

11235

13

UNAM

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Instituto Nacional de Cancerología

***ESTUDIO FASE I DE CARBOPLATINO SEMANAL CONCOMITANTE
CON RADIOTERAPIA EN CARCINOMA DE CERVIX
EN ESTADIO III-B***

Presentado por :

DR. BENITO SANCHEZ LLAMAS

Tesis para obtener el título de especialista en Oncología Médica

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



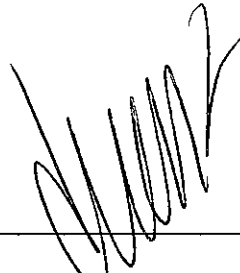
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

Asesor :

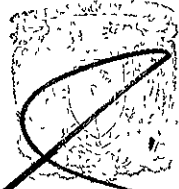
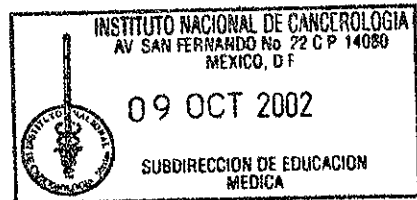


Dr. Alfonso Dueñas González

Jefe de Enseñanza :



Dr. José Luis Aguilar Ponce



SUPERVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADOS
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Indice

Antecedentes -----	1
Introducción -----	2
Objetivos -----	4
Justificación -----	5
Material y Métodos -----	6
Resultados -----	11
Discusión -----	12
Conclusiones -----	13
Anexos -----	14
Bibliografía -----	24

ESTUDIO FASE I DE CARBOPLATINO SEMANAL CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA EN CARCINOMA DE CERVIX EN ESTADIO III-B

ANTECEDENTES:

El cáncer cérvico uterino es una de las principales causas de muerte por cáncer en los países en vías de desarrollo.(Wolfgang et al. 1999) En México, esta enfermedad es responsable de aproximadamente 25% de las muertes por cáncer en mujeres(Frías1999).Como todas las neoplasias malignas, el carcinoma de cérvix resulta como consecuencia de una serie de alteraciones genéticas en genes que regulan la proliferación celular y apoptosis.(Allan 1999) El VPH es un importante factor en su etiopatogenia. El DNA del virus se encuentra integrado en las lesiones invasoras en más del 90% de los casos y sus oncoproteínas inactivan los genes celulares supresores p53 y retinoblastoma (C. Meg 2000, Haskell 2001). El carcinoma cervical sigue un patrón de progresión relativamente ordenado. Se caracteriza primeramente por diseminación locorregional a los órganos pélvicos y ganglios linfáticos regionales y posteriormente a órganos,a distancia. (Hoskins 2001) La elección del tratamiento depende de factores como el estadio clínico, el tamaño tumoral, presencia de ganglios pélvicos infiltrados por tumor, la histología, condiciones mórbidas y la preferencia de la paciente.(Stephen 1996, Holland 2000)

La mayoría de las pacientes (alrededor del 80%) se presentan con enfermedad localmente avanzada en nuestro país (estadios IB2 a IVA).(Hinojosa 2000)

A pesar de las nuevas modalidades terapéuticas la supervivencia a 5 años de las pacientes con cáncer localmente avanzado va desde un 25 a 70%. La mayoría de ellas recurre tanto a nivel pélvico como sistémico por lo que es necesario continuar con estudios con la intención de mejorar el pronóstico de estas pacientes. (M. Lehman 2001)

En general, los carcinomas microinvasivos (estadio IA1) se tratan con cirugía quedando curados prácticamente la totalidad de los casos. Los tumores en estadios clínicos tempranos (IA2 a IB1) se tratan habitualmente mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica lo que produce porcentajes de curación por arriba del 90%(Stephen 1996). Las pacientes con estadios clínicos tempranos pero de mayor volumen o extensión tumoral como son los estadios clínicos IB2 y IIA (tumor limitado al cérvix mayor de 4 cm y tumor con extensión al tercio superior de vagina respectivamente) son tratadas mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica o radioterapia radical con resultados equivalentes (Tattersall 1992). Sin embargo, la supervivencia a 5 años de estas pacientes puede ser tan baja como de un 60% oscilando entre 60 y 90%. El tratamiento de las pacientes con enfermedad avanzada (IIB a IVA) que desafortunadamente son las más frecuentemente observadas en nuestro país, tradicionalmente ha consistido en radioterapia como modalidad única, siendo el pronóstico de estas pacientes mucho menos alentador, lográndose porcentajes de supervivencia a 5 años de 15 a 70% (Rachelle Lanciano 2000). Para las pacientes que se presentan con enfermedad metastásica a distancia (IVB) o aquellas con recurrencia o persistencia de la enfermedad, la mediana de supervivencia es de aproximadamente 8 meses.

INTRODUCCION:

No ha habido mejoría substancial en el tratamiento del cáncer de cervix desde el advenimiento de la irradiación con Megavoltaje en 1950. Diferentes estrategias se han realizado con la finalidad de mejorar los resultados de la radioterapia, sin embargo ninguna ha sido exitosa. Como resultado de esto se han considerado nuevas estrategias como la quimioterapia-radioterapia concomitante. (Gillian M. Thomas 2000)

QUIMIOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE CERVIX

La quimioterapia tiene una utilidad demostrada en un importante número de neoplasias, administrada en sus diversas modalidades: adyuvante, neoadyuvante, paliativa o concomitante con radioterapia.

