

11217

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**Facultad de Medicina**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No.3  
Centro Médico Nacional "LA RAZA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**"CARCINOMA CERVICOUTERINO  
INVASOR"**

**TESIS DE POSTGRADO**



**Que Para Obtener el Título de**  
**ESPECIALIDAD EN**  
**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.**

**P R E S E N T A:**

**Dra. Martha Cortes Montufar**

**Asesor: Dr. Arturo Novoa Vargas  
Dr. César Bacellis Castañón**



**IMSS**

**MEXICO, D. F.**

**MAYO 1995**



m.346217

**CENTRO MEDICO LA RAZA  
Hosp. de Ginec. Obstetricia  
Sede de Enseñanza y pos-gradua**

2005



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: DRA. CORTES  
MONTUFA R. MARTHA

FECHA: 30- MARZO 05

FIRMA: 

A mi hijo VICTOR, con todo mi amor porque a pesar de ser pequeño, supo comprender el motivo de no estar siempre a su lado.

A VICTOR A. mi esposo por su apoyo moral, palabras de esperanza y cariño.

## I N D I C E

I.....	ANTECEDENTES CIENTIFICOS ...	1
II.....	OBJETIVOS .....	21
III.....	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
IV.....	MATERIAL Y METODOS .....	24
V.....	RESULTADOS.....	25
VI.....	DISCUSION Y CONCLUSIONES ..	33
VII.....	BIBLIOGRAFIA .....	34

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El carcinoma cervicouterino invasor, en nuestro país ocupa el primer lugar en frecuencia de las neoplasias malignas en la mujer y la segunda causa de muerte en todo el mundo. La tasa de incidencia a partir de 1980 fué de 9.2X1000 para América Central (1).

El conocimiento sobre este nace con el estudio de los órganos hoy en día llamada Anatomía patológica. A finales del siglo XIX aparecen los trabajos experimentales sobre carcinogénesis, Robin en 1852 reconoce el origen epitelial del carcinoma cervicouterino . En 1886 Williams señaló que la enfermedad no solo es anatómica sino genética. Con el conocimiento del colposcopio por Hinselman en 1925 y los estudios de Schiller en 1927 se logran avances importantes. Pemberton y Smith fueron los pioneros en establecer la evolución del carcinoma in situ a invasor en 1929. Hecho relevante fué en 1939 cuando el Dr. George Papanicolaou postula la detección citológica y Richart en 1967 reconoce la continuidad biológica del carcinoma cervicouterino cuyo concepto se acepta actualmente (2).

Se ha observado que América Latina sigue siendo un área con alta incidencia de cáncer cervical. La tasa de mortalidad actual en países de América Central y del Sur es de 11-20/100,000 en los diferentes grupos de edad. En Estados Unidos y Canadá 5/100,000 y en México de 8.1/100,000 en mujeres de 20-44 años y de 17.9/100,000 en mayores de 45 años. En 1992

el carcinoma cervicouterino invasor fué diagnosticado en 13,500 mujeres en Estados Unidos (3).

En nuestro medio hay poca información sobre la epidemiología descriptiva y la historia natural del cáncer cervicouterino invasor.

Diferentes estudios reflejan la magnitud en la población mexicana e indica que el mayor número de casos se detectan en estadios avanzados. Estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología de México reportan 5,082 casos en el período de 1985-1991; de éstos el 84% correspondieron a carcinoma cervicouterino invasor y el 16% in situ; relación 5.7:1 (1).

Se desconoce la etiología del carcinoma cervicouterino invasor, estudios epidemiológicos mencionan factores de riesgo similares a sus precursores (4).

La incidencia en mujeres de nivel socioeconómico bajo es 1.9 veces mayor. El inicio de relaciones sexuales a edad temprana aumenta el riesgo a 2.3 en mujeres menores de 18 años. Múltiples parejas sexuales y promiscuidad del compañero sexual elevan la posibilidad 2 a 3 veces. Conocida es ya la multiparidad, la cual duplica el riesgo. De importancia también es la falta del control citológico anual, lo que aumenta la incidencia hasta 3 veces (4). Hay estrecha relación con la historia de enfermedades de transmisión sexual, sobre todo con infecciones de tipo viral (8). Se ha dado particular importancia el Virus Papiloma Humano (VPH), que fué sugerido formalmente por Zur Hausen en 1976, detectando secuencias de DNA de los

los subtipos 16,18,31,33 y 35, especialmente de los dos primeros hasta en el 90% de los casos de carcinoma cervicouterino invasor; lo cual es vigente y se menciona un riesgo de 3.6 veces mayor (6,7). Furthermore y colaboradores en América Latina encontraron alta frecuencia del VPH y que juega papel importante en la patogénesis del CaCu.

Actualmente se acepta que el Herpes virus simple tipo II puede relacionarse con el cáncer cervicouterino, pero no existen pruebas que tengan una relación causal (4).

Se ha observado también como factor de riesgo el tabaquismo, las deficiencias nutricionales de folatos, vitaminas A y C (4).

Existe evidencia epidemiológica de que una deficiencia en el sistema inmune incrementa el riesgo (4).

Finalmente se encuentra en investigación el papel de los oncogénos en grupos étnicos específicos (4).

En el adenocarcinoma se han encontrado otros factores de riesgo diferentes al carcinoma epidermoide tales como la nuliparidad, uso de anticonceptivos orales por más de 60 meses, -- siendo los reportes aún controversiales sobre la existencia de receptores de estrógenos y progesterona en el cérvix. , Jae -- Wook y col. encontraron positividad en 65 y 71% respectivamente. menarca antes de los 13 años aumenta el riesgo 1.6 veces y la obesidad mayor de 65 Kgs. (4,5,9).

En las series más numerosas el 90% de los carcinomas cervicales invasores son de tipo epidermoide, también llamado escamoso ó de células planas y cerca del 10% corresponde a adeno

carcinomas. Menos frecuente se reporta la variedad adenoescamoso (10,11).

La O.M.S. y la Federación Internacional de Patólogos clasifican al carcinoma cervicouterino en 6 grupos histológicos:

I.- El epidermoide con sus patrones: De células grandes queratinizantes, células grandes no queratinizantes y de células pequeñas, este último de peor pronóstico y el verrucoso (12).

II- Las variedades histológicas del adenocarcinoma son seroso, mucinoso, papilar, de células endocervicales, endometrioides, de células claras mesonéfrico y para mesonéfrico (13).

III-Incluye carcinoma cervical mixto (adenoescamoso, mucoepidermoide, de células vidriosas, adenoideoquístico).

IV,-Indiferenciados.

V. -Carcinoide

VI. Melanoma

VII-Carcinomas no epiteliales (sarcoma y linfoma) los cuales son sumamente raros, ocupando los últimos 4 grupos una frecuencia menor de 0.7% (14).

