15,38%)	16 (27,59%)	24
Severo	1 (1,92%)	0 (0%)	1
Grave	1 (1,92%)	0 (0%)	1
Total	30	35	65

Cuadro 11
Cáncer de cuello uterino
Grupo de tratamiento

Cistitis Grado	RT sola	RT- mitomicina C	Total
Leve	27 (51,92%)	23 (39,66%)	50
Moderado	11 (21,15%)	12 (20,69%)	23
Severo	1 (1,92%)	0 (0%)	1
Total	39	35	74

Cuadro 12
Cancer de cuello uterino.
Grupo de tratamiento

Dermatitis Grado	RT sola	RT- mitomicina C	Total
Leve	17 (32,69%)	22 (37,93%)	39
Moderada	8 (15,38%)	15 (25,86%)	23
Severa	1 (1,92%)	3 (5,17%)	4
Total	26	40	66

regional en pelvis debe ser mejorado. Indudablemente, las recidivas a nivel pélvico siguen siendo un importante obstáculo en la curación de la enfermedad, con cifras de 8% a 10% en estadio IB, 16% a 26% en estadio II, 39% a 51% en estadio III 78% en estadio IVA (22,23). El control de la enfermedad pélvica puede influenciar favorablemente la sobrevida y se relacionan con la aparición de metástasis a distancia, como ha sido observado por Perez y col. (23) en una serie de 1 054 pacientes tratados con radioterapia únicamente (véase Cuadro 13).

Cuadro 13
Tratamiento radiante
Importancia del control local (23)

Estadio	Sobrevida 5 años		Metástasis a distancia	
	CP	RP	CP	RP
IB	95%	30%	9,30%	58,60%
IIA	84%		21,60%	52,60%
IIB	84%	15%	19,80%	16,70%
IIIB	74%	5%*	31,2%*	50%*

CP: Control local en pelvis.
RP: Recidiva pélvica.

*Estadio III

Suit y col. (24,25) han resaltado la importancia que puede tener el control local del tumor en el tratamiento de diversos tumores malignos, y las posibilidades de mejoría en la curación de la enfermedad si se lograra mejorar la eficacia del tratamiento locorregional. En particular, en cáncer del cuello uterino se ha estimado que un 59% de las pacientes fallece a consecuencia, principalmente, de las recidivas locales (26), lo que significa que en

Venezuela cada año teóricamente 716 pacientes de las 1 214 fallecidas anualmente por causa de la enfermedad podrían beneficiarse si logramos mejorar la terapéutica locorregional del tumor.

Innovaciones en radioterapia

En cuanto a las modalidades del tratamiento radiante a través de los años se han hecho una serie de intentos para mejorar los resultados mediante innovaciones técnicas.

En el área de la braquiterapia ha existido un desarrollo continuo (27). Desde hace más de 50 años se han venido realizando implantes intersticiales en los parametrios, para mejorar la distribución de la dosis a nivel de la extensión locorregional del tumor (28), inicialmente con agujas de radium (29) y posteriormente por medio de aplicadores de carga diferida con una plantilla especial diseñada para colocar simétricamente las fuentes intersticiales de Iridio-192 (28,30-32). Los resultados reportados por algunos autores (29-32) con la utilización de esta técnica muestran que es posible obtener control local de la enfermedad en 70% a 80% de los casos; sin embargo, el número de complicaciones puede ser elevado, en algunas series hasta de 42% (33). Este hecho, la mayor complejidad de la técnica y el elevado costo del material radioactivo hace difícil la aplicación de este método en nuestro medio.

El tratamiento con neutrones también ha sido ensayado, Maruyama y col. (34) recientemente reportan su experiencia desde 1976 con braquiterapia con californium 252, un isótopo radioactivo emisor de neutrones rápidos de 2,3 MeV y rayos gamma de alta energía. En más de 500 pacientes tratadas con diversas técnicas, estos autores informan haber observado una mejoría en el control local en tumores voluminosos o en forma de tonel y, en general en lesiones avanzadas, y una regresión rápida del tumor, con sobrevida de 5 años de 87% para estadios IB, 62% en estadio II y 33% en estadios III, cifras que no parecen ser mejores a las obtenidas con el tratamiento radiante de la radioterapia externa con neutrones en combinación con fotones (haz combinado) versus fotones únicamente, con braquiterapia convencional en ambos grupos, en estadios IIB, III y IVA; observaron resultados más desfavorables en las pacientes tratadas con haz combinado, sobrevida media de 1,9 años versus 2,3 años con fotones, y control local a los dos años de 45% versus 52%.

