

Tratamento do Câncer do Colo do Útero Estádio III com Adriamicina, Bleomicina e Cisplatinum (ABC) Neo-adjuvante, Histerectomia Radical Modificada e ABC Adjuvante

JOSÉ CARLOS DO VALLE^{1,4}, CELSO WERNECK RIBEIRO², MAGDA CORTEZ REZENDE², EURIDICE FIGUEIREDO³, CLÁUDIO CHU³

Hospital de Oncologia do INAMPS – Rio de Janeiro, RJ

Resumo

Quarenta e oito pacientes com carcinoma do colo do útero estágio III A e B foram tratadas com a associação de adriamicina (ADR), bleomicina (BLEO) e cisplatinum (CDDP), três a cinco ciclos neo-adjuvante, seguidos de histerectomia radical modificada e seis ciclos de ABC adjuvante. Quarenta doentes foram consideradas avaliáveis. Os primeiros 17 casos receberam ADR 50mg/m², BLEO 10mg/d x 5 e CDDP 100mg/m² administrados no dia 1 e repetidos de 21/21 dias (ABC DA). A toxicidade neste grupo foi considerada inaceitável, com dois óbitos, sendo reduzidas as doses de CDDP e BLEO, respectivamente, 50mg/m² e 6mg/d x 5 (ABC DB) nas 23 seguintes. Das 17 tratadas com o ABC DA, 12 (70%) foram elegíveis para a cirurgia e o exame da peça revelou resposta completa (RC) em dois (11%) e resposta parcial (RP) em 10 (59%). Das 23 tratadas com ABC DB, 16 (69%) foram operadas com RC confirmada em três (13%) e RP em 13 (56%). Após 38 meses, no grupo ABC DA, duas (12%) estão sem evidência de doença, quatro (23%) estão vivas com recorrência, sete (41%) morreram pela neoplasia, duas (12%) morreram por toxicidade (cardíaca e pulmonar), uma (5%) morreu de causa desconhecida e uma (5%) foi perdida do seguimento. No grupo ABC DB, em 36 meses, nove (39%) estão sem evidência de doença, sete (30%) estão vivas com recorrência, cinco (22%) morreram pela neoplasia e duas (9%) foram perdidas do seguimento. A sobrevida média estimada pelo método de Kaplan-Meier do grupo ABC DA é de 29% e do controle histórico de 102 pacientes tratadas pela radioterapia no mesmo período é de 52% ($p < 0,01$) e no ABC DB 63% ($p < 0,70$ N.S.). Os resultados do grupo ABC DB, em 36 meses, analisados nas tabelas de vida e comparados com os controles demonstram resultados similares, porém, com melhor qualidade de sobrevida para as tratadas pelo ABC DB. O ABC DA por sua toxicidade não é recomendado. Das 28 que se submeteram à histerectomia radical modificada, 24 completaram pelo menos três ciclos adjuvantes do ABC e decorridos 38 meses, 20 das operadas estão vivas (71%) comparado com 52% do grupo da RT ($p = 0,004$). O presente programa parece ser uma melhor alternativa de tratamento do câncer do colo do útero E III, necessitando, contudo, maior observação.

Há aproximadamente 35 anos não se tem verificado modificação significativa no tratamento do câncer do colo uterino. A cirurgia e a radioterapia disputam sua eleição nos estádios iniciais I e II e, de acordo com cada escola ou instituição, esta ou aquela terapêutica é preferida. No estágio III, entretanto, há unanimidade dos diferentes centros quanto à indicação da radioterapia, diferindo, todavia, apenas em aspectos técnicos (Co 60, betatron, cathetron). Bons resultados têm sido relatados no estágio III em cinco anos por algumas institui-

ções com diferentes modalidades de radioterapia como as do Instituto de Câncer da Academia de Ciências de Pekim com 63% de sobrevida^{1, 2}, M.D. Anderson com 62%³ e Johns com 54%⁴. Entretanto isso se constitui em exceção, não sendo regra geral. A sobrevida em cinco anos no estágio III, segundo a grande maioria dos serviços, tem oscilado entre 25 a 40% e as complicações da radioterapia variam em 10 a 15%, nos melhores centros^{5, 6, 7}. A sobrevida no Hospital de Oncologia do INAMPS com o tratamento de 102 ca-

¹ Professor Titular de Clínica Médica e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da SESNI. ² Médico do Instituto Nacional de Câncer. ³ Médico do Hospital de Oncologia do INAMPS. Trabalho premiado pela Academia Nacional de Medicina, prêmio Costa Júnior (1987). Endereço para correspondência: ⁴ Praça Cruz Vermelha, 23. Rio de Janeiro, RJ. CEP 20230.

sos de estágio III empregando a radioterapia exclusiva foi de 54% em dois anos, 44% em três anos e 41% em cinco anos⁸.