El conocimiento generado sobre la biología tumoral de que la mayoría de las neoplasias aún en estadios clínicos tempranos o localizados ya han dado origen a micrometástasis, es el fundamento principal del uso de una terapia sistémica como es la quimioterapia. A pesar de que el carcinoma de cervix, muestra un patrón de progresión relativamente ordenado, las fallas sistémicas aisladas o junto con recurrencias locoregionales constituyen un problema hasta en dos terceras partes de las pacientes. (De Vita 2001) La quimioterapia en el carcinoma cervicouterino se ha ensayado desde hace varios años en sus diversas modalidades sin embargo su papel y su utilidad potencial aun se encuentra en estudio. (Stephen 1996)

QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DEFINITIVO.

La quimioterapia concomitante con radioterapia es una modalidad que se ha estado experimentando en los últimos años en las pacientes con cáncer de cervix localmente avanzado. El principal fundamento de este abordaje terapéutico es el sinergismo existente entre la radioterapia y quimioterapia a través de varios posibles mecanismos: incremento de las lesiones letales al DNA, promoviendo la sincronización de las células hacia fases más sensibles a la radiación y reduciendo la fracción de células hipóxicas resistentes a la radiación. Si además la quimioterapia se administra a dosis mayores que las necesarias para la radiosensibilización actúa contra las metástasis subclínicas. (Patricia J. Eifel 2000)

Desde los años ochenta se han publicado varios estudios fase I y II de quimioterapia concomitante con radiación, siendo los agentes más usados cisplatino, fluorouracilo y mitomicina C. Aunque los resultados de estos estudios han sugerido un efecto favorable sobre la supervivencia, no existían datos sólidos demostrando tal superioridad. Sin embargo, recientemente se han publicado 5 estudios aleatorizados de quimioradioterapia concomitante versus radioterapia sola (Keys et al., 1999; Rose et al., 1999, Whitney et al., 1999; Peters et al., 1999; Morris et al., 1999). Dos de esos estudios fueron llevados a cabo en estadios clínicos tempranos, uno como tratamiento adyuvante y el otro como tratamiento definitivo en estadios IB2 (Peters et al., 1999; Morris et al., 1999). Los cinco estudios consistentemente demostraron la superioridad del tratamiento combinado en términos de período libre de enfermedad y supervivencia, además es notable la reducción no sólo de las recurrencias pélvicas sino también de las sistémicas. (M. Lehman 2001)

Los datos de los 5 estudios en conjunto han llevado al panel de expertos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) a recomendar el uso de quimioterapia concomitante en todas las pacientes (evidentemente cuya condición médica lo permita) con tumores localmente avanzados (del IB2 al IVA). Queda a consideración sin embargo, el esquema de quimioterapia a utilizar. Los resultados de los estudios sugieren que el cisplatino semanal es menos tóxico e igualmente efectivo que los regímenes que utilizan 5-FU junto con el platino, por lo que este esquema sería el más recomendable. (Gillian M. Thomas 1999)

Si bien el tratamiento estándar actual es la quimioterapia concomitante con radioterapia como tratamiento definitivo, es necesario seguir ensayando nuevas combinaciones de modalidades terapéuticas con la intención de mejorar el pronóstico de estas pacientes y al mismo tiempo, en lo posible disminuir la morbilidad de la Quimioterapia-Radioterapia.

Uno de los objetivos de la investigación sobre el tratamiento de cáncer de cérvix es el uso de drogas o combinaciones nuevas para evaluar su efecto radiosensibilizante, por ejemplo paclitaxel, carboplatino, irinotecan, topotecan, 5 FU oral, gemcitabine, etc. La evaluación de una droga o combinación como radiosensibilizante tendría que basarse ya sea en la respuesta clínica y/o en la supervivencia y período libre de enfermedad.

En cuanto a la toxicidad, como se ha reportado en los estudios de quimio-radioterapia, la toxicidad hematológica, gastrointestinal y urinaria aguda es mayor que la producida por la radiación sola, sin embargo esta es manejable.

CARBOPLATINO.

El carboplatino es un análogo de cisplatino con un espectro de actividad antitumoral similar a este. Muestra actividad importante contra un amplio número de tumores incluyendo ovario, cabeza y cuello y pulmón. Es un agente antitumoral no específico de ciclo con un mecanismo de acción similar al platino y capacidad de producir un número equivalente de lesiones al DNA. Este compuesto es menos nefrotóxico y ototóxico pero produce mielosupresión mas severa que el cisplatino. El carboplatino se distribuye en un volumen aproximado al del agua corporal total y se une lentamente a las proteínas plasmáticas. Su eliminación es bifásica y su eliminación renal correlaciona altamente con la depuración de creatinina tanto en individuos con función normal como alterada (Ronald S. Go 1999)

Estudios in vitro han demostrado que la citotoxicidad del platino y sus análogos, incluyendo al carboplatino contra cáncer cervical no difiere importantemente (Monk et al., 1998).

En carcinoma cervical, el carboplatino como agente único ha demostrado en estudios clínicos tener una actividad antitumoral similar a la mostrada por cisplatino, induciendo respuestas objetivas en 15% (CI 6%-29%) en un estudio fase II que incluyó 41 pacientes con enfermedad metastásica o recurrente pero con un espectro de toxicidad favorable (Weiss et al., 1990). Los efectos tóxicos principales fueron náusea/vómito en 48% de los ciclos, anemia en 47%, leucopenia en 38%, y trombocitopenia en 22%.

El Carboplatino es una de las drogas más utilizadas para Quimio-radioterapia en cáncer. Sin embargo existen escasos reportes de su utilización en cervix, así como la mejor manera de combinar este fármaco con la radioterapia fraccionada.