Los signos y síntomas del carcinoma cervical invasor son: descarga vaginal serosanguinolenta-persistente y/o fétida; sangrados intermenstruales o postmenopáusicos, que al comienzo es una sinusorragia y posteriormente los episodios se tornan más frecuentes y abundantes. Síntomas tardíos incluyen fatiga intensa, dolor referido a hipogastrio, fosas ilíacas, extremidades inferiores, región lumbosacra en forma persistente. En ocasio-



nes la compresión rectal produce esfuerzo a la defecación y hemorragia rectal. Se ha observado disuria y hematuria cuando hay compromiso vesical (15).

La inspección del cérvix revela una lesión exofítica en exocérvix o endocérvix, friable, que puede tener carácter ulcerativo o infiltrante (16).

El edema importante de una o ambas extremidades inferiores es persistente (linfedema) es resultado de obstrucción venosa o linfática por un compromiso extenso en pared pelviana y es manifestación tardía. La hemorragia masiva y el desarrollo de uremia con profunda inanición se observan como hechos preterminales, con gran afección al estado general de la paciente (17).

La estadificación del carcinoma cervicouterino es por -- evaluación clínica. Mestwerd en 1947 propone inicialmente el término microinvasor y en 1974 la Sociedad de Oncología Ginecológica definió al carcinoma cervicouterino microinvasor como una lesión que invade el estroma cervical 3.0 mm. o menor por debajo de la membrana basal y en el que no hay datos de invasión del espacio vascular linfático. Si excede a estos parámetros se considera francamente invasor (18).

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia actualiza desde 1985 en le Congreso de Berlín los conceptos para la clasificación clínica y es la más vigente. La FIGO define al carcinoma cervical microinvasor cuando la profundidad de invasión no exceda 5 mm. y una extensión horizontal no

mayor de 7 mm. Mayores a estas dimensiones se considera fran-  
camente invasor, al cual enfocamos nuestro estudio (19,20,21,  
22).

ETAPA I .- Carcinoma estrictamente limitado al cérvix

Ia. Carcinoma cervical diagnosticado solo por micros-  
copía.

Ia1. Evidencia microscópica mínima de invasión al es-  
troma.

Ia2. Lesiones detectadas microscópicamente que pueden  
medirse. El límite superior de invasión no debe  
exceder una profundidad de 5 mm. desde la base del  
epitelio y una extensión horizontal no mayor a --  
los 7 mm.

Ib. Lesiones con dimensiones mayores que el estadio -  
Ia2 observables o no clínicamente.

ETAPA II.- El carcinoma se extiende más allá del cérvix, pero  
no alcanza la pared pélvica; afecta la vagina pero  
no en su tercio inferior.

IIa. No hay afección parametrial obvia.

IIb. Afección de parametrios.

ETAPA III. El carcinoma se extiende hasta la pared pélvica  
y afecta el tercio inferior de la vagina. En la  
exploración rectal no hay espacio entre el tumor  
y la pared pélvica. Deben incluirse todos los -  
casos de hidronefrósis o riñón no funcionante.

IIIa. Afección del tercio inferior de la vagina, el --  
compromiso parametrial no llega a la pared pélvi

ca.

III.-Compromiso parametrial hasta la pared pelviana, o hidronefrósis y/o riñón no funcionando.

ETAPA IV.- Carcinoma más allá de la pelvis verdadera, Afecta la mucosa vesical o rectal.

IVa.- Diseminación a mucosa de vejiga y recto

IVb.- Diseminación a órganos distantes

La afección del espacio vascular linfático no cambia la etapa clínica. Se han propuesto modificaciones en la etapa Ib, IIa y IIb, considerando el tamaño del tumor (menor o mayor a 2 cms.) y la presencia y ausencia de la afección de ganglios linfáticos, pero aún no es aceptada (19).

Estudios recientes reportan la frecuencia por etapas clínicas, así la etapa I se presenta en un 17,9%, la etapa II, -- 46.8%, la etapa III 31.8% y la etapa IV en 3.5% de los casos de cáncer cervicouterino invasor (1).

El diagnóstico del cáncer cervicouterino invasor es primero por la sospecha citológica, manifestaciones clínicas, -- los hallazgos de la exploración pélvica por inspección directa y palpación rectovaginal, lo cual es mandatorio e incluso se menciona debe realizarse mediante anestesia (23, 24).

La biopsia directa si es evidente la lesión, mediante -- colposcopia o por conización cervical para el diagnóstico histológico.

Estudios pretratamiento en la etapa Ib a la IV incluyen en forma rutinaria biometría hemática, pruebas de coagulación química sanguínea, examen general de orina, pruebas de funcionamiento hepático, radiografía de tórax, abdomen y pelvis urografía

excretora y en la etapa IV cistoscopia y rectoscopia (25).

Estudios opcionales como colón por edema, sonografía pélvica o hepática, tomografía axial computada retroperitoneal o hepática, resonancia nuclear magnética; las cuales se utilizan principalmente para valorar la extensión local y regional (25).

Aún los métodos para estudio de afección a ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos no son confiables. Es motivo de controversia la linfangiografía, reportándose una sensibilidad del 28 al 83% y especificidad del 47 al 100%, pero es un estudio con dificultad para su realización, alto costo y morbilidad por lo que tiene poco valor clínico (26).

La ultrasonografía, tomografía computada y resonancia nuclear magnética permiten detectar solo ganglios linfáticos mayores de 2 cm. de diámetro con una precisión global de 75 a 85% (27,28,29,30,31).

McDonald y colaboradores describen desde 1976 la aspiración con aguja fina en ganglios linfáticos intrabdominales sospechosos dirigidos por linfangiografía computada, así como de paraaórticos para confirmación histológica antes de la aplicación de radioterapia de campo ampliado; hay informes de una precisión global de 68 a 82%, siendo un estudio invasivo que requiere gran entrenamiento para no incrementar la morbilidad (32).

Se encuentra en estudio la radioinmudetección para la afectación de ganglios paraaórticos: linfangiografía dirigida con anticuerpos monoclonales (33).

Las principales vías de diseminación del carcinoma cervical - son por extensión directa local a la mucosa vaginal, miometrio parametrios, vejiga y recto o regional por los ganglios linfáticos, lo cual ha sido estudiado por Henriksen, encontrando -- que los más afectados son paracervicales, parametriales, los - del obturador, hipogástricos, ilíacos externos, ilíacos comu- nes, sacros, inguinales ureterales y paraaórticos (34).

El compromiso a ganglios linfáticos pélvicos alcanza en - etapa Ib 15 a 20%, etapa II 30 a 40% y en etapa III 50% o ma- yor (34).