O câncer do colo do útero é o primeiro tumor maligno em incidência na mulher brasileira, representando 23,7% das neoplasias que incidem no sexo feminino⁹. A maioria dos casos se apresenta para o primeiro tratamento como estágio III e tradicionalmente são irradiadas. O número de complicações nos 102 casos tratados no serviço foi de 15 (14%). Essas complicações foram em 8,5% leves — cistites (1,8%) e retites (6,7%) — e graves (5,5%) — estenose actínica de ureter (3,7%), fístula vésico-vaginal (0,9%) e insuficiência renal obstrutiva por estenose bilateral (0,9%). A evolução da doença pós-radioterapia leva, com frequência, à ureterostomia cutânea, colostomia e à dor intensa, de difícil tratamento, resultante da invasão dos plexos nervosos. A palição, nesses casos, é precária¹⁰.

Em média 33% dessas doentes têm metástases em linfonodos paraórticos¹¹ — fora, portanto, dos campos da radioterapia — e cerca de 20% apresentam metástases a distância¹². A extensão da doença levou ao reconhecimento por inúmeros radioterapeutas da necessidade de tratamento adjuvante nessas circunstâncias¹³.

O presente estudo é fundamentado no caráter sistêmico da doença. A quimioterapia neo-adjuvante tem a finalidade de reduzir o volume do tumor, atuar nas micrometástases e testar a sensibilidade do tumor às drogas utilizadas para uso criterioso no tratamento adjuvante. Os citostáticos escolhidos foram adriamicina, bleomicina e cisplatino e tiveram como base estudos prévios fases II e III quando, isoladamente, comprovaram atividade de 20 a 25%, em doentes com câncer avançado do colo do útero, em sua maioria já tratados pela cirurgia, radioterapia ou a associação das duas^{14, 15, 16, 17, 18}. Por outro lado, inúmeros trabalhos têm demonstrado a efetividade da adriamicina, bleomicina ou cisplatino em associação com outras drogas, no tratamento do câncer do colo do útero avançado^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27}. A toxicidade do ABC não parece ser sinérgica, visto que a adriamicina tem toxicidade principalmente hematopoiética, gastrointestinal e cardíaca; a bleomicina, cutânea e pulmonar, e o cisplatino, gastrointestinal, renal e neural. O sinergismo entre a associação adriamicina-cisplatino já foi demonstrado em outros tipos de tumores^{28, 29}.

Estudo multicêntrico foi conduzido pelo ECOG no qual o cisplatino foi empregado de modo randômico em três esquemas: 50mg/m², 100mg/m² e 20mg/m² cada cinco dias, endovenosos, repetidos com intervalo de três semanas. As médias das respostas objetivas foram, respectivamente, 23%, 27% e 24%, sem diferença estatística significativa e, em cada grupo, alocados 122, 138 e 121 pacientes, concluindo-se pela igualdade dos três programas³⁰.

A cirurgia proposta no presente estudo — histerectomia radical modificada — tem o objetivo de remover o útero e parte das estruturas invadidas e, dessa forma, além de citorrredutora propiciará benefício significativo mesmo com a evolução da doença, evitando-se as fístulas para a vagina, reto ou bexiga, a obstrução dos ureteres com acentuada atenuação das algias.

Material e métodos

Foram incluídas 48 pacientes com carcinoma do colo do útero estágio III, sem qualquer modalidade prévia de tratamento (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia), com confirmação histopatológica da lesão e estadiadas através do exame físico e ginecológico minuciosos com fotografia da lesão, RX de tórax, pielografia excretora, cistoscopia, reto-sigmoidoscopia, e exames de sangue: hemograma completo, contagem de plaquetas, VHS, ácido úrico, uréia, creatinina, proteínas totais e frações, sódio, potássio, cloro, fosfatase alcalina, TGO, TGP, exame parcial da urina e ECG. Exames como cintilografia óssea, ultra-sonografia pélvica, radiografia óssea e TC abdominal eram realizados quando necessários. Somente foram selecionadas doentes que não apresentassem intercorrências clínicas relevantes, tais como, diabetes melitus, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial moderada ou acentuada, insuficiência renal por lesão parenquimatosa, insuficiência coronariana, doença pulmonar com restrição moderada ou acentuada, doença mental ou insuficiência hepática. Foi utilizado o sistema do ECOG para determinação da capacidade funcional e, apenas as de PS 0 a 2 foram passíveis de elegibilidade. A idade limite de inclusão foi de 65 anos, variando de 26 a 62, com média de 46 anos. O número de doentes PS 0 foi de 5, PS 1 = 33 e PS 2 = 10. Quarenta e três pertenciam ao estágio IIIB e cinco ao IIIA. Quanto ao grau de diferenciação histológica do tumor, 35 apresentavam-se com moderada diferenciação, oito com pouca e três com boa diferenciação sendo dois casos de adenocarcinoma.