OBJETIVOS :

Determinar la dosis recomendada y máxima tolerada de Carboplatino semanal administrado concomitante con Radioterapia

JUSTIFICACION:

El Carboplatino es una de las drogas más utilizadas para quimio-radioterapia en cáncer. Sin embargo existen escasos reportes de su utilización en cervix, así como la mejor manera de combinar este fármaco con la radioterapia fraccionada.

MATERIAL Y METODOS:

Diseño del estudio:

Un total de 6 pacientes con carcinoma de cervix en estadio III-B serán incluidos a cada cohorte y tratados en un nivel de dosis.

Se pretende formar 4 niveles de dosis.

Se iniciara con una dosis de 300 mg por metro cuadrado de superficie corporal dividido en 3 dosis (ciclo de 21 días) y administrado semanalmente hasta un total de 6 aplicaciones (2 ciclos) concomitante con Radioterapia (50-56 Gy en 5-6 semanas)

Si no se observa toxicidad dosis-limitante , entonces el nivel de dosis (50 mg más por metro cuadrado de superficie corporal) sera escalado al siguiente cohorte.

Si la toxicidad dosis-limitante es observada en una tercera parte de los pacientes de algún grupo, se incluirán 3 pacientes más a el mismo nivel de dosis. Si ninguno presenta toxicidad dosis limitante, entonces la dosis se escalara a el siguiente cohorte. De lo contrario la escalada de dosis se suspende.

Si la toxicidad dosis-limitante es mayor de una tercera parte , la dosis escalonada se suspende y la dosis recomendada será la del grupo anterior.

Se valorara la toxicidad aguda a la quimio-radioterapia de acuerdo a los criterios de la RTOG.

La toxicidad limitante de dosis será definida como cualquier toxicidad grado 3 o 4 excepto nausea, vómito y alopecia, como se describe en el siguiente cuadro.

	GRADO 3	GRADO 4
Piel	Descamacion confluyente y humeda, edema.	Ulceracion, hemorragia, necrosis
Mucosas	Mucositis confluyente y fibrinosa con o sin dolor intenso que requiera narcoticos.	Ulceracion, hemorragia, necrosis
Gastrointestinal alto	Anorexia con mas del 15% de pérdida de peso de acuerdo a peso pretratamiento, necesidad de sonda nasogástrica o soporte por vía parenteral. Dolor abdominal severo a pesar de medicación. Hematemesis o melena. Distensión abdominal (radiografía simple de abdomen que demuestra asas intestinales	Ileo, obstrucción aguda o subaguda, perforación, Hemorragia gastrointestinal que requiere transfusión. Dolor abdominal que requiere sonda de descompresión. Colostomía.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	distendidas).	
Gastrointestinal bajo	Diarrea que requiere soporte parenteral. Descarga mucosa o sanguinolenta severa que requiere de toallas sanitarias. Distensión abdominal (radiografía simple de abdomen que demuestra asas intestinales distendidas).	Obstrucción aguda o subaguda, fistula o perforación; Hemorragia gastrointestinal que requiere transfusión.. Dolor abdominal o tenesmo que requiere sonda de descompresión. Colostomía.
Urinario	Poliuria con urgencia y nicturia horaria o mas frecuente. Disuria, dolor pélvico o espasmo de vejiga que requiere regularmente o frecuentemente narcóticos. Hematuria macroscópica con o sin coágulos.	Hematuria que requiere de transfusión, obstrucción vesical aguda no secundaria a coágulo, ulceración o necrosis.
Leucocitos	1.0 - <2.0	<1.0
Plaquetas	25 - <50	<25 o hemorragia espontanea
Neutrófilos	0.5 - <=1.0	<=0.5 o sepsis
Hemoglobina	<7.5 - 5.0	-----
Hematocrito	Requiere transfusión de paquetes globulares.	-----

Información del investigador

Participaran investigadores con entrenamiento en oncología médica, quirúrgica y radioterapia.

Población de estudio

Se obtendrá consentimiento informado de todos los pacientes

Criterios de inclusión

1. Confirmación histológica de cáncer cervicouterino estadiado como III-B
2. Histología epidermoide, adenoescamoso, adenocarcinoma y carcinoma de células vidriosas
3. Sin tratamiento previo
4. Tener enfermedad medible
5. Edad entre 18 y 60 años
6. Estado funcional de 0-2 de acuerdo a los criterios de la OMS
7. Función hematológica, renal y hepática normales, de acuerdo a:

Hematológica

Hb igual o mayor de 10 g/L

Leucocitos mayores o igual a 4,000/mm³

Plaquetas igual o mayores a 100,000/mm³

Hepática

Bilirrubina total menor de 1.5 veces el valor normal

Transaminasas menores de 1.5 veces el valor normal

Renal

Creatinina menor o igual a 1.2

8. Rx de tórax normal
9. Consentimiento informado

Criterios de exclusión

1. Pacientes con carcinoma de células pequeñas u otras histologías raras (sarcomas, linfomas)
2. Pacientes con estadios clínicos diferentes al III-B
3. Pacientes con enfermedad no medible
4. Infecciones o enfermedades graves que impidan el uso de quimioterapia
5. Tratamiento concomitante con otra droga experimental
6. Embarazo o lactancia
7. Enfermedades mentales
8. Malignidad previa o concomitante excepto carcinoma de piel no melanoma
9. Condiciones sociales, familiares o geográficas que sugieran un pobre apego al estudio.

Violación de los criterios de entrada

Los criterios deben ser seguidos puntualmente. Si sucediera que un paciente se incluyera de manera inapropiada se descontinuará del estudio.