La incidencia de metástasis a ganglios linfáticos paraaor- ticostambién depende del estadio clínico. En etapa Ib es del 5%, etapaII del 17%, etapa III 28% y para etapa IV del 37% o - mayor ( 35,36).

Las metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares en presencia de paraaórticos positivos es de 5 a 30% (35).

Numerosos estudios reportan metástasis óseas con una inci- dencia del 4.6% y Vaneerat y colaboradores en su estudio encon- traron hasta el 8.2%, siendo más afectados columna lumbar (48%) y pelvis 26.6% (37).

El tratamiento primario para carcinoma carvicouterino in- vasor temprano (Ib y IIa) es la intervención quirúrgica o radio- terapia. Las publicaciones no incluyen estudios comparativos -- bien definidos entre ambos y no ofrecen ventajas distintivas -- (38, 39).

La extensión y el tamaño del tumor, así como la salud gene- ral de la paciente son los factores determinantes para elegir - el tipo de tratamiento. Otras consideraciones son edad, peso, -

embarazo, los cuales por si solos no son decisivos (38,39).

El tratamiento quirúrgico es aplicable a pacientes jóvenes con lesiones tempranas (hasta IIa) y pequeñas (menores de 4 cm.) y adecuado estado de salud, así como en pacientes embarazadas antes de las 16 semanas (38).

La histerectomía radical de Wertheim-Meigs continúa siendo la elección en el carcinoma cervical invasor temprano. Los mayores créditos se deben a Wertheim quien reportó su técnica en una serie de 500 casos en Viena en el año 1912, no abarcando en forma rutinaria la linfadenectomía pélvica, solo en presencia de ganglios linfáticos metastásicos muy evidentes (38, 40).

En los siguientes veinte años, la radioterapia fué usada en forma predilecta para todos los estadios clínicos del carcinoma cervical invasor dada la morbilidad más baja y una tasa de curación comparable a la técnica quirúrgica de Wertheim, la cual fué menos utilizada por su frecuencia de mortabilidad (15 a 20%) (38).

Cuando existe enfermedad concomitante inestable, con riesgo anestésico-quirúrgico elevado aún en etapas tempranas, lesiones mayores de 4-5 cm. etapas clínicas avanzadas (IIb a IVa) es de elección el tratamiento con radioterapia (38).

En 1944 Joe V. Meigs de Harvard fué quien reintrodujo la histerectomía radical en Estados Unidos, la cual incluye además extirpación de tejidos de soporte lateral a los uteros y linfadenectomía pélvica obligatoria y minuciosa, de-

mostrando una morbilidad aceptable y una supervivencia a 5 años actualmente de 81 a 83% en etapa Ib y de 74.3% en la IIa, - con recidivas de II a 19.7% (38,40,41).

En 1974 Piver, Rutledge y Smith describen cinco clases de histerectomías radicales, modificando este término por - ampliadas. (41).

La clase I es una histerectomía extrafascial y está y\_ indicada en carcinoma cervicouterino in situ y en etapa Ia1.

La clase II es una histerectomía moderadamente ampliada o radical modificada que incluye extirpación de la mitad me dial de los ligamentos cardinales y uterosacros, tercio superior de vagina, generalmente con linfadenectomía pélvica\_ y está indicada en etapa Ia2 y en postradiación de adenocar cinoma cuando hay pequeñas recidivas limitadas al cérvix. Corresponde a la técnica de Wertheim.

La clase III o radical típica consiste en la extirpación del útero con los ligamentos cardinales y uterosacros hasta la pared pélvica, así como el tercio superior de vagina, ligadura de la arteria uterina desde su origen en la ilíaca interna, la linfadenectomía pélvica es obligatoria\_ (ganglios ilíacos primitivos, distales, ilíacos internos y externos, obturatrices) y está indicada en etapa Ib y IIa. Corresponde a la operación de Meigs y es practicada en todo el mundo con diversas modificaciones.

La clase IV es la histerectomía ampliada y consiste - en extirpar además todo el tejido periureteral, la arteria vesical superior a los tres cuartos superiores de la vagi na , con linfadenectomía pélvica y está indicada en recidi

divas centrales cuando la conservación de la vejiga es aún - posible.

La clase V consiste en extirpar porciones del uréter, -- distaly de la vejiga y está indicada en carcinoma recidivante central con compromiso de estas estructuras.

Se ha reportado una incidencia del 15 al 17% de metástasis inesperadas a ganglios linfáticos pélvicos en etapa Ib y IHa respectivamente en el momento de la histerectomía y un 4 a 6% afección microscópica a ganglios linfáticos aórticos en estas mismas etapas; por lo que actualmente se intenta una clasificación quirúrgica. Esto disminuye la sobrevida a --- 63.5% cuando hay afección a ganglios pélvicos, 40.8% en para-aórticos y 18.4% si estan afectados ambos (38,30,42,43).

Kaplan y Meier analizaron los factores pronósticos, siendo el estadio clínico el más importante. Incluyen en la sobrevida el grado de diferenciación; en el grado I o bien diferenciado aumentado la sobrevida a 7.5 años y en el grado - III o pobremente diferenciado disminuyó a 3.25 años. De la misma forma la extirpe histológica, siendo más sombrío el -- pronóstico en adenocarcinoma y adenoescamoso hasta un 63.5% a 5 años; y también de mal pronóstico es el de células pequeñas, Influye además si se involucran los márgenes quirúrgicos disminuyendo la sobrevida a 5 años a 50.8% (44,45,47).

Las complicaciones reportadas son disfunción vesical intensa en 2%, estenosis ureteral, acortamiento vaginal que mejora en 6 a 18 meses, fístulas urinarias en 4 a 8% por disección amplia de vejiga y uteros (40,42).



La mortalidad por histerectomía se reporta de 0.72 a -- 1% actualmente. La estancia hospitalaria es de 4 a 10 días, el período de convalecencia de 4 a 6 semanas. El sangrado promedio transoperatorio es desde 250 a 7500 ml. con tiempo quirúrgico de 2 a 8.5 horas (40).

Diversos estudios mencionan que el tratamiento quirúrgico ofrece algunas ventajas sobre la radioterapia, siendo la conservación de la función ovárica y sexual en pacientes jóvenes, valoración transoperatoria de afección locorregional, complicaciones más fáciles de corregir, excepto la disfunción vesical intensa (38,40).