Por otra parte, en lo relacionado con la radioterapia externa, se han estudiado diversos esquemas de fraccionamiento diferentes al convencional de 180 a 200 cGy día 5 veces por semana. Los esquemas de hipofraccionamiento han utilizado 4 fracciones por semana con dosis diarias de 225 cGy o 3 fracciones con dosis diarias de 250 cGy. En los regímenes de hiperfraccionamiento se han empleado 2 o más fracciones por día con 110 a 120 cGy por fracción, con un intervalo de 6 horas o más, siendo convencional el tiempo total de tratamiento. El RTOG ha realizado recientemente un estudio fase I/II en cáncer de cuello uterino utilizando este esquema (36). El fraccionamiento acelerado consiste en la disminución del tiempo total de tratamiento para disminuir al mínimo las posibilidades de crecimiento o regeneración del tumor durante la irradiación, mediante una dosis total y fracciones iguales o reducidas de acuerdo a la disminución que se logre en el tiempo total de tratamiento. En el hiperfraccionamiento acelerado se combinan las características del hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado. Por otra parte también se han utilizado en cáncer del cuello uterino esquemas de tratamiento interrumpido, con un período de reposo de 2 semanas durante la radioterapia externa. El análisis de los resultados de estos estudios no ha mostrado hasta el momento una mejoría en el control local o en la sobrevida de las pacientes tratadas con esquemas de fraccionamiento modificado (36).

La presencia de metástasis en ganglios para-aórticos constituye una de las causas de fracaso del tratamiento radiante convencional. Se observa una incidencia de acuerdo al estadio de aproximadamente 8% en estadio IB, 15% en IIA, 20% en IIB y IIIA, y 30% en estadios IIIB y IVA, en estudios donde se han realizado biopsia de rutina de esta región ganglionar (37). Sin embargo, si se analiza la incidencia de metástasis a distancia en cáncer de cuello uterino tratado con radioterapia sola, se encuentra que solamente 4% de los casos desarrollaron siembras secundarias en ganglios para-aórticos (38). El pronóstico, después de la aparición de recidivas a nivel para-aórtico, salvo algunas excepciones es sombrío, sin sobrevivientes después de 2 años (39). Sin embargo, en pacientes en quienes se comprueba metástasis en estos ganglios por medio de exploración quirúrgica y toma de biopsia (la cual se debe realizar por vía extraperitoneal para no incrementar las complicaciones de la radioterapia),

el tratamiento con irradiación a campo ampliado en algunas series, ha reportado una sobrevida alrededor de 30%, especialmente en estadios clínicos I y II (40-42); algunos autores no han podido obtener estos mismos resultados (43). El RTOG ha publicado los resultados de un estudio fase III para evaluar la utilidad de la irradiación profiláctica de los ganglios para-aórticos en estadio IIB y estadio IB voluminoso: encuentra una ventaja en la sobrevida de 5 años en las pacientes tratadas a la pelvis y ganglios para-aórticos, 65%, comparada con el 55% de las que recibieron irradiación pélvica solamente (44); la diferencia en control local o metástasis a distancia no fue significativa. En otro estudio similar, prospectivo, realizado por un grupo europeo cooperativo, el EORTC, citado por Pérez (45) no se observó una mejoría en la sobrevida, el control local o las metástasis a distancia con el uso de la irradiación profiláctica de los ganglios para-aórticos.

Combinación-radiación quimioterapia

El uso de la quimioterapia como adyuvante al tratamiento radiante en carcinoma de cuello uterino data de cerca de 30 años, con los primeros estudios con 5-fluorouracilo en bolus, sin resultados positivos (46). Igualmente en nuestro país, Clemente (comunicación personal) reporta el uso de la mostaza nitrogenada por vía intraarterial en el año 1963. Posteriormente, con el desarrollo de nuevas drogas se han realizado una serie de estudios con objeto de mejorar los resultados del tratamiento radiante en estadios localmente avanzados de la enfermedad, basados en los principios analizados previamente.