Tamaño de la muestra

Es un estudio fase I en el cual se incluirán 6 pacientes a cada cohorte, pretendiendo formar 4 niveles de dosis.

Dosis y administración

La contabilidad de los productos (medicamentos de investigación) será responsabilidad del investigador.

Medicamentos

No existen consideraciones especiales ya que se administrarán medicamentos disponibles comercialmente.

Selección de dosis y forma de administración

La quimioterapia se administrará a los pacientes de forma externa (no hospitalizados) de manera semanal por 6 semanas. La dosis se iniciará a 300 mg por metro cuadrado de superficie corporal dividido en 3 dosis y será escalada aumentando 50 mg por metro cuadrado de superficie corporal en cada grupo.

La forma de administración será la siguiente:

- Zofran 8 mg IV
- Carboplatino (dosis calculada) en 500 cc. de sol glucosada al 5% para 30 minutos.

Ajuste de dosis

La dosis no se modificara para ningún grupo de cohorte, sin embargo la dosis se retrasará una semana con cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grados 3 y 4, excepto náusea, vómito y alopecia. En cualquier caso que la toxicidad no se resuelva en una semana, la aplicación se podrá retrasar hasta dos semanas. Si la toxicidad de esos grados persiste se suspenderán las dosis subsecuentes y el paciente solo recibirá la radioterapia.

Evaluación de toxicidad

La toxicidad aguda se evaluará de acuerdo a los criterios de toxicidad aguda de la RTOG

Seguridad

Los investigadores serán los responsables de monitorizar la seguridad de los pacientes y mantener informados sobre esto a las autoridades regulatorias de este estudio en el Instituto.

El investigador permanecerá como responsable del cuidado médico del paciente una vez terminado el tratamiento o aún cuando el paciente haya sido discontinuado del estudio.

Efectos adversos

Todos los efectos adversos deberán ser consignados y comunicados a las autoridades regulatorias institucionales. Así mismo, la omisión de ciclos, anormalidades de laboratorio, grado de toxicidad o discontinuación del paciente para el estudio deberá ser registrado apropiadamente.

Efectos adversos serios

Los efectos adversos serios deberán ser registrados y comunicados a las autoridades regulatorias de la institución. Un efecto adverso serio incluye lo siguiente:

- muerte
- hospitalización debido a toxicidad
- efecto que ponga en riesgo la vida
- daño crónico o secuela
- alteraciones congénitas
- grave o significativa (no incluida en puntos previos) de acuerdo al criterio del investigador

Laboratorio

No más de 10 días antes de incluir al paciente en el estudio se deberán realizar los siguientes exámenes:

- biometría hemática completa con diferencial
- química sanguínea completa: bilirrubinas, fosfatasa alcalina, TGO, TGP, BUN, Glucosa, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, proteínas totales, A/G, electrolitos.
- Examen general de orina

Durante la quimioterapia

- registro de transfusiones
- biometría hemática semanal
- registro de toxicidad semanal (ver anexo)

Criterios de eliminación de pacientes

Un paciente será eliminado del estudio por las siguientes razones

- evidencia de enfermedad progresiva
- si el investigador considera que el paciente se beneficiaría más de otra terapia.
- si el paciente lo solicita
- por toxicidad inaceptable
- por embarazo

Criterios para considerar analizables a los pacientes

Todos los pacientes que reciban por lo menos 4 aplicaciones semanales de quimioterapia serán evaluados para toxicidad. El análisis se realizará de acuerdo a los criterios de la RTOG

Apego

Los pacientes tendrán una vigilancia cercana para asegurarse de que reciban el tratamiento prescrito.

Calidad de datos

El equipo de investigadores deberá monitorizar que los datos obtenidos en el estudio (incluyendo la hoja de consentimiento informado) sean correctos y completos y que queden apropiadamente consignados en el expediente clínico y hojas de recolección de datos.

RESULTADOS :

El cuadro 1, describe las características de los 24 pacientes incluidos en este estudio.

Se establecieron 4 niveles de dosis (300,350,400 y 450mg /m² SC), incluyéndose 6 pacientes por cohorte.

Todos los pacientes recibieron radioterapia estándar (50-56 Cgy) y sólo 22 pacientes (91.6%) recibieron braquiterapia. La quimioterapia se administró semanalmente de acuerdo al nivel de dosis establecido, 14 pacientes (58.3%) recibieron los 6 ciclos planeados, 8 pacientes (33.3%) 5 ciclos y 2 pacientes (8.3%) sólo 4 ciclos . La dosis promedio al punto A fue de 8,568 Gy, al punto B de 6,292 Gy , y la media del tiempo de tratamiento fue de 41.7 días. (cuadro 2).

La toxicidad limitante de dosis fue leucopenia grado III en 3 pacientes (50%) en el grupo de 450mg /m² SC, (cuadro 3), por lo que la dosis recomendada fue de 400mg/m² SC .

La toxicidad gastrointestinal, urinaria y en piel fue leve en los 4 niveles de dosis. Solo un paciente del grupo de 300 mg/m² SC requirió suspensión de radioterapia por Leuco-neutropenia grado IV y en 2 pacientes de los grupos de 350 y 400 mg/m² SC se retrasó la aplicación de braquiterapia por lenta recuperación hematológica.

El cuadro 4 describe la respuesta clínica . 18 pacientes (75%) presentaron respuesta clínica completa al momento del análisis.

La dosis de Quimioterapia administrada en cada grupo, fue calculada por m² SC. Sin embargo al realizarse un calculo aproximado del área bajo la curva, se observaron niveles de dosis adecuados. (cuadro 5).