Se reporta un estudio prospectivo de 1970 a la fecha en la Universidad de Miami de una modificación de la histerectomía radical tradicional de Wertheim-Meigs en 978 pacientes (durante 25 años) en etapa Ib y IIa la cual consiste en el cierre y reconstrucción vaginal usando la serosa vesical o rectosigmoidea, drenaje retroperitoneal a través de catéteres de succión o pared abdominal anterior, suspensión de los uterios denudados (disecados) con la arteria hipogástrica -- obliterada ipsilateral; incluyendo linfadenectomía pélvica y paraaórtica. La sobrevida a 5 años se menciona hasta del -- 90.1%, con una mortalidad quirúrgica de 1.4% y frecuencia de fístulas urinarias de 1.4% (40).

En la segunda mitad del siglo XX ha habido intentos por combinar la histerectomía con la radioterapia en el carcinoma cervical invasor temprano (46).

La radioterapia consiste en braquiterapia (intracavitaria más utilizada que intersticial) para lesiones tempranas y pequeñas. Para lesiones más grandes se inicia primero con radiación externa, con megavoltaje a fin de disminuir el tamaño del tumor (48).

La dosis diaria recomendada es de 150 a 200 cGy. Si se exceden se incrementa la morbilidad del procedimiento. La dosis del punto A (tumor central) se recomienda de 65 a 85 cGy, en tumores voluminosos o etapas avanzadas hasta 90cGy. La dosis del punto B (pared pélvica) de 45 a 50 cGy con un máximo de 65cGy (48).

El tiempo total de radioterapia recomendado es de 8 a 10 semanas, iniciando con radioterapia externa por 4 a 5 semanas, seguida de dos siglos de braquiterapia de 48 horas; el intervalo entre ambas debe ser de 2 semanas (48,49,50).

En etapas avanzadas y tumores voluminosos mayores de 5 cms. se han fraccionado las dosis de radioterapia externa y combinado con braquiterapia para permitir altas dosis de radioterapia sin incrementar los efectos tóxicos en tejidos normales (49,50,51).

Los resultados de la radioterapia son juzgados en términos de la desaparición completa del tumor, sobrevida a 5 años y complicaciones. La sobrevida global a 5 años es del 83 al 87% y por estadíos se reporta en la literatura mundial para el I 87 a 92%, para el II 66 a 77%, el III 28 a 60% y en la etapa IV menor del 24%. Las recidivas son del 6 al 11% (48).

Los factores pronósticos de falla del tratamiento son -

nivel socioeconómico, edad menor de 35 años, anemia (hemoglobina menor de 10gr/dl), Karnofsky por debajo de 90, estadio clínico avanzado, tumor gigante mayor de 5 cms., metástasis a ganglios linfáticos, extirpe histológica (de células pequeñas es menos radiosensible, baja energía de teleterapia, falta de braquiterapia, o única aplicación de esta en lugar de dos o más, prolongado período de descanso entre teleterapia y braquiterapia, dosis insuficiente de radiación (48).

Montana y colaboradores describen las complicaciones en 8 a 14% con radioterapia; las agudas incluyen quemadura tisular con necrosis y endoarteritis, afección vesical manifestada por disuria, hematuria micro o macroscópica, disminución de la capacidad vesical (menos de 100 a 150 mil.), diarrea, dolor cólico, sangrado por recto; las cuales son manejables y generalmente no requieren interrupción del tratamiento - - (48,51).

Se han descrito complicaciones tardías (después de 3 meses) tales como estenosis, obstrucciones, hemorragia recidivante, proctitis, cistitis hemorrágica, fístulas. Diversos estudios muestran una incidencia del 8% de complicaciones tardías, de las cuales solo el 3% son serias y requieren corrección quirúrgica y un 14% ameritan hospitalización. Sección rectosigmoideas se presentan en 2 a 4% con dosis mayores de 60-80cGy en el punto central, y 7 a 8% con dosis de 80-95cGy y hasta 13% si es mayor a 95cGy. Las pacientes en etapa IV tienen complicaciones en un 22% (fístulas vesicovaginales). La radioterapia posthisterectomía tiene complicaciones mayores del 8% y si se administra durante esta se in-

menta a 23% (48).

Los factores que favorecen las complicaciones son enfermedad pélvica previa, edad menor de 35 años, dosis central mayor de 85cGy, solo radioterapia externa a dosis mayor de 60 - cGy, dosis diaria total mayor de 180 cGy (48).

La exenteración pélvica total o anterior es un procedimiento que cuando es adecuada constituye un tratamiento exitoso del carcinoma cervicouterino recidivante. En la selección de las pacientes se han observado mejores resultados si la recidiva es después de un año del tratamiento inicial con radioterapia, la cual debe ser central y menor de 3 cms. de diámetro. Si hay afección extrapélvica es contraindicación absoluta. En presencia de ganglios paraaórticos positivos y un gran tumor irreseccable de paredes pélvicas se consideran inoperables; algunos autores no la recomiendan si hay compromiso de ganglios pélvicos. También es indicación de exenteración pélvica una radionecrosis extensa o fístulas múltiples (52).

Los avances en esta incluyen anastomosis rectal baja inmediata, derivación urinaria mediante conducto uroteroiléal, sigmoides o colon y últimamente urostomía continente; reconstrucción vaginal inmediata con colgajo miocutáneo de recto interno descrito por McGraw en 1976, reconstrucción del piso pélvico mediante transposición de epiplón o malla sintética absorbible. Los informes de supervivencia a 5 años son del 41 al 46% y la mortalidad quirúrgica del 6.7% (53).

En el carcinoma cervical avanzado no curable por cirugía y/o radioterapia y en el recurrente después de la terapia local regional tienen que recibir quimioterapia. Desde 1970 cerca de 38 agentes citotóxicos han sido reportados, sin embargo el papel de la terapia sistémica no ha sido definido y la respuesta puede verse adversamente modificada por varias razones. Primero, el tratamiento anterior quirúrgico o por radiación -- provocan fibrósis vascular y perivascular lo que altera la circulación, disminuyendo el riesgo sanguíneo pélvico y la permeabilidad tisular, limitando la concentración intracelular de -- las sustancias químicas. Así mismo después de la radioterapia disminuye la reserva de la médula ósea. El carcinoma cervical avanzado y recurrente se asocia con obstrucción ureteral y disminución de la función renal; en estas situaciones se crea una intolerancia a las dosis máximas farmacológicas y se limita el uso de ciertas drogas que son nefrotóxicas (54,55).

Los agentes citotóxicos utilizados en el carcinoma cervical, se clasifican en varios grupos (54,55).

Agente alquilantes: Ciclofosfamida (800 a 1000 mgs/m<sup>2</sup>), Clorambucil, Melfalán, Ifosfamida, Dibromodulcitol, Galactitol, Semustine, Lomustine.

Metales pesados complejos: Cisplatino (50-100 mgs/m<sup>2</sup> IV), Carboplatino, Iproplatino.

Antibióticos: Doxorrubicina (Adriamicina), Bleomicina (10-15 - unidades IV o IM), Epirubicina, Esorrubicina, -

Mitoxantrona, Piperazinediona.