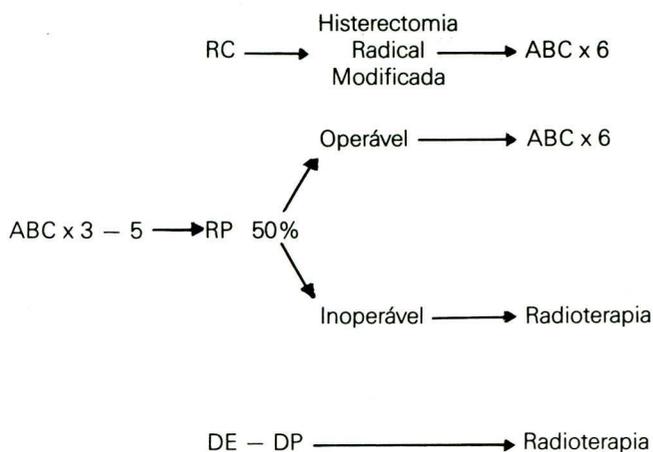
As pacientes receberam a quimioterapia em regime de internação hospitalar. Cerca de 2.000ml de soro fisiológico foram infundidos com 20 mEq de SO₄Mg, 35 mEq de ClK, diluindo 100mg/m² de cisplatino, e, ao término, 50ml de manitol a 20% em gotejamento rápido seguidos de 1.500ml de soro glicosado a 5%. A dieta líquida neste dia foi amplamente estimulada. A adriamicina 50mg/m² era administrada no tubo do soro lentamente e a bleomicina 10 unidades intramusculares do dia 1 ao 5. Vinte doentes receberam este esquema de drogas e 28 subsequentes receberam doses menores de cisplatino (50mEq/m²) e bleomicina (seis unidades por dia). O primeiro programa denominamos de ABC DA (dose alta) e o segundo ABC DB (dose baixa).

Para o controle das náuseas e vômitos utilizou-se de-

xametasona 10mg e metoclopramida 1mg/kg EV, 30 minutos antes da quimioterapia, repetidos após quatro e oito horas. Os ciclos eram administrados a cada 21 dias após o dia 1. Três a cinco ciclos foram empregados como quimioterapia neo-adjuvante seguidos de cirurgia, em média, 30 dias do término da bleomicina. A quimioterapia adjuvante era iniciada cerca de quatro semanas após a cirurgia, utilizando-se a mesma combinação de drogas por seis ciclos.

Para a realização da cirurgia era sempre considerada a avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante e quando havia regressão menor que 50%, doença estável ou doença em progressão indicava-se a radioterapia (Quadro 1).

Quadro 1 — Plano de tratamento



Fundamentos anatômicos

O ligamento cardinal ou de Mackenrodt está formado pelos vasos sanguíneos viscerais e suas bainhas que se dirigem para baixo e para dentro formando um ângulo de 30 graus com o diâmetro transversal da pélvis. Sendo de origem vascular, o ligamento varia de espessura no sentido ântero-posterior e se prolonga ao interior dos órgãos pélvicos em todos os pontos em que penetram artérias e saem veias. As ramificações da artéria hipogástrica estão nele contidas. Quando seccionado ao nível da parede pélvica, o coto assume a forma triangular na fásia pélvico parietal. O vértice do triângulo corresponde à origem do primeiro ramo hipogástrico anterior; o lado posterior é o limite ventral do espaço para-retal e estende-se desde o vértice da espinha ciática correspondendo ao curso da artéria pudenda interna e glútea inferior; a base está situada no assoalho pélvico ou imediatamente por cima do mesmo, seguindo a direção anterior na distância de 3 a 5cm correspondendo ao trajeto da artéria vaginal; a hipotenusa é o limite posterior do espaço paravesical.

Conceito de radicalidade

A denominação de histerectomia radical abrange variedade de operações. A radicalidade significa a extensão da ressecção para fora da cérvix, devendo, para isto, ser considerados alguns fatores de gradação: a distância da parede pélvica em que o paramétrio é seccionado; o comprimento da vagina ressecada em seu terço superior e a amplitude da mobilização do ureter com conseqüente sacrifício da vascularização. A variação da radicalidade no tratamento dos tumores da cérvix permite a individualização do tratamento em face da dificuldade de avaliar a extensão da doença residual após a quimioterapia neo-adjuvante, ao mesmo tempo que procura minimizar as complicações dos procedimentos mais radicais, compatibilizando-os, assim, às condições anatômicas da pélvis alterada negativamente pelo tumor e positivamente pelas drogas citostáticas.