Los agentes quimioterapéuticos, por lo general, han sido administrados como: 1) tratamiento previo a la radioterapia, quimioterapia neoadyuvante o 2) concomitantemente, quimioterapia simultánea.

Los regímenes de quimioterapia neoadyuvante se han utilizado con el fin de erradicar las micrometástasis y reducir el tamaño del tumor primario antes del inicio del tratamiento locorregional definitivo. Estos esquemas se han ensayado en los últimos diez años, y han utilizado, por lo general, combinaciones de drogas que incluyen el cisplatino (47). Desafortunadamente, los resultados de los estudios fase III no han mostrado mejoría, o las cifras de sobrevida han sido menores en el grupo tratado con drogas (48-50). En el Cuadro 14 se presentan los resultados de 3 estudios prospectivos aleatorios recientes. En nuestro país,

Rojas y col. (51) han reportado un estudio prospectivo, al azar, comparando la quimioterapia a base de cisplatino y bleomicina administrada por 2 ciclos previa al inicio de la radioterapia versus radioterapia sola en estadios IIB, II y IV.

De un total de 205 pacientes, 153 fueron tratadas con radioterapia sola y 52 con quimioterapia y radiación, observaron que no hubo diferencia significativa en la supervivencia entre ambos grupos en forma global ni en los estadios II y III por separado, sólo en los carcinomas epidermoides de células grandes no queratinizadas estadios II (10 pacientes en el grupo de tratamiento combinado y 46 en el de radioterapia) encontraron una diferencia significativa en la supervivencia en favor del tratamiento combinado, sin embargo, como afirman los autores el número de pacientes en este subgrupo no fue suficiente para demostrar el valor de este régimen de tratamiento. Probablemente, el retraso en el inicio del tratamiento definitivo, repoblación celular y la aparición de resistencia cruzada a las radiaciones explican el fracaso de la quimioterapia neoadyuvante (47).

El uso de quimioterapia concomitante con la radioterapia con las posibles ventajas a que se hizo referencia previamente, es un campo de investigación activa. En estudios fase I y II se han utilizado diversos esquemas con el platino como droga única, combinaciones de 5 FU y mitomicina C, 5 FU y platino, 5 FU -platino y mitomicina C, etc., sin poder demostrarse mejoría en la supervivencia o en el control local cuando se les compara con los resultados reportados con radioterapia sola y, en algunos estudios la toxicidad moderada o severa fue mayor en las pacientes tratadas con quimioterapia y radiación (4,52).

La hidroxiurea ha sido probablemente una de las drogas que más se ha ensayado en el tratamiento combinado con radiaciones. El estudio prospectivo aleatorio de este agente quimioterápico en conjunto con radioterapia, reportado por Hreshchysyn y col. (53) en 97 pacientes evaluables (de un total de 190 estadios IIB y IVA, mostró una mejoría en la supervivencia media estimada para las pacientes tratadas con hidroxiurea, 19,5 meses versus 10,7 meses para el grupo placebo, con un intervalo libre de progresión estimado de 13,6 meses versus 7,6 meses respectivamente. Piver y col. (54) en 40 pacientes estadio IIB, con un seguimiento de 5,2 a 9,2 años (ganglios paraórticos negativos comprobados por biopsia), en

Cuadro 14

Tratamiento combinado
Quimioterapia neoadyuvante-Radioterapia (48-50)

Esquema	Estadios	Nº de pacientes	Resultados
BOMP Seguido de RT vs RT sola	IIB	107	Respuesta completa RT: 32% TC: 47% P = 0,19 Supervivencia de 5 años RT: 39% TC: 23% P = 0,02
P-EP Seguido de RT vs RT sola	IIB a IVA	260	Supervivencia de 3 años inferior en grupo TC P = 0,02 recidivas pélvicas mayores con TC P = 0,003
P+ 5FU Seguido de RT vs RT sola	IIB IVA	94	Supervivencia media RT: 22 meses TC: 26 meses No diferencia significativa en supervivencia de 5 años P = 0,91 no hubo mejoría en control local o disminución en metástasis a distancia con TC.