DISCUSION:

La radiación pélvica ha sido la terapia definitiva estándar para enfermedad avanzada de cérvix (estadio FIGO IIB-IVA), con un porcentaje de supervivencia global a 5 años de aproximadamente 65%, pero variando de 15% a 80% dependiendo de la extensión de la enfermedad.

La enfermedad pélvica no controlada es la principal causa de muerte en mujeres con cáncer cervical, y desde el advenimiento de los Aceleradores lineales (aparatos de Megavoltage) en la década de 1950, no ha habido mejorías sustanciales en las modalidades de tratamiento y los resultados

La quimioterapia concomitante con radioterapia es una modalidad que se ha estado experimentando en los últimos años en las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado. El principal fundamento de este abordaje terapéutico es el sinergismo existente entre la radioterapia y quimioterapia a través de diversos mecanismos (*Leman et al , 2000*).

Los datos de los 5 estudios aleatorizados en conjunto han llevado al panel de expertos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) a recomendar el uso de quimioterapia concomitante en todas las pacientes con tumores localmente avanzados (del IB2 al IVA). Los resultados de los estudios sugieren que el cisplatino semanal es menos tóxico e igualmente efectivo que los regímenes que utilizan 5-FU junto con el platino por lo que este esquema sería el más recomendable.

Uno de los objetivos de la investigación sobre el tratamiento de cáncer de cérvix es el uso de drogas o combinaciones nuevas para evaluar su efecto radiosensibilizante.

El carboplatino es un análogo de cisplatino con un espectro de actividad antitumoral similar a este. Muestra actividad importante contra un amplio número de tumores incluyendo ovario, cabeza y cuello y pulmón (*Go et al , 1999*).

Estudios in vitro han demostrado que la citotoxicidad del platino y sus análogos (incluyendo al carboplatino) contra cáncer cervical, no difiere importantemente (*Monk et al , 1998*). Las propiedades radiosensibilizantes del Carboplatino han sido demostradas in vitro en una variedad de líneas celulares.

A pesar de que el Carboplatino es una de las drogas más utilizadas para quimio-radioterapia en cáncer, existen escasos reportes de su utilización en cervix, así como la mejor manera de combinar este fármaco con la radioterapia. El presente estudio fue designado para identificar la dosis óptima de Carboplatino concomitante con Radioterapia.

Sustancialmente podemos decir que el Carboplatino es una droga útil en el manejo de Quimioterapia-radioterapia en cáncer de cervix localmente avanzado, determinándose una dosis óptima de 400 mg/m² SC, con una toxicidad manejable y un índice de respuestas similar al Platino

CONCLUSIONES:

No queda duda que la terapia combinada de Quimio-radiación concomitante en cérvix (basada en platino), es hoy en día una modalidad estándar.

Una cuestión aún por resolver, es la posibilidad de que nuevos fármacos nos permitan mejorar el pronóstico y disminuir la morbilidad de la modalidad de Quimio-radioterapia.

Los hallazgos de este estudio nos permiten establecer que la dosis optima de Carboplatino concomitante con Radioterapia, es de 400 mg/m² SC . Además dicho esquema parece tener menor toxicidad que el Platino y al menos la misma actividad biológica.

Los resultados arrojados por este ensayo ayudarán a establecer una plataforma para nuevos estudios, que pretenderán definir la forma óptima de Quimio-radioterapia en el cáncer de cérvix.

Anexo 1. Estadificación de acuerdo a la FIGO

La etapa I es el carcinoma estrictamente limitado al cérvix, no se debe tener en cuenta la extensión al cuerpo uterino

Etapa IA: carcinomas invasivos sólo diagnosticados por microscopio. Todas las lesiones de gran magnitud aún con invasión superficial se consideran como cáncer en etapa Ib La invasión se limita a la invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm* y no más de 7 mm de extensión

Etapa IA1. invasión medida del estroma de no más de 3 mm de profundidad y no más de 7 mm de extensión.

Etapa IA2: invasión medida del estroma de más de 3 mm pero no de más de 5 mm de profundidad y no más de 7 mm de extensión.

Etapa IB lesiones clínicas limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas de mayor extensión que la etapa IA.

Etapa IB1 lesiones clínicas de no más de 4 cm de tamaño

Etapa IB2 lesiones clínicas de más de 4 cm de tamaño.

-- Etapa II --

En la etapa II el carcinoma se extiende más allá del cérvix uterino, pero no se ha extendido a la pared pélvica. El carcinoma afecta la vagina, pero no llega al tercio inferior

Etapa IIA: no hay complicación obvia del parametrio, dos tercios de la parte superior de la vagina se encuentran afectados

Etapa IIB complicación obvia del parametrio, pero sin llegar a la pared pélvica lateral.

-- Etapa III --

La etapa III implica que el carcinoma se ha extendido a la pared pélvica. Acorde al examen rectal, no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Se deben incluir todos los casos con hidronefrosis o con insuficiencia renal, a menos que se sepa que se deben a otras causas

Etapa IIIA: sin extensión a la pared pélvica, pero sí al tercio inferior de la vagina

Etapa IIIB extensión a la pared pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal

-- Etapa IV --

La etapa IV implica que el carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis misma o ha afectado clínicamente la mucosa vesical o rectal.