A existência de vascularização de maior calibre no paramétrio pode acarretar hemorragias importantes no momento da secção cirúrgica. As alterações vasculares são observadas nas variações anatômicas e na invasão neoplásica. A perfusão de quimioterápicos acarreta, na maioria das vezes, maior friabilidade dos tecidos, notadamente dos paramétrios. Os fatores mencionados, isolados ou conjugados, criam dificuldades técnicas intra-operatórias. Estas dificuldades são minimizadas pela ressecção mesial do ligamento parametrial, criando um coto de vascularização suficiente para permitir a concentração terapêutica dos agentes citostáticos.

Objetivos da cirurgia

A cirurgia escolhida — histerectomia radical modificada — tem como objetivos:

1. inventariar a cavidade abdominal e reavaliar o estadiamento clínico;
2. remover o útero e parte das estruturas adjacentes para evitar necroses, infecções e hemorragias;
3. promover a citorredução;
4. liberar o ureter para reduzir as possibilidades de compressão e obstrução urinária;
5. remover parte do paramétrio;
6. evitar as complicações tardias da radioterapia;
7. realizar a linfadenectomia pélvica seletiva, diminuindo ou interrompendo a principal via de disseminação tumoral, evitando a formação de adenomegalias volumosas potencialmente capazes de compressões pélvicas ou abdominais importantes.

Tipos de cirurgia

A operação padrão proposta é a histerectomia radical modificada. A finalidade da operação é a completa excisão do útero, ligamentos útero-sacros, metade

mesial do paramétrio, linfonodos pélvicos e terço superior da vagina.

Seqüência operatória

a) incisão abdominal longitudinal em extensão que permita o inventário completo da pelve e cavidade abdominal;

b) abertura do peritônio pélvico posterior e ressecção romba dos espaços paravesical e para-retal, para permitir avaliação do grau da invasão parametrial;

c) palpação da base da bexiga e do reto para determinar a extensão da disseminação para diante e para trás do colo uterino, com finalidade de avaliar o volume da lesão primitiva e o grau de infiltração do terço superior da parede vaginal;

d) inspeção dos linfonodos tributários seguida de linfadenectomia seletiva quando presente adenomegalia a partir do primeiro linfonodo paraórtico no sentido crânio-caudal;

e) divisão do fundo de saco e peritônio posterior como tempo prévio da secção e ligadura dos ligamentos útero-sacos e pilar superior do reto em suas inserções, liberando, posteriormente, o útero e a vagina (Figura 1);

f) dissecação da bexiga separando-a do terço superior da vagina, prosseguindo-se a dissecação no sentido da junção uretero-vesical, até que o ureter seja identificado no seu segmento terminal;

g) pinçamento, secção e ligadura dos tecidos que constituem o túnel paracervical, liberando o ureter com preservação dos vasos sanguíneos nutridores, ramos das artérias uterina e vesical superior (Figura 2);



Figura 1 — Fundo de saco e peritônio posterior aberto com exposição dos ligamentos útero-sacos e pilares posteriores do reto.

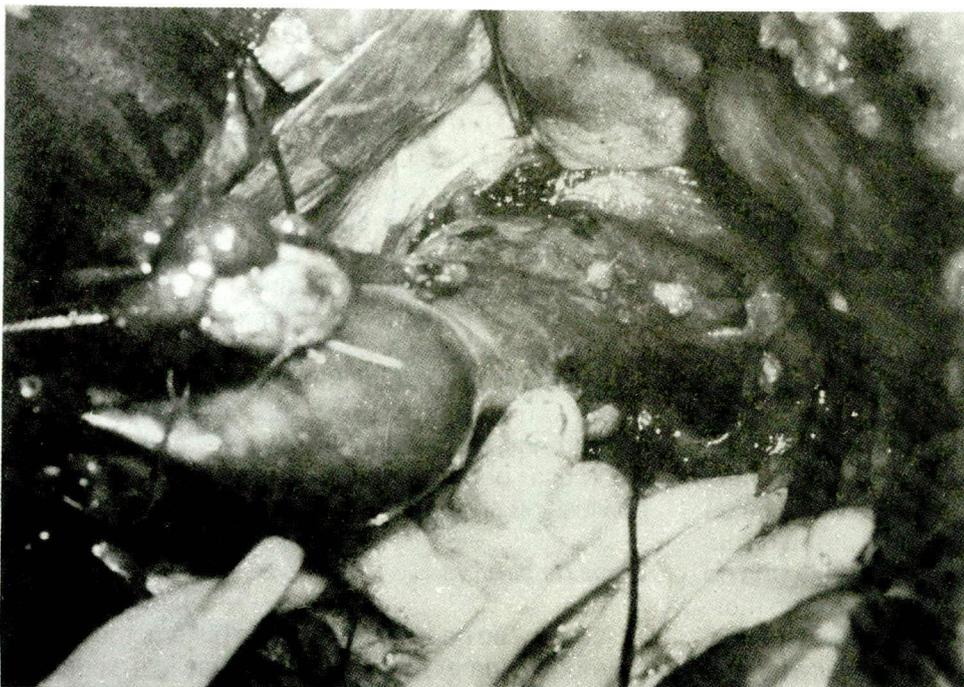


Figura 2 — Artéria uterina reparada e visualização dos espaços paravesical, para-retal e ligamento de Mackenrodt. O ureter direito se acha isolado com fita de borracha.