BOMP: bleomicina, vincristina, mitomicina, cisplatino
P: Platino
EP: Epirubicina
5 FU: 5 Fluoracil
RT: Radioterapia
TC: Tratamiento combinado.

un estudio prospectivo fase III, encontraron que en las tratadas con hidroxiurea y radiación, la supervivencia de 5 años fue de 94% versus 53% para las que recibieron placebo y radiación, $p = 0,006$, sólo una paciente tratada con hidroxiurea murió por cáncer del cuello uterino, mientras que 9 en el grupo placebo fallecieron por causa del tumor. En el estudio del Grupo de Ginecología Oncológica (GOG), 296 pacientes estadios IIB, IIB y IVA, con ganglios para-aórticos negativos comprobados por biopsia, fueron sometidas a radioterapia con hidroxiurea o con misonidazol, sin encontrar diferencia entre

ambos grupos, un intervalo medio libre de progresión de 42,9 meses para hidroxiurea versus 40,4 meses para el misonidazol, con una sobrevida media de 48,4 meses y 36,3 meses, respectivamente (55). El grupo GOG ha realizado otros estudios fase III en estadios clínicos IIB, III y IVA (con ganglios para-aórticos negativos) para evaluar el efecto de la combinación cisplatino y 5 FU versus hidroxiurea como adyuvante al tratamiento radiante; no hallaron diferencias entre ambos regímenes de quimioterapia en cuanto a la sobrevida libre de progresión o la sobrevida global, y establecieron el esquema de hidroxiurea y radioterapia como el patrón para comparar otros regímenes de tratamiento combinado (55,56). Este mismo grupo cooperativo ha iniciado otro estudio de 3 ramas: irradiación más hidroxiurea, irradiación más cisplatino semanal, irradiación más hidroxiurea-cisplatino-5FU (55).

En otros ensayos clínicos fase III se ha evaluado el cisplatino o solo o en combinación con mitomicina C y 5 FU sin apreciar resultados positivos (4) Lira - Puerto y col. y Mickiewicz y col. (no publicados) (véase Cuadro 15).

En conclusión, el valor de la quimioterapia como tratamiento adyuvante a las radiaciones no está aún demostrado, pero ésta es una área que debe seguir explorándose en estudios fase II o III, dado el potencial del tratamiento sistémico para mejorar los resultados de las radiaciones en los tumores de cuello uterino localmente avanzados (4).

En la reunión de consenso sobre cáncer del cuello uterino realizada en Bethesda en 1996 (57) se llegó a iguales conclusiones, al establecer que la quimioterapia en esta afección continúa como un tratamiento experimental.

El fundamento para la realización del presente trabajo estriba en el problema de la radiorresistencia de las células hipóxicas, al cual se hizo mención anteriormente. En este sentido, entre los diversos ensayos clínicos para superar el problema de la hipoxia en radioterapia, los estudios con oxígeno hiperbárico (OHB) que se condujeron en el pasado no dieron resultados definitivos. Aunque las experiencias de los ingleses parecían señalar un incremento en control local y sobrevida en carcinoma de cuello uterino avanzado, especialmente en estadio III (sobrevida de 45% con OHB versus 30% con tratamiento en aire), y en pacientes menores de 55 años (10), así como en casos en que existía anemia importante previa a la radioterapia (11); los

Cuadro 15
Tratamiento combinado
Radioterapia-Quimioterapia simultánea (4).

Esquema	Estadios	Nº de pacientes	Resultados
RT VS RT+ cisplatino semanal vs RT + cisplatino 2 veces por semana	IIB IIIA IIIB	64	No diferencia En sobrevida en los tres grupos
Histerectomía radical luego RTVS RT+ platino Bleomicina Vinblastina	IB IIA (Ganglios positivos)	71	Sobrevida libre de enfermedad a los 5 años similar
RT vs RT+ cisplatino	IIIA IIIB IVA	24	Respuesta igual en ambos grupos No reportan da- tos de sobrevida
RT vs RT+ cisplatino Mitomicina C 5 FU.	II III IVA	100	No diferencia en respuesta ni en sobrevida a los 20 meses, 91% RT+Quimio- terapia Vs. 97% RT sola

estudios de otros autores (9) no han podido confirmar estos resultados. Fischer y col. (58) han sugerido que el poco éxito del OHB en radioterapia se debe al hecho de que los pacientes han sido tratados a presión de 3 atmósferas de presión absoluta y ésta sólo produce un incremento marginal en la oxigenación tisular, por lo cual sugieren el ejemplo de perfluoroquímicos (fluosol) en conjunto con OHB, para aumentar significativamente la oxigenación del tumor.