Etapa IVA. Extensión del tumor a órganos adyacentes a la pelvis(vejiga y recto)

Etapa IVB. propagación a órganos distantes

RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria

	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
SKIN	No change over baseline	Follicular faint or dull erythema; epilation dry desquamation decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
MUCOUS MEMBRANE	No change over baseline	Injection, may experience mild pain not requiring analgesic	Patchy mucositis which may produce an inflammatory serosanguinitis discharge/ may experience moderate pain requiring analgesia	Confluent fibrinous mucositis may include severe pain requiring narcotic	Ulceration hemorrhage or necrosis
EYE	No change	Mild conjunctivitis with or without scleral injection increased tearing	Moderate conjunctivitis with or without keratitis requiring steroids &/or antibiotics/ dry eye requiring artificial tears/iritis with photophobia	Severe keratitis with corneal ulceration objective decrease in visual acuity or in visual fields acute glaucoma panophthalmitis	Loss of vision (unilateral or bilateral)
EAR	No change over baseline	Mild external otitis with erythema pruritis secondary to dry desquamation not requiring medication Audiogram unchanged from baseline	Moderate external otitis requiring topical medication/ serious otitis media/ hypoacusis on testing only	Severe external otitis with discharge or focal desquamation symptoms hypacusis if any not drug related	Deafness
SALIVARY GLAND	No change over baseline	Mild mouth dryness slightly thickened saliva may have slightly altered taste such as metallic taste these changes not reflected in	Moderate to complete dryness thick, sticky saliva/ markedly altered taste		Acute salivary gland necrosis

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PHARYNX & ESOPHAGUS	No change over baseline	<p>alteration in baseline behavior such as increased use of liquids with meals</p> <p>Mild dysphagia or odynophagia may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics may require soft diet</p>	<p>Moderate dysphagia or odynophagia/ may require narcotic analgesics/ may require puree or liquid diet</p>	<p>Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss (>15% from pretreatment baseline) requiring N-G feeding tube, I V fluids or parenteral nutrition</p>	<p>Complete obstruction, ulceration, perforation, fistula</p>
LARYNX	No change over baseline	<p>Mild or intermittent hoarseness cough not requiring antitussive erythema of larynx</p>	<p>Persistent hoarseness but able to vocalize/ referred ear pain, sore throat, patchy fibrinous exudate or mild arytenoid edema not requiring narcotic cough requiring antitussive</p>	<p>Whispered speech, throat pain or referred ear pain requiring narcotic cough requiring antitussive</p>	<p>Marked dyspnea, stridor or hemoptysis with tracheostomy or intubation necessary</p>
UPPER G I	No change	<p>Anorexia with >5% weight loss from pretreatment baseline nausea not requiring antiemetics abdominal discomfort not requiring parasympatholytic drugs or analgesics</p>	<p>Anorexia with <=15% weight loss from pretreatment baseline/nausea &/ or vomiting requiring antiemetics abdominal pain requiring analgesics</p>	<p>Weight loss from pretreatment baseline or requiring N-G tube or parenteral support >17% weight loss requiring either parenteral support abdominal pain severe dehydration or hemoptysis or chest pain or tachycardia or hypotension or syncope or confusion or edema</p>	<p>Chronic subacute or acute obstruction perforation GI bleeding requiring transfusion abdominal pain requiring tube decompression or bowel diversion</p>
LOWER G I INCLUDING PELVIS	No change	<p>Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication</p>	<p>Diarrhea requiring parasympatholytic drugs (e.g., Lomotil)/ mucous discharge not</p>	<p>Weight loss from pretreatment baseline or requiring parenteral support or blood discharge necessitating sanitary pads abdominal distention (flat plate)</p>	<p>Acute or subacute obstruction fistula or perforation, GI bleeding requiring transfusion abdominal pain or tenesmus requiring tube</p>

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

		rectal discomfort not requiring analgesics	necessitating sanitary pads/rectal or abdominal pain requiring analgesics	radiograph demonstrates distended bowel loops)	decompression or bowel diversion
LUNG	No change	Mild symptoms of dry cough or dyspnea on exertion	Persistent cough requiring narcotic, antitussive agents/ dyspnea with minimal effort but not at rest	Severe cough unresponsive to narcotic antitussive agent or dyspnea at rest, clinical or radiologic evidence of acute pneumonitis intermittent oxygen or steroids may be required	Severe respiratory insufficiency/ continuous oxygen or assisted ventilation
GENITOURINARY	No change	Frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit dysuria urgency not requiring medication	Frequency of urination or nocturia which is less frequent than every hour Dysuria, urgency, bladder spasm requiring focal anesthetic (e.g., Pyridium)	Frequency with urgency and nocturia hourly or every 2 hours frequently dysuria, pelvic pain or bladder spasm requiring regular, frequent narcotic analgesics hematuria with/without clot passage	Hematuria requiring transfusion acute bladder obstruction not secondary to clot passage ulceration or necrosis
HEART	No change over baseline	Asymptomatic but objective evidence of EKG changes or pericardial abnormalities without evidence of other heart disease	Symptomatic with EKG changes and radiologic findings of congestive heart failure or pericardial disease/ no specific treatment required	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease responding to therapy	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease, arrhythmias not responsive to non-surgical measure
CNS	No change	Fully functional (stable, able to work) with minor neurologic findings no medication needed	Neurologic findings present sufficient to require home care/ nursing assistance may be required/ medications including steroids/anti-seizure agents may be required	Neurologic findings requiring hospitalization for medical management	Serious neurologic impairment which includes paralysis, cortical blindness, etc. per week despite medication hospitalization required
HEMATOLOGIC WBC (X 1000)	>=40	30 - 10	20 - 30	10 - 20	10

PLATELETS (X 1000)	>100	75 - 100	50 - 75	50	25 or spontaneous bleeding
NEUTROPHILS	>=1.9	1.5 - 1.9	1.0 - 1.5	0 - 1.0	=0.5 or sepsis
HEMOGLOBIN (GM %)	>11	11 - 10.5	9.5 - 7.5	7.5 - 5.0	-----
HEMATOCRIT (%)	>=32	28 - 32	25 - 28	Packed cell transfusion required	-----

GUIDELINES The acute morbidity criteria are used to score/grade toxicity from radiation therapy. The criteria are relevant from day 1, the commencement of therapy, through day 90. Thereafter, the EORTC/RTOG Criteria of Late Effects are to be utilized.