Figura 3 — Coto mesial do paramétrio pinçado observando-se o ureter e os espaços paravesical e para-retal.

h) tração do ureter para cima e para fora, expondo os espaços para-retal e paravesical previamente dissecados;

i) visualização, pinçamento e ligadura dos paramétrios no seu terço médio (Figura 3);

j) pinçamento, secção e ligadura dos tecidos paravaginais (Figura 4, flechas longas);

k) secção da vagina no limite dos terços médio e superior com retirada da peça cirúrgica (Figura 5);

l) extensão da ressecção (Figura 4, flechas curtas);

Observação. Na impossibilidade da execução da operação padrão, por razões técnicas, indica-se a histerectomia extrafascial, que consiste, basicamente, na remoção do útero, tecidos paracervicais e terço superior da vagina em um plano por fora da fáscia pubovesical (Figura 6), associada à linfadenectomia seletiva das ca-

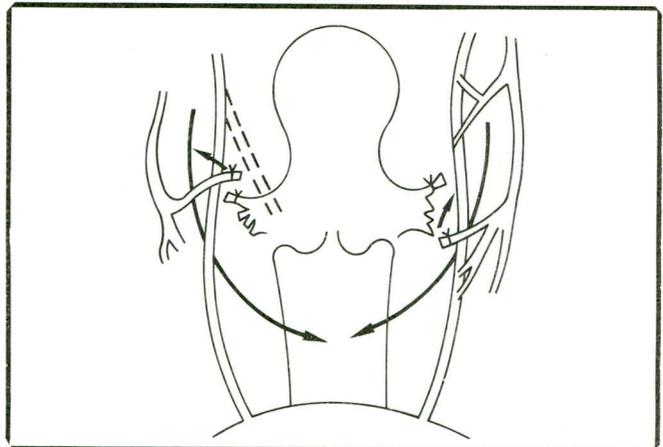


Figura 4 — Diagrama demonstrando o pinçamento, secção e ligadura dos tecidos paravaginais (flechas longas). Extensão da ressecção (flechas curtas).

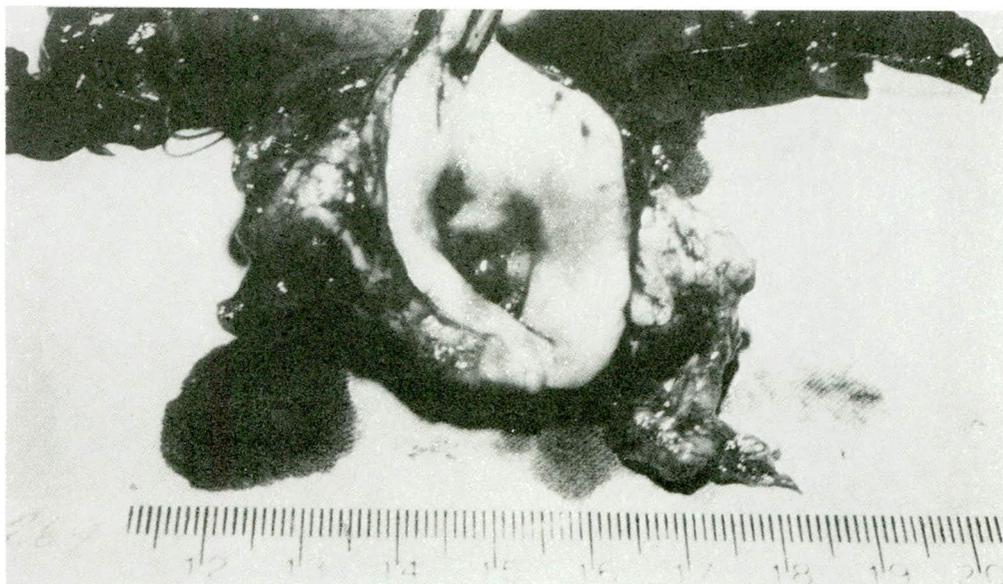


Figura 5 — Peça cirúrgica mostrando a extensão da ressecção vaginal e os cotos parametrais.