Los otros agentes que han sido utilizados en esta misma línea de investigación han sido los radiosensibilizadores de células hipóxicas, mencionados anteriormente. Las experiencias con misonidazol, reportadas en dos fase III en cáncer de cuello uterino estadios IIB, III y IVA (13) y en estadios IIIB y IVA (12) no mostraron una mejoría en la sobrevida o en

el control local con el uso de este radiosensibilizador. Actualmente se investiga el uso de agentes menos tóxicos y más efectivos para sensibilizar células hipóxicas, el etanidazol y el pimonidazol (14,15).

Los resultados del presente estudio basado en la posibilidad de mejorar los resultados de la radioterapia mediante el uso de un agente alquilante biorreductor con toxicidad selectiva para las células hipóxicas, la mitomicina C, en el cáncer del cuello uterino, en estadios localmente avanzados, muestran la factibilidad de realizar estudios fase III en nuestras instituciones hospitalarias, gracias a la organización de un equipo de trabajo en el cual hemos incluido una trabajadora social. Se ha logrado hasta el momento actual un seguimiento del 88%. En total de 110 pacientes analizados, con una distribución bastante similar entre los dos grupos de tratamiento, se ha observado una tendencia de mejoría en la sobrevida global a los 3 años en el cohorte de pacientes tratadas con mitomicina C, 77% versus 58% con radioterapia sola ($p=0,15$) y en la sobrevida libre de recaída local, 84% versus 68% ($p=0,12$). Estos hallazgos tienden a confirmar los resultados obtenidos en la Universidad de Yale en tumores de cabeza y cuello tratados con esta droga (16,17) los cuales en el último reporte (Haffy y col., no publicado) en dos estudios prospectivos al azar en un total de 195 pacientes tratados con radioterapia con un seguimiento medio de 138 meses, confirman la utilidad de este agente como adyuvante al tratamiento radiante, al lograr una mejoría significativa en la sobrevida específica por causa, y en la sobrevida libre de recaída local y locoregional, de acuerdo a los datos presentados en el Cuadro 16. Otros autores han empleado la mitomicina C como adyuvante a la radioterapia en carcinoma del ano y carcinoma del esófago (59,60) en combinación con 5FU. Es de destacar que uno de estos estudios (59) ha reportado que la omisión de la mitomicina C del régimen de quimioterapia, disminuyó significativamente el control locoregional de la enfermedad, por lo que se introdujo de nuevo este agente en el esquema terapéutico. Asimismo, Rockwell (61) en experimentos realizados con células tumorales mamarias del ratón EMT6 y en estudios *in vivo* con tumores EMT6 en ratones, encuentra que el régimen de mitomicina C y radiación fue más efectivo para destruir estas células tumorales que la combinación 5FU, mitomicina y radiación.

Los resultados preliminares antes señalados, que tienden a favorecer el uso de la mitomicina C como

Cuadro 16

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
Tratamiento combinado radioterapia-mitomicina C
Estudio Universidad de Yale (Haffy y col.,
no publicado)

	Grupo de tratamiento	
	RT	TC
Sobrevida por causa específica	51%	74% (P=0,005)
Sobrevida libre de recaída local	66%	85% (P=0,002)
Sobrevida libre de recaída loco-regional	54%	76% (P=0,003)
Sobrevida global	42%	48% (P=NS)

RT: Radioterapia sola

TC: Tratamiento combinado

NS: No significativa

adyuvante al tratamiento radiante en el carcinoma del cuello uterino, se han obtenido sin aumento significativo de las complicaciones por la radiación, excepto por la toxicidad hematológica, sin embargo no se presentaron complicaciones hematológicas grado IV. Asimismo, una de las ventajas del tratamiento con mitomicina C consiste en poder administrar el tratamiento radiante en el tiempo estipulado sin interrupciones significativas. Diversos autores (62-64) han reportado el efecto desfavorable que puede tener la prolongación del tiempo total del tratamiento radiante en la sobrevida y en el control local en el carcinoma del cuello uterino. En el presente trabajo el tiempo de tratamiento no fue significativamente mayor en el grupo que recibió mitomicina C.