The evaluator must attempt to discriminate between disease- and treatment-related signs and symptoms. An accurate baseline evaluation prior to commencement of therapy is necessary. All toxicities Grade 3, 4 or 5* must be verified by the Principal Investigator. ANY TOXICITY WHICH CAUSED DEATH IS GRADED 5.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 1.

Características clínicas de pacientes

▪ Número	24	
▪ Edad Promedio (años)	47.8	(27-69)
▪ Histología		
Escamoso	22	(91.6%)
Adenocarcinoma	1	(4.16%)
Adenoescamoso	1	(4.16%)
▪ Infiltración parametrial		
Unilateral	18	(75%)
Bilateral	6	(25%)
▪ Hemoglobina	12.4	(7.0-15.6)
▪ Karnofsky		
90	20	(83.3%)
80	4	(16.6%)

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA.

Cuadro 2 .

Tratamiento de Quimio-Radioterapia

Pacientes	Quimio-radiación
Número	24
Tratamiento completo	14
Número de ciclos (mediana)	6
6	58.3%
5	33.3%
4	8.3%
Dosis Punto A	8568 (7528-9162) *
Dosis Punto B	6292 (5828-7467) *
Tiempo de Tratamiento (días)	41.7 (33-70)

* 2 pacientes no se aplicaron Braquiterapia

Tabla 3 .

Toxicidad limitante de dosis

Niveles de dosis	300mg		350mg		400mg		450mg	
	3	4	3	4	3	4	3	4
Grados RTOG	3	4	3	4	3	4	3	4
Piel	0	0	0	0	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	0
Gastroint-sup	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastroint-inf	0	0	1 (16.6%)	0	1 (16.6%)	0	0	0
Genito-urinario	0	0	0	0	0	0	0	0
Leucocitos	0	1 (16.6%)	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	0	3 (50%)	0
Neutrofilos	0	1 (16.5%)	1 (16.6%)	0	0	0	1 (16.6%)	0
Hemoglobina	0	0	0	0	0	0	0	0
Plaquetas	0	0	0	0	0	0	0	0
Neurosensorial	0	0	0	0	0	0	0	0

Cuadro 4 .

Evaluación de respuesta

Evaluación	No. Pacientes	Porcentaje
Respuesta clínica completa	18	75
Persistencia	4	16.6
Progresión	2	8.3

Cuadro 5.

Relación de Dosis entre mg /m² SC y Área Bajo la Curva

Dosis mg m²/SC	ABC (Promedio)	Rango
300	4.9	4.06-5.87
350	5.1	4.12-6.3
400	5.8	4.58-7.6
450	5.3	4.9-6.02

REFERENCIAS:

Allan Hildesheim PhD, Olympia Hadjimichael MPH, Peter E. Schwartz MD et al. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Am J Obstet gynecol* , March 1999.

Babb RR. Radiation proctitis: A review: *Am J Gastroenterol* 91:1309-1311, 1996.

Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, et al. Modified type IV-V radical hysterectomy with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in the treatment of patients with stage III cervical carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 2359-2365.

Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;76:63-6

Cardenas J, Olguin A, Figueroa F, Becerra F, Huizar RM. Randomized neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma Stage IIB. PEC+RT versus RT. *Procc ASCO* 1991; 10: 620.

C. Meg McLachlin MD. Human papillomavirus in cervical neoplasia. *Clinics in laboratory medicine* Vol. 20 , No. 2, June 2000.

Csoka K, Liliemark J, Larsson R et al. Evaluation of the cytotoxic activity of gemcitabine in primary cultures of tumor cells from patients with hematologic or solid tumours. *Semin Oncol* 1995; suppl 11: 47-53

Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES, et al. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (RH-PLND): A randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 3-10.

De Vita . *Cancer, principles and practice of Oncology*, 2001.

Dueñas-Gonzalez A, Gonzalez EA, Lopez-Graniel C, Reyes M, Mota A, Muñoz D, Solorza G, Hinojosa LM, Guadarrama R, Florentino R, Mohar A, Meléndez ZJ, Maldonado V, De la Garza J. A phase II study of gemcitabine and cisplatin combination as induction chemotherapy for untreated locally advanced cervical carcinoma. En prensa. *Ann Oncol*

Dueñas-González A, Hinojosa-García, Meléndez-Zagla J, et al Weekly cisplatin and low-dose gemcitabine combination for advanced and recurrent cervical carcinoma. In press. *Am J Clin Oncol*

Frías Mendivil M. Cáncer cérvico uterino en el Instituto Nacional de Cancerología. Indicador epidemiológico. *Rev. Inst. Nacional de Cancerología*. 1999;

Fukuoka M, Noda K, Hasegawa K, Nakajima H, Furuse K, Hirabayashi K, et al. An early phase II study of gemcitabine hydrochloride (LY 188011). Gemcitabine Cooperative Study Group for Early Phase II. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23:1813-1824.

Fuller AFJr, Elliot NT, Kosloff C, Hoskins WS, Lewis JLJr. Determinants increased risk of recurrence in patients undergoing radical surgery for stage Ib and IIa carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 33: 34-39.