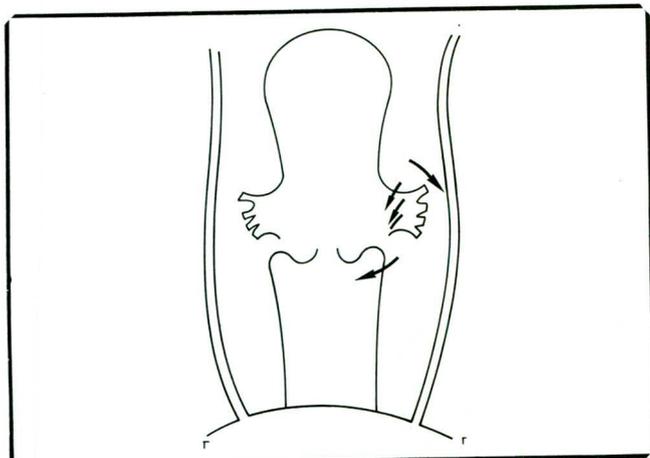


Figura 6 — Diagrama demonstrando o nível da ressecção na histerectomia extrafascial.

deias tributárias e biópsia do paramétrio que deverá ser marcado com clips de prata para posterior radioterapia, quando a paciente for excluída do protocolo.

Análises estatísticas

O tempo de duração das respostas e, principalmente, a sobrevida foram os principais parâmetros avaliados. Em ambos os casos a duração do intervalo livre de doença (ILD) e sobrevida (SV) foram computadas do início do ABC neo-adjuvante, em unidade de meses. Os dados da SV foram lançados em tabelas de vida, construídas pelo método atuarial de Kaplan-Meier, destinado às estimativas não paramétricas de observações incompletas, progressivamente censuradas³⁴. As tabelas de vida obtidas de acordo com os diferentes parâmetros de avaliação e relação foram comparadas utilizando-se o teste de Wilcoxon-Gehan³⁵. O teste do qui-quadrado (X^2) foi usado para comparação das proporções. O con-

fronto dos resultados das curvas ou proporções com valor $p < 0,05$ indica, em todos os casos, diferença estatística significativa.

Resultados

Foram incluídas 48 pacientes, das quais 40 consideradas avaliáveis e oito não avaliáveis, sendo sete por recusa do prosseguimento e uma por violação do protocolo. Considerou-se como critério mínimo de avaliação do programa a realização de, pelo menos, três ciclos da quimioterapia neo-adjuvante. Das 17 primeiras que receberam o esquema ABC DA como tratamento neo-adjuvante, cinco (29%) conseguiram RC, 10 (59%) alcançaram RP, perfazendo 88% de respostas objetivas, e duas doentes não responderam (DP = 12%). Devido à toxicidade demonstrada no programa inicial responsável por dois óbitos (uma cardíaca e uma pulmonar) e uma morte súbita não esclarecida na residência durante o tratamento adjuvante, foram modificadas as doses, com redução do cisplatino de 100 para 50mg/m² e da bleomicina de 10 para seis unidades por dia, durante cinco dias. Neste programa (ABC DB) foram tratadas 23 pacientes e três conseguiram RC (13%), 15 RP (66%), quatro DE (17%) e uma DP (4%). A soma de RC e RP totalizou 79%, que comparada com 88% do ABC DA não resultou em diferença estatística significativa ($p < 0,70$). As Figuras 7, 8, 9 e 10 são exemplos de RP e RC documentadas por colpofotografia.

O tempo médio entre o término do ABC neo-adjuvante e a realização da cirurgia foi de 44 dias. Das 40 avaliáveis, nove não foram operadas por doença estacionária (DE) ou doença em progressão (DP), duas recusaram a cirurgia e uma apresentou toxicidade renal que contra-indicou a cirurgia. Vinte e oito doentes submeteram-se a histerectomia radical modificada e os

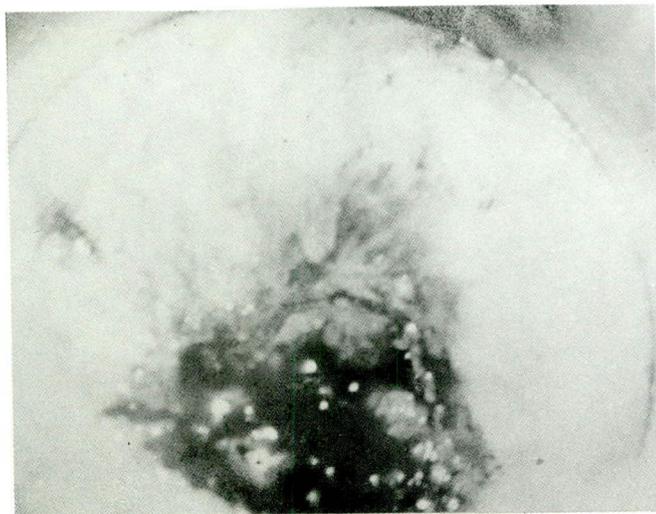
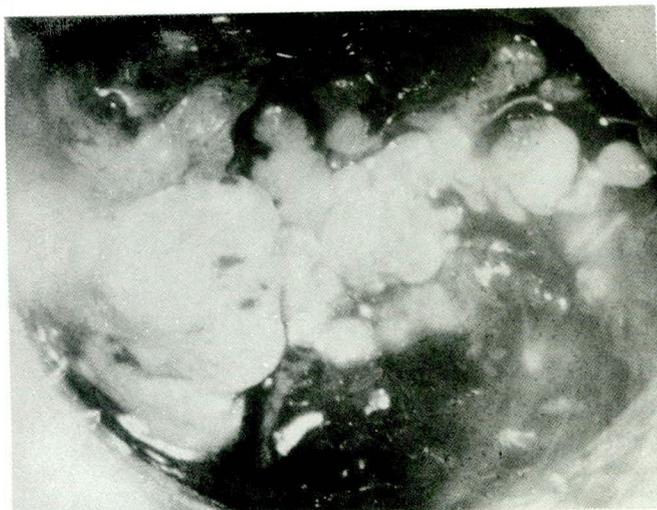