Antimetabolitos: 5-Fluoracilo, Methotrexate, 6-Mercaptopurina.

Alcaloides: Etoposide, Teniposide, Vincristina ( $1\text{mg}/\text{m}^2$ ), Vinblastina ( $4\text{mg}/\text{m}^2$  IV), Vindesina, Maytensina.

Otros agentes: Hidroxiurea, Aminotiadiazol, Amsacrine.

Se conocen varios esquemas que van desde la monoquimioterapia hasta la combinación de agentes múltiples; no obstante, ninguno ha producido un número significativo de curas varios han mostrado moderada actividad. De particular interés por su relativa alta frecuencia de respuesta son el Cisplatino, Ifosfamida y Dicromodulcitol (54, 56).

Existen nuevas estrategias que combinan la quimioterapia y cirugía en el carcinoma cervical avanzado y recurrente, bajo dos conceptos. Primero quimioterapia Neoadyuvante: en carcinoma cervical local o regionalmente avanzado con el objeto de reducir el volumen del tumor seguido de manejo quirúrgico en casos inoperables, en etapas tempranas Ib y Iia con tumor mayor de 5 cms. o bien seguido de radioterapia (IIb a IVa) en quienes la recidiva pélvica con el tratamiento tradicional varía del 30 al 74% (55,56).

Como quimioterapia adyuvante, después de la histerectomía radical y linfadenectomía pélvica con factores de riesgo

para recurrencia local o distal tales como nódulos linfáticos positivos, gran primario, invasión profunda al cérvix, afección parametrial oculta, permeación vascular linfática, tipo histológico de alto grado, de células pequeñas, adenocarcinoma, márgenes quirúrgicos positivos, invasión endometrial; con la finalidad de disminuir la incidencia de fallas (55,56).

Reportes actuales de Pacini y colaboradores muestran que del 32 al 71% de pacientes consideradas inoperables pueden ser manejadas con cirugía después de quimioterapia neoadyuvante (56).

El Cisplatino es el agente citotóxico más activo y el más extensamente estudiado con una respuesta global de 16.5 al 33% en numerosas series (promedio 23%) como régimen individual en la quimioterapia neoadyuvante. La respuesta global y clínica es del 65 y 36% respectivamente cuando es usado en combinación con otros agentes citotóxicos. Sin embargo en otros estudios la combinación Cisplatino y 5-Fluoracilo no demostró diferencia significativa, excepto si hubo metástasis a distancia, así mismo la dosis alta de Cisplatino (100 mgs/m<sup>2</sup>) no mejoró la remisión completa, intervalo libre de enfermedad, sobrevivida a 5 años. En tanto la tasa de respuesta global es un poco mejor con quimioterapia combinada que la alcanzada con Cisplatino solo, no hay ventaja notoria en la supervivencia, y si se ha asociado a mayor toxicidad en el primer caso (55,56,57).

Las dosis, frecuencia de administración duración del tratamiento con quimioterapia no han sido establecidos. La mayoría de autores y Oncólogos Ginecológicos recomiendan de 4 a 5 ciclos durante 6 a 12 meses, con intervalo de cada 21 días (54, 55, 56).

La sobrevida con intervalo libre de enfermedad a 2 años - en numerosas series es en etapa Ib y IIa del 89%, en IIb 73% y en III y IV del 43%. La frecuencia de metástasis a nódulos linfáticos después de quimioterapia neoadyuvante en Ib y II es del 0%, IIb 22% y III y IV del 35% (56).

Los protocolos de quimioterapia adyuvante generalmente -- contienen Cisplatino solo o combinado con Bleomicina, Vinblastina o 5-Fluoracilo. Considerando que en el Reporte Anual de los Resultados del tratamiento de carcinoma Ginecológico publicado por la FIGO se mostró una sobrevida a 5 años con histerectomía radical en etapas Ib del 83.1 % y IIa 74.3%, disminuyendo en presencia de compromiso a nódulos linfáticos a 53.8% en Ib y 45.1% en IIa (56).

A partir de 1985 en estudios realizados se ha observado - una sobrevida libre de enfermedad global promedio del 79% a un seguimiento de 28 meses en quimioterapia adyuvante, vs 46.8% - en las que no recibieron. Esta frecuencia de respuesta disminuye al 50% o menor si hay afección a nódulos linfáticos (56).

Se necesitan varios estudios para determinar el valor de la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, y comprobar estos - resultados, así como comprobar la quimioterapia adyuvante sola y combinada con radioterapia postoperatoriamente (58).



## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL.

Describir las características epidemiológicas y clínicas del carcinoma cervicouterino invasor en el servicio de Oncología del Hospital de Ginecoobstetricia número 3 -- Centro Médico "LA RAZA" .

### OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Describir qué factores de riesgo predominan en nuestras pacientes con carcinoma cervicouterino invasor.
2. Comparar si la extirpe histológica más frecuente se ha modificado en los últimos cinco años .
3. Analizar y comparar en que etapa clínica se realiza con más frecuencia el diagnóstico de carcinoma cervicouterino invasor y como influye para el pronóstico.
4. Describir el tipo de tratamiento y resultados del mismo.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma cervicouterino en nuestro medio ocupa el primer lugar en frecuencia de las neoplasias malignas en la mujer, con elevada mortalidad y no existe en el Hospital epidemiología descriptiva sobre los factores de riesgo, estadio clínico, extirpe histológica, tratamiento y resultados del mismo.

## H I P O T E S I S

Los resultados obtenidos en la casuística del carcinoma cervicouterino invasor en el Hospital de Ginecoobstetricia número 3 Centro Médico "La Raza" son los mismos a los reportados en la literatura mundial.

Los resultados obtenidos en el Hospital de Ginecoobstetricia número 3 Centro Médico "La Raza" No son similares a los reportados en la literatura mundial.

## MATERIAL Y METODOS

Se efectuará un estudio retrospectivo descriptivo del carcinoma cervicouterino invasor en el servicio de Oncología del Hospital de Ginecoobstetricia número 3 Centro Médico "LA RAZA" del 1o. de enero de 1990 al 30 de Junio de 1994.

Criterios de inclusión: Todas las pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma cervicouterino invasor en el periodo mencionado.

Material: Libros de registro del Servicio de Anatomía Patológica y expedientes clínicos del archivo.

Variabes a estudiar: factores de riesgo, estadificación clínica, extirpe histológica, tipo de tratamiento, intervalo libre de enfermedad, estado actual.

## R E S U L T A D O S

Del 1o. de enero de 1990 al 30 de junio de 1994 se presentaron 2843 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma cervicouterino: 1345 in situ, 192 microinvasor y 1306 invasor.

Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de las pacientes con clasificación de invasor, confirmado por biopsia, conización e histerectomía.

Se excluyeron del estudio pacientes sin número de afiliación y los casos de control postratamiento para no duplicar datos.

No se localizaron en archivo 258 expedientes, que equivale a un 19.7%.

La distribución por años se muestra en la tabla 1.

T a b l a 1

AÑO	PACIENTES
1990	303
1991	310
1992	285
1993	268
1994	140 (6 meses)

La edad de las pacientes osciló de 21 a 90 años, siendo más frecuente en mujeres de 40 a 60 . Se agruparon por décadas:

T a b l a        2

EDAD (años)	PACIENTES	%
20 - 30	40	3.8
31 - 40	183	17.5
41 - 50	287	27.4
51 - 60	264	25.1
61 - 70	181	17.3
71 - 80	67	6.4
+ 80	26	2.5
Total	1048	

El número de compañeros sexuales fué de 1 a 9, promedio de 2 a 3. La paridad de las pacientes 3 a 12. El 97% (1016) sin detección citológica anual. No se menciona en los expedientes el antecedente de uso de hormonales.

En el 85% de los casos la sintomatología fué sinusorragia , en el 12% dolor en hipogastrio y lumbar, en 7% pérdida de peso , y en 0.8% edema de miembros inferiores.

T a b l a 3

EXTIRPE HISTOLOGICA	CASOS	%
Epidermoide de células grandes no queratinizante	941	90.2
Adenocarcinoma	76	7.2
Adenoescamoso	24	2.2
Mesenquimatoso y sarcoma	2	0.1

En la variedad epidermoide se presentaron 9 casos de verrucoso.

La etapificación clínica según los conceptos de la FIGO demuestra que el mayor número de casos se encontró en II b - III como se observa en la tabla 4.

El manejo en la etapa I-b y II-a fue histerectomía radical de Wertheim-Meigs con linfadenectomía pélvica en 72 pacientes (48.9%) durante los 5 años estudiados, con una supervivencia a 5 años (3 a 4 años) del 80.5% (58 pacientes) y de 8 a 24 meses en el 19.4% (14 pacientes).

El resto de las pacientes de esta etapa clínica (75), lo que corresponde al 51 % se enviaron a radioterapia por haber contraindicaciones para el procedimiento quirúrgico tales como edad avanzada, obesidad, enfermedades sistémicas, tumor voluminoso, principalmente.

La sobrevida a 5 años fué de 82% (62 pacientes).

En etapa II-B a la III-B se enviaron a radioterapia, y no es posible evaluar los resultados de sobrevida debido a que el 87% de las pacientes no acudieron nuevamente al Hospital, considerandose perdidas.

Las pacientes en etapa IV fueron enviadas a quimioterapia sin embargo el 76% no la recibieron por sus condiciones sistémicas desfavorables y no hubo seguimiento, no mencionandose en el expediente el momento de la defunción.

T a b l a 4

ETAPIFICACION CLINICA

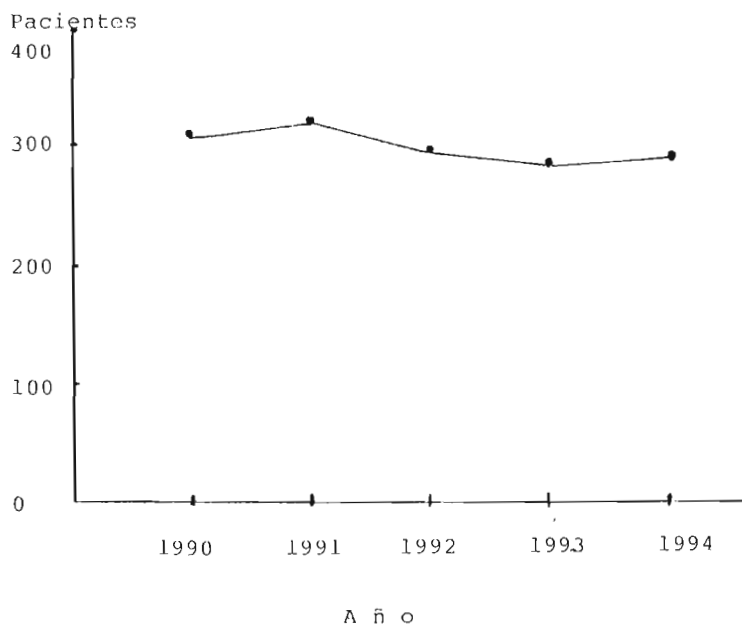
ETAPA	PACIENTES	%
I	147	14
II	476	45.4
III	307	29.3
IV	64	6.1
NCTFU	54	5.2
Total	1048	100.0



CARCINOMA CERVICOUTERINO INVASOR

EN EL H.G.O. # 3 C.M. LA RAZA

1990-1994



FUENTE: Libros de registro de Anatomía Patológica

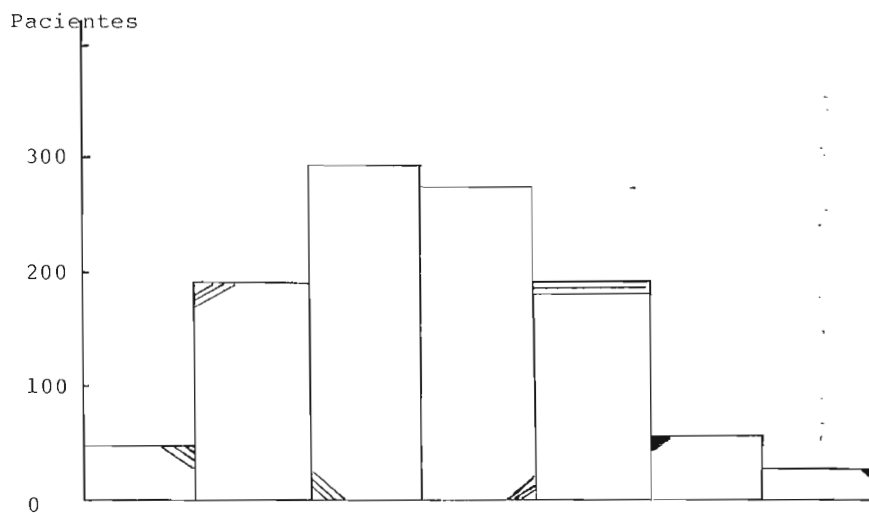
ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