Gillian M. Thomas MD. Improved treatment for cervical cancer- concurrent chemotherapy and radiotherapy. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 340: 1198-1200, april 1999.

Gillian M. Thomas . Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: The new standar of care. *Seminars in radiation oncology*, vol. 10, No. 1 (january),2000:pp 44-50

Giuseppe Sasso, Hugo Raúl Marsiglia, Alfredo Polo et al. Un nuevo tratamiento “Gold standard” para el cáncer de cuello de útero: Quimioterapia concurrente basada en cisplatino, en mujeres que requieren terapia radiante. *Revista latinoamericana de la european School of Oncology*, Vol. IX, No. 1 , febrero 2001.

Godhalş L, Bezwoda WR. A phase II study of gemcitabine in advanced cervix carcinoma: final data. *Procc ASCO* 1996; 15: A754.

Haskell. *Cancer Treatment*, 2001

Himmelman A, Holmberg E, Jansson I, Oden A, Skogsberg K. The effect of postoperative external radiotherapy on cervical carcinoma stage IB and IIA. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 73-84.

Hinojosa GL, Dueñas Gonzalez A. Papel de la quimioterapia en el tratamiento del carcinoma cervicouterino. *Revista Instituto nacional de cancerología*. 2000; 46(1):47-57

Hoskins . *Principles and practice of Gynecologic Oncology*, 2000.

Holland. *Cancer Medicine*, 2000.

Hui YF, Reitz J. Gemcitabine: A cytidine analogue active against solid tumours. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 162-170.

Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al: A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecology Oncology Group. *New Engl J Med* 1999; 340:1154-1161.

Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched-control study. *Gynecol Oncol* 1989; 34:258-62.

Lahousen M, Haas J, Pickel H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective multicenter trial. *Gynecol Oncol* 1999;75:196-201.

M. Lehman and G. Thomas. Is concurrent chemotherapy and radiotherapy the new standard of care for locally advanced cervical cancer. *Int. J gynecol Cancer* 2001, 11, 87-99

Mavroudis D, Kourousis C, Kakolyris S, et al. Phase I study of the gemcitabine/oxaliplatin combination in patients with advanced solid tumors: a preliminary report. *Semin Oncol* 2000;27(1 Suppl 2):25-30

Mavroudis D, Kourousis C, Kakolyris S, et al. Comparison of the antitumor activity of gemcitabine and ara-C in a panel of human breast, colon, lung and pancreatic xenografts models. *Invest New Drugs* 1996; 14: 243-247.

Michael Hockel MD, Evmarie Baubmann MD, Margarete Mitze et al. Are pelvic side-wall recurrences of cervical cancer biologically different from central relapses ? *Cancer* July 15, 1994, vol. 74, No 2

Miller AB Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981,47:207-214.

Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *New Engl J Med* 1999; 340:1137-1143.

Patricia J. Eifel MD. Is there a role for neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix? EDUCATIONAL BOOK, American society of clinical oncology, 1999.

Patricia J. Eifel MD and Peter G. Rose MD. Chemotherapy and radiation Therapy for cervical cancer. 2000 educational book, American Society of Clinical Oncology.

Peter G. Rose, MD and Panos T. Lappas. Analysis of the cost effectiveness of concurrent cisplatin-based chemoradiation in cervical cancer: implications from five randomized trials. *Gynecologic Oncology* 78, 3-6 (2000)

Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W Jr, Alberts DS: Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Procc Soc Gynecol Oncol* 1999; 28.

Petterson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm, 1991: 20.

Pierluigi Benedetti, Stefano Greggi, Alessandro Colombo et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery versus Exclusive Radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *Journal of Clinical Oncology*, vol 20, No. 1, 2002

Piver M, Chung W. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 507.

Rachelle Lanciano. Optimizing Radiation Parameters for Cervical Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol. 10, No. 1 (January) 2000: pp 36-43

Ronald S. Go and Alex A. Adjei. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 17, No. 1 (January), 1999 pp 409-422

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al: Concurrent cisplatin-based chemoradiation improves progression-free survival in advanced cervical cancer: results of a randomized Gynecologic Oncology Group study. *New Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153.

Sardi J, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, Snaidas L, Vighi S, Gomez Rueda N, di Paola G. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: The final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67:61-69.

Sardi J, Giaroli A, Sananes C. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB squamous carcinoma of the cervix uteri: An unexpected therapeutic management. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6:85-93.

Simon R. Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II trials. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1375-1381.

Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araujo CM, Pinto LH, Silveira TR. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiotherapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9: 970-977.

Stephen A. Cannistra, MD and Jonathan M Niloff, MD. Review article, cancer of the uterine cervix. *The new England journal of medicine*, Vol. 334, No. 16, 1996.

Tattersall MNH, Lorvidhaya V, Vootipruks et al. A randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:444-451.

Tattersall MHN, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 176-81.

Thomas H, McCormack M, Singer J, et al. Phase IB study of gemcitabine and concurrent radiotherapy in advanced carcinoma of the cervix. Proc Am Soc Clin Oncol 17:A1449, 1998.

Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E. Patterns of cancer in five continents. Lyons: International Agency for Research on Cancer, 1990.

Wingo P.A., Tong T., Bolden S. Cancer Statistics, 1995. CA 45:8.

Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al: A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1999; 17: 1339-1348.

Wolfgang M.J. schoell,MD, Mike F. Janicek MD and Ramin Mirhashemi MD. Epidemiology and Biology of cervical Cancer. Seminars in surgical Oncology 1999; 16:203-211