El estudio actual continúa hasta alcanzar el número estipulado de 180 individuos, lo cual se logrará probablemente en un año. Los resultados preliminares del mismo son alentadores, pero aún no tienen validez estadística; es necesario un mayor seguimiento y reunir el número de pacientes indicados para poder sacar conclusiones definitivas.

Estudios realizados en los laboratorios de radiobiología del departamento de Radiología Terapéutica de la Universidad de Yale, han mostrado que la porfiromicina (metil-mitomicina C) tiene una toxicidad preferencial para las células hipóxicas,

mayor que la mitomicina C (65,66). En base a estos hallazgos se condujo en estudio fase I en 21 pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello o recurrentes, llegándose a la conclusión de que una dosis de 40 mg/M² era adecuada y teóricamente debe ser equivalente en toxicidad, para los tejidos normales y a nivel hematológico, a una dosis de 15 mg/M² de mitomicina C, pero aproximadamente 10 veces más efectiva contra las células hipóxicas que esta última droga (65,66). Una vez establecida la dosis segura de porfiromicina, se inició en la institución antes señalada un estudio fase III para comparar la mitomicina C versus la porfiromicina en conjunto con la radioterapia en tumores de cabeza y cuello (17).

En nuestro país dada la importancia del carcinoma del cuello uterino como primera causa de muerte por cáncer en la población femenina, se deben continuar estudios de esta naturaleza con miras a mejorar las cifras de curación de la radioterapia en la enfermedad avanzada, etapa en la que desafortunadamente se presentan una gran mayoría de las pacientes. Los agentes alquilantes biorreductores significan un potencial importante como adyuvantes a la radioterapia en base a los datos aportados en las investigaciones realizadas en instituciones internacionales de reconocido prestigio. Los resultados obtenidos hasta el momento actual en el presente estudio, nos animan a continuar en esta línea de investigación activamente en los próximos años para tratar de mejorar el pronóstico del cáncer del cuello uterino en Venezuela.

REFERENCIAS

1. Capote NL. Epidemiología del cáncer de cuello uterino en Venezuela. En: Rincón Morales F, editor. Ginecología 92. Caracas: Editorial Torino; 1992.p.63-80.
2. Perteson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Vol 22 Editorial OFFICE Radiumhemmet S-71 76. Stockolm, Sweden: Repro Print AB; 1995.
3. Fischer JJ. Radiobiology of therapeutic radiation. En: Ariyan S, editor. Cancer of the head and neck. St. Louis : The C.V. Mosby Co.; 1987.p.25-50.
4. Perez C A, Grigsby PW. Adjuvant chemotherapy and irradiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. En: Hoskins W J, Perez CA Young R C, editores. Principles and practice of gynecologic oncology updates. Filadelfia: J.B. Lippincott Co.; 1993.p.1-20.
5. Hall E. Radiobiology for the radiologist. 3ª edición. Filadelfia: J.B. Lippincott Co.; 1988.
6. Rockwell S. Principios de radiobiología. En: Urdaneta N, editor. Manual de radioterapia oncológica. Guilford: The Publishing Nexus Inc.; 1989.p.9-43.
7. Rockwel S. Use of hypoxia- directed drugs in the therapy of solid tumors. Sem Oncol 1992;19(4):29-40.
8. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic micro-environment of human tumors: A review. Cancer Res 1989;49:6449-6465.
9. Glassburn JR, Brady LW, Plenk HP. Hyperbaric oxygen irradiation therapy. Cancer 1977;39:751-765.
10. Watson ER, Halnan KE, Dische S, Saunders MI, Cade IS, McEwen JB, et al. Hyperbaric oxygen and radiotherapy: A medical research council trial in carcinoma of the cervix. Br J Radiol 1978;51:879-887.
11. Dische S, Anderson PJ. Carcinoma of the cervix- anaemia, radiotherapy and hyperbaric oxygen. Br J Radiol 1983;56:251-255.
12. Leibel S, Bauer M, Wasserman T, Marcial V, Ratman M, Hornback N, et al. Radiotherapy with or without misonidazole for patients with stage IIIB or stage IVA squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Preliminary report of a radiation therapy oncology group randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13:541-549.
13. Overgaard J, Bentzen S M, Kolstad P, Kjoertad K, Davy M, Bertelsen K, et al. Misonidazole combined with radiotherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 6:1069-1072.
14. Coleman CN, Noll L, Howes A E, Harris J R, Zakar J, Kramer RA. Initial results of a phase I trial of continuous infusion SR 2508 (etanidazole): A radiation therapy oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:1085-1087.
15. Beard CJ, Coleman CN, Kinsella TJ. Radiation sensitizers. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA, editores. Cancer: Principles and practice of oncology. 4ª edición. Filadelfia: J.B. Lippincott Co.; 1993.p.2701-2713.
16. Weissberg J B, Son Y H, Papac R J, Sasaki C, Fischer DB, Lawrence R, et al. Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:3-9.