CANCER CERVICOUTERINO INVASOR

H.G.O. 3 C.M. LA RAZA

E D A D

Pacientes



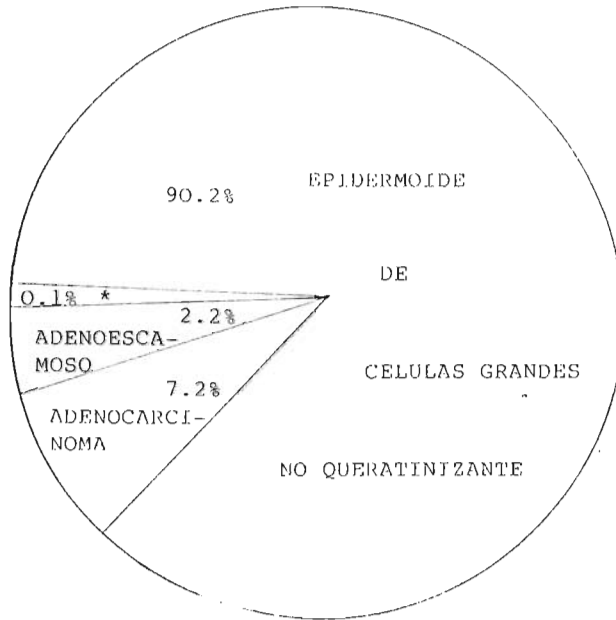
20-30 años  
31-40  
41-50  
51-60

61-70  
71-80  
+ 80

CARCINOMA CERVICOUTERINO INVASOR

H.G.O. 3 C.M. LA RAZA

EXTIRPE HISTOLOGICA

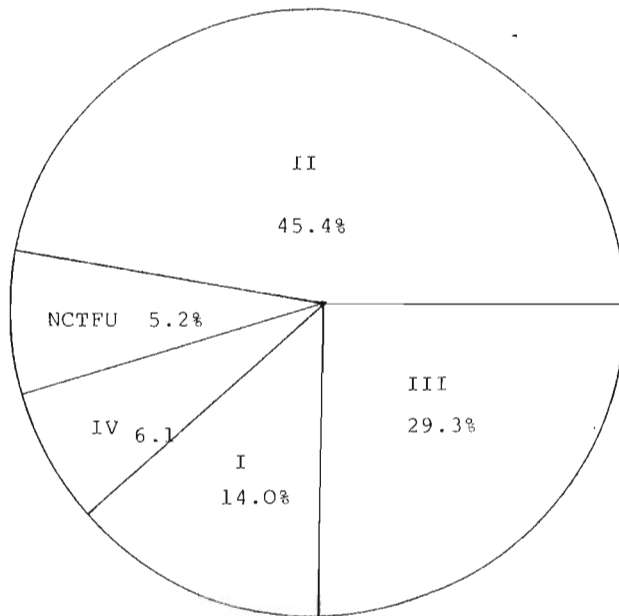


\* OTROS

CARCINOMA CERVICOUTERINO INVASOR

H.G.O. 3 C.M. LA RAZA

ETAPA CLINICA



## C O N C L U S I O N E S

- . Aún es elevada la frecuencia e incidencia de carcinoma cervicouterino invasor en la mujer Mexicana.
- . El número de pacientes con carcinoma cervicouterino invasor es similar al in situ, lo que debe motivarnos a intensificar la detección citológica temprana mediante prueba de PAPANICOLAOU.
- . Los factores de riesgo encontrados son los mismos que se mencionan en la literatura mundial.
- . La extirpe histológica más frecuente continúa siendo el Epidermoide de células grandes no queratinizante.
- . La etapa clínica al momento de la detección II-b y III, lo que influye desfavorablemente en el manejo y pronóstico.
- . El tratamiento recibido es el adecuado según la etapa clínica, tipo histológico, tamaño del tumor, condiciones generales de la paciente, edad. El intervalo libre de enfermedad es similar al que se reporta mundialmente.
- . Existe un porcentaje elevado de pacientes perdidas al referirlas a radioterapia, esto impide el correcto seguimiento para evaluar la sobrevida a 5 años.
- . Se debe insistir en la importancia de contrarreferencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 .- Mohar BA, Frías MB, Beltrán OA. Epidemiology Descriptive of cervical carcinoma 1958-1001. Rev Inst Nal Cancerol\_ (Mex) 1993;39: 1849-1853.
- 2 .- Lazcano PE, Alonso RP, López CL. Cervical cáncer. A his- torical perspective. Ginec Obst Mex, 1994;64:40-47.
- 3 .- Bocciolone L, La Vecchia C, Levi F, Trends in Uterine -- Cáncer Mortality in the Americas 1955-1988. Gynecologic Oncology 1993;51:335-344.
- 4 .- Brinton LA, Herrero R, Reeves WC, Tenorio F. Risk Factors for Cervical Cáncer by histology. Ginecologi Oncology -- 1993;52:301-306.
- 5 .- Kopkins MP, Morley GW A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma the cervix. Obstet Gynecol 1991; 77:912-917.
- 6 .- Leminen A, Paavonen J, Vesterinen E. Human Papillomavirus\_ types 16 and 18 in carcinoma of the uterine cervix. Am.J. Clin. Pathol. 1991;95:647-652.
- 7 .- De Villiers EM, Wagner D, Shneider A Human papillomavirus DNA in women withot and with cytological abnormalitis: re\_ sults of a 5-year follow-up study. Gynecol Oncology 1992; 44:33-39.
- 8 .- Herrero R, Brinton LA, Reeves WC. Sexual behavior, venere\_ al diseases, hygiene practices and invasive cervical can- cer in a high-risk population, Cancer 1990;69:280-286.
- 9 .- Woo KJ, Ree HS, Kyu DK. Estrogen and Progesterone Receptor Assay in carcinoma of the cervix with Monoclonal Antibo\_

- dies Gynecologic Oncology 1992;47:306-310.
- 10.-Swan DS, Roddick JW. A Clinical Pathologic correlation of cell type classification for cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1990;116:666-670.
  - 11.-Chung CK, Stryker JA, Ward SP. Histologic grade and prognosis of carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1989; 57:636-642.
  - 12.-Groden P, Reddick AT, Askin F. The Pathologic spectrum - of small cell carcinoma of the cervix. J.Gynecol Pathol 1989;4:42-57.
  - 13.-Moberg PJ, et al: Adenocarcinoma of the uterine cervix. - Cancer 1989;57:407-412.
  - 14.-Kristiansen SB, Anderson R, Cohen DM. Primary Malignant - Melanoma of the cervix and Review of the Literature. Gynecologic Oncology 1992;47:398-403.
  - 15.-Howard WJ. Clin features of invasive cervical cancer. Gynecologic Novak.
  - 16.-Disaia P, Creasman W. Oncología Ginecológica Clínica 4a. Edición.
  - 17.-Devita y col. Cáncer. 2a. Edición 1988.
  - 18.-Burghardt E, Girardi F, Lahousen M. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix (FIGO Stage Ia). Cancer 1991; 67:1037-1045.
  - 19.-Ilijas M, M.D. Proposal of a Modified (FIGO 1985) Classification of Stages I and II Cancer of the uterine cervix. Gynecology Oncology 1992;47:210-215.
  - 20.- Shepherd JH. Revised FIGO Staging for gynaecological cancer. Br J Obstet Gynecol 1989;96:889-892.