Figura 7 — A) Aspecto colpofotográfico de lesão vegetante de carcinoma do colo do útero estágio III B. B) Resposta maior do que 50% após três ciclos de ABC neo-adjuvante.

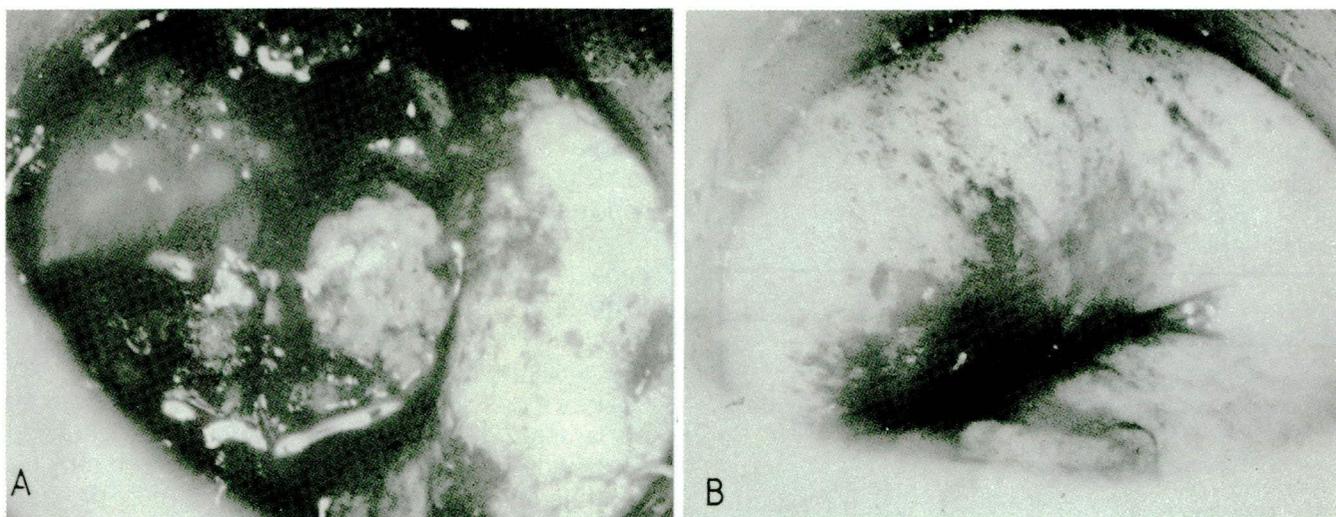


Figura 8 – A) Demonstra lesão avançada do colo uterino e em B) há regressão importante após três ciclos de ABC neo-adjuvante.