17. Haffy BG, Son Y H, Sasaki CT, Papac R, Fischer D, Rochwell S, et al. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: Results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:241-250.
18. Shepherd JH. Staging announcement. FIGO staging of gynecological cancers; cervical and vulva. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:319.
19. Vera R. Tratamiento radiante del cáncer de cuello uterino. Plan nacional. *Acta Oncol Venez* 1978;11:51-87.
20. Perez CA, Brady LW. Overview. En: Perez CA, Brandy LW, editores. *Principles and practice of radiation oncology*. 2ª edición. Filadelfia: J.B. Lippincott Co.; 1992.p.1-63.
21. COX DR. Regression models and life tables. *JR Stat Soc* 1972;B 34:187-220.
22. Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial V A, Martz K, Hanks G. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1990;66:2451-2456.
23. Perez CA, Kuske RR, Camel HM, Galakatos AE, Hederman MA, Kao MS, Walz BJ. Analysis of pelvic tumor control and impact on survival in carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:613-621.
24. Suit HD, Westgate SJ. Impact of improved local control on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:453-458.
25. Suit HD, Miralbell R. Potential impact of improvements in radiation therapy on quality of life and survival. *Int J Radit Oncol Biol Phys* 1989;16:891-895.
26. Brady LW, Pera CA, Bedwinek JM. Failure patterns in gynecological cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:549-557.
27. Brandy LW, Micaily B, Miyamoto CT, Heilmann HP, Montemaggi P. Innovations in brachytherapy in gynecologic oncology. *Cancer* 1995;76:2143-2151.
28. Feder BH, Syed A MN, Neblett D. Treatment of extensive carcinoma of the cervix with the transperineal parametrial butterfly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:735-742.
29. Prempre T, Scott RM. Treatment of stage IIIB carcinoma of the cervix. Improvement in local control by radium needles implant to supplement the dose to the parametrium. *Cancer* 1978;42:1105-1113.
30. Aristizabal SA, Surwit EA, Hevezi JM, Heusinkveld RS. Treatment of advanced cancer of the cervix with transperineal interstitial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1013-1017.
31. Martinez A, Edmunson GK, Cox RS, Gunderson LL, Howes AE. Combination of external beam irradiation and multiple site perineal applicator (MUPIT) for treatment of locally advanced or recurrent prostatic, anorectal, and gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:391-398.
32. Syed A MN, Puthawala AA, Neblett D, Disaia PJ, Berman ML, Rettenmaier M, et al. Transperineal interstitial-intracavitary Syed-Neblett applicator in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Endocurie Hypertherm Oncol* 1986;2:1-13.
33. Ampuero F, Doss LL, Khan M, Skipper B, Hilgers ED. The Syed-Neblett interstitial template in locally advanced gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1897-1903.
34. Maruyama Y, vanNagell JR, Yoneda J, Donaldson ES, Gallion HH, Powell D, Kryscio RJ. A review of californium-252 neutron brachytherapy for cervical cancer. *Cancer* 1991;68:1189-1197.
35. Maor LH, Gillespie BW, Peters LJ, Wambersie A, Griffin TW, Thomas FJ, et al. Neutron therapy in cervical cancer: Results of a Phase II RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:885-891.
36. Marcial VA, Komaki R. Altered fractionation and extended field irradiation of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1995;76:2152-2158.
37. Crook J, Esche BA. The uterine cervix. En: Cox JD, editor. *Moss radiation oncology. Rationale, technique, results*. 7ª edición. ST. Louis: Mosby-Year Book Inc.; 1994.p.617-682.
38. Fagundez H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:197-204.
39. Grigsby PW, Vest ML, Perez CA. Recurrent carcinoma of the cervix in the para-aortic nodes following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28:451-455.
40. Tewfik HH, Buchsbaum HJ, Latourette HB, Lifshitz SG, Tewfik FA. Para-aortic lymph node irradiation in carcinoma of the cervix after exploratory laparotomy and biopsy-proven positive aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:13-18.
41. Brookland RK, Rubin S, Danoff BF. Extended field irradiation in the treatment of patients with cervical carcinoma involving biopsy proven para-aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:1875-1879.
42. Podezaski E, Stryker JA, Kaminski P, Ndubisi B, Larson J, DeGeest K, et al. Extended field radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1990;66:251-258.
43. Jazy FK, Aron BS, Schellhas H. Extraperitoneal para-