- 21.-Kolstad P, Follow-up study of 232 patients with Stage -  
Ia1 and 411 patients with Stage Ia2 squamous cell carcin  
oma of the cervix. Gynecol Oncol 1989;33:256-272.
- 22.-Tsukamoto N, Kaku T, Matsukuma K. The problem of Stage\_  
Ia (FIGO 1985) carcinoma of the uterine cervix. Gynecol  
Oncol 1989;34:1-6.
- 23.-Heaps JM, Berek JS. Classification Stage clin expanse. -  
Clin Obstet Gynecol 1990;33:823-829.
- 24.-Koss LG, M.D. Cervical (PAP) smear. Cancer Supplement - -  
1993;71:1406-1412.
- 25.-Genolet PM, Hanggi W, Dreher E. Evaluation of tumor ex-  
tentation in invasive cancer of the uterine cervix. Gyne-  
col Oncol 1993;33:180-184.
- 26.-Swart E, Bouma J, Schuur K. The clinical value of lymphog  
raphy in cervical cancer, FIGO-Stage IB-IIa. Gynecol -  
Oncol 1989;10:85-91.
- 27.-Aokis S, Hatat T, Senoh D. Parametrial invasion of uterin  
e cervical cancer assessed by transrectal ultra-sonograph  
y. Gynecol Oncol 1990;36:82-90.
- 28.- Dragsted J, Asmussen M, Buck JE. Endoluminal ultrasonic  
scanning in the staging of cervical carcinoma. Gynecol\_  
Oncol 1989;28:1-9.
- 29.-Camilien L, Gordon D, Fruchter RG. Predictive value of\_  
computerized tomography in the presurgical evaluation \_  
of primary carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1988;  
30:209-213.
- 30.-Neuton WA, Robert WS, Marsden DE. Value of computerized  
axial tomography in cervical cancer. Oncology 1989;44:-



124-30.

- 31.-Thornbury JR, Magn Reson Imaging of cervical carcinoma  
Urol Radiol 1989;11:230-238.
- 32.-Mc Donal TW, Morley GW, Coe YC. Fine Needle aspiration  
of para-aortic and pelvic lymph nodes show lymphangio-  
graphic abnormalitis. Obstet Gynecol 1990;60:383-389.
- 33.-Epenetos AA,. Antibody guide lymphangiography in the\_  
staging of the cervical cancer. Cancer 1989;51:805-811
- 34.-Curtin JP. Morrow C.P. Therapy of patients with positiv  
e nodes. Clin Obstet Gynecol 1990;33:883-888.
- 35.-Delgado G. Chun B. Caglar H. Para-aortic lymphadenectom  
ia in gynecologic malignancies confinetes to pelvis -  
Obstet Gynecol 1990;50:418-424.
- 36.- Buchsbaum HJ., Extrapelvic lymph node metastases in -  
cervical carcinoma .Am J Obstet Gynecol, 1989;133:814-17.
- 37.-Venerat RM, William EP, STEverson RN. Bone Metastasis  
from cervical cancer. Cancer 1994;73:2372-2379.
- 38.-Photopulos GJ,. Surgery or radiation for early cervical  
cancer. Clin Obstet Gynecol 1990;33:872-882.
- 39.-Hopkins MP, Marley GW Radical hysterectomy versus radiat  
ion therapy for Stage IB Squamous cancer of the cervix  
Cancer 1991;68:272-277.
- 40.-Averette HE, Nguyen HN, Donato DM. RADical Hysterectomy  
for invasive cervical cancer. A 25-year Prospective EX  
perience with the Miami Technique. Cancer Supplement --  
1993;71:1422-37.

- 41.-Lee YN, Wang KL, Lin MH. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: A clinical review of 954 cases. *Gynecol Oncol* 1989;32:135-42.
- 42.-Heaps JM, Berek JS. Surgical staging of cervical cancer *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:852-862.
- 43.-Alvarez RD, Potter ME, Soongs S. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated Stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991;43:108-112.
- 44.- Berman ML, Bergen S, Salazar H. Influence of histological features and treatment on the prognosis of patients with cervical cancer metastatic to pelvic lymph nodes.- *Gynecol Oncol* 1990;39:127-131.
- 45.-Hopkins MP, Marley GW. Stage Ib Squamous cell cancer of the cervix: clinopathologic features related to survival. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1520-1529.
- 46.-Bloss JD, Berman ML, Manneta A Bulky Stage IB cervical carcinoma managed by Primary Radical Hysterectomy Followed by Tailored Radiotherapy. *Gynecologic Oncology* 1992;47:21-27.
- 47.-Delgado D, Bundy B, Zaino R. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with Stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology group study. *Gynecol Oncology* 1990;38:352-357.
- 48.-Marcial VA, Marcial LV. Radiation therapy of cervical cancer New Developments. *Cancer Supplement* 1993;71:1438

1445.

- 49.-Kramer C, Peschel RE, Goldberg N. Radiation treatment of Stage IVA FIGO carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;32:323-326.
- 50.-Komaki R, Pajak TF, Marcial VA . Twice-Daily Fractionation of External Irradiation with Brachytherapy in Bulky carcinoma of the cervix. *Cancer* 1994;73:2619-2625.
- 51.-Murray MJ, .New Techniques of radiation of cervical cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:857-863.
- 52.-Stanhope RC, Webb MJ, Podratz KC. Pelvic exenteration in recurrent cervical cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:865-875.
- 53.-Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM. Pelvic exenteration, University Michigan; 100 patients at 5 year. *Obstet Gynecol* 1989;74:934-939.
- 54.-Park RC, Thigpen JT. Chemotherapy in Advanced and Recurrent Cervical Cancer. A review. *Cancer Supplement* 1993; 71:1446-50.
- 55.-Carlson JA Chemotherapy of cervical cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:877-881.
- 56.-Jones WB, M.D. New Approaches to High-Risk Advanced Cervical Cancer. *Cancer Supplement* 1993;71:1451-1459.
- 57.-Morris M, Gershenson MD, Eifel P. Treatment of Small Cell carcinoma of the cervix with Cisplatin, Doxorubicin and Etoposide. *Gynecologic Oncology* 1992;47:62-65.
- 58.-Chang HC, Lai CH, Chen MS, Preliminary Results of Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy with Cisplatin, Vincristine and Bleomycin in Bulky, Advanced Cervical