- aortic lymph node biopsy and irradiation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:445-448.
44. Rotman M, Choi K, Guse C. Prophylactic irradiation of the paraaortic node chain in stage IIB and bulky stage IB carcinoma of the cervix: initial treatment results of RTOG 7920. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:513-521.
 45. Perez CA. Uterine cervix. En: Perez CA, Brandy LW, editores. *Principles and practice of radiation oncology*. 2ª edición. Filadelfia: JB Lippincott Co.; 1992.p.1143-1202.
 46. Stehman FB. Concurrent chemoradiation in carcinoma of the uterine cervix. *Sem Oncol* 1992;19(suppl.11): 88-91.
 47. Rose P. Locally advanced cervical carcinoma: The role of chemoradiation. *Sem Oncol* 1994;21:47-53.
 48. Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary P CV, Araujo C MM, Pinto L HJ, Silveira T RP. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991;9:970-977.
 49. Tattersall M HN, Lorvidhaya V, Vooliprux Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, Lee HP, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:444-451.
 50. Sundfer K, Trope CG, Högberg T, Onsrud M, Koern J, Simonsen E, et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. *Cancer* 1996;77:2371-2378.
 51. Rojas MG, Robledo H, Dos Ramos U, Soyano A. Radioterapia vs radioterapia quimioterapia como tratamiento inicial en el carcinoma del cuello uterino. *Acta Oncol Venez* 1988;21:9-20.
 52. Kuske RR, Perez CA, Grigsby PW, Lovet RD, Jacobos AJ, Galakatos AE, et al. Phase I/II study of definitive radiotherapy and chemotherapy (Cisplatin and 5-Fluorouracil) for advanced or recurrent gynecological malignancies. Preliminary report. *Am J Clin Oncol* 1989;12:467-473.
 53. Hershchshyn MM, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW, Skingleton HM, Blessing JA. Hydroxiurea or placebo with radiation therapy to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:317-322.
 54. Piver MS, Barlow JJ, Vontagman V, Blumenson L. Hydroxiurea: A radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:803-808.
 55. Stehman FB, Bundy BN. Carcinoma of the cervix treated with chemotherapy and radiation therapy. Cooperative studies in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1993;71:1697-1701.
 56. Vermorken JB. Standard chemotherapy for patients with cervical cancer. Does it exist? Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Bostrom Corporation; 1996.
 57. Cervical Cancer. NIH Consensus Statement 1996;1-3;14(1):1-38.
 58. Fischer JJ, Rochwell S, Martin DF. Perfluorochemicals and hyperbaric oxigen in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:95-102.
 59. Cummings BJ, Keane T, O' Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1115-1125.
 60. Coia LW, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE. Long term results of infusional 5-FU, mitomicin-C, and radiation therapy as primary management of esophagal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29-36.
 61. Rockwell S. Combination therapy with radiation, mitomycin C, and 5-fluorouracil in EMT6 tumors. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1993;28:127-133.
 62. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer uterine cervix treated with radiation: A patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:391-397.
 63. Girinski T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, Chassagne D. Overall treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1051-1056.
 64. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockeett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1995;32:1275-1288.
 65. Keyes SR, Rockwell S, Sartorelli AC. Porfiromycin as a bioreductive alkilating agent with selective toxicity to hypoxic EMT6 tumor cells in vivo and in vitro. *Cancer Res* 1985;45:3642-3645.
 66. Rockwell S, Keyes SR, Sartorelli AC. Preclinical studies of porfiromycin as an adjunct to radiotherapy. *Radiat Res* 1988;116:100-133.