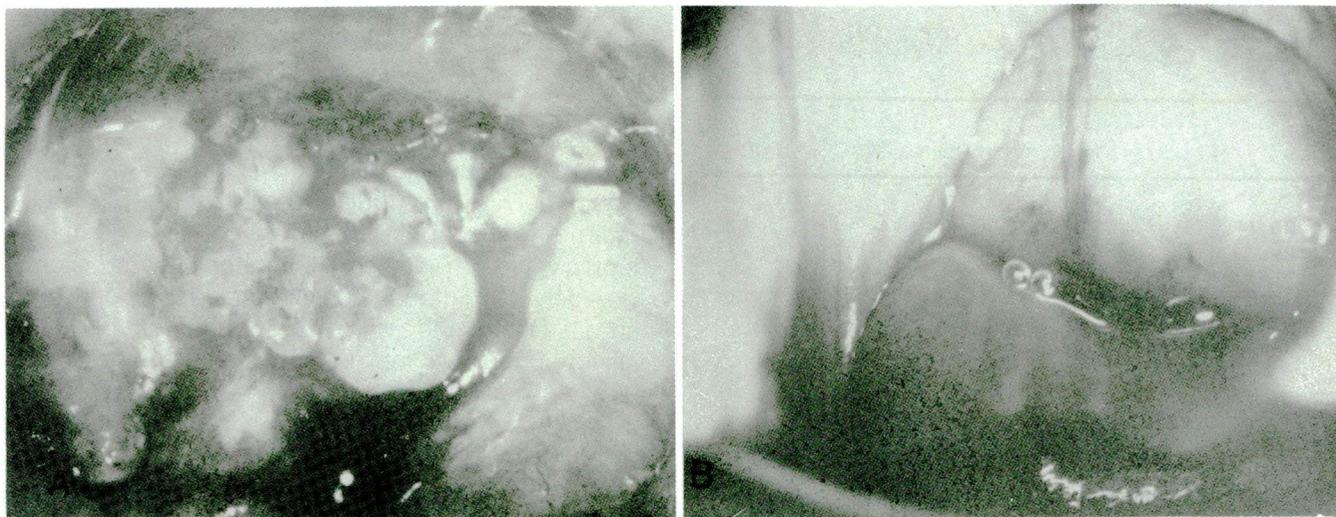


Figura 9 – A) Neoplasia vegetante e sangrante do colo uterino. B) Após tratamento neo-adjuvante com cinco ciclos de ABC observa-se a total normalização (resposta completa).

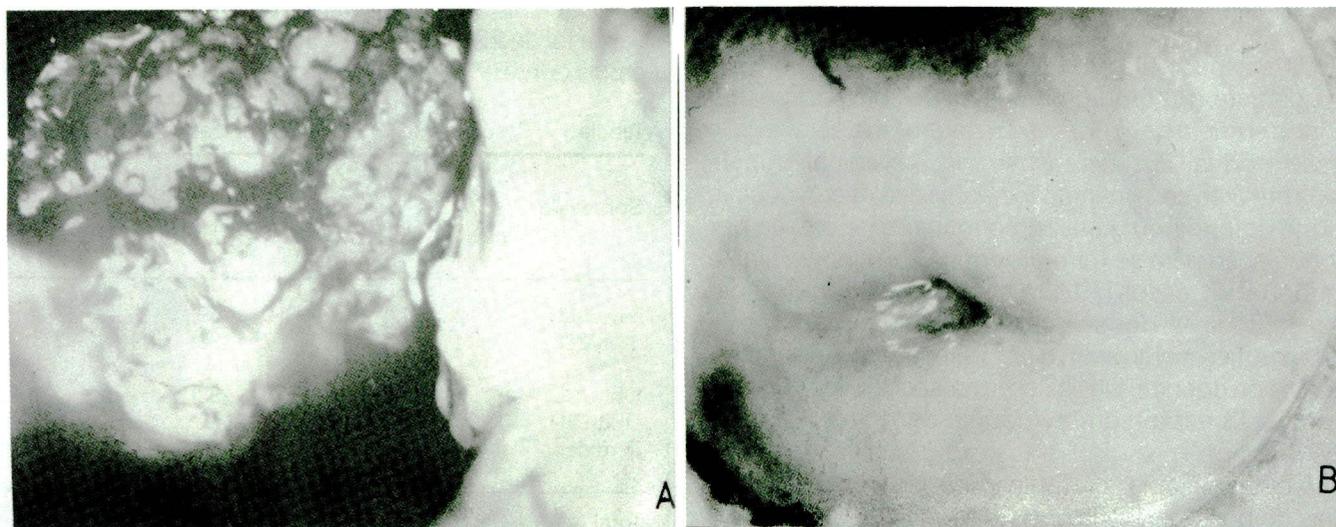


Figura 10 – A) Carcinoma do colo do útero invadindo terço superior da vagina. B) Completo desaparecimento da lesão após três ciclos de ABC neo-adjuvante.

achados cirúrgicos estão descritos na Tabela 1. Dessas 28 pacientes, 12 pertenciam ao grupo ABC DA e 16 ao DB. Em cinco casos (20%) ficou constatada RC com o exame histopatológico da peça operatória, dos quais três do grupo DB e duas do DA e em 23 (80%) havia doença residual, 10 do DA e 13 do DB (Tabela 2).

Tabela 1 — Histerectomia radical modificada (N = 28)

Peça operatória	Nº achados	%
Sem doença residual	5	18
Com doença residual	23	82
Útero	16	57
Útero e vagina	5	18
Útero e paramétrio	1	3,5
Útero, trompa e anexo	1	3,5
Margens cirúrgicas comprometidas	6	21
Margens cirúrgicas livres	22	79

Tabela 2 — Respostas clínica e histológica ao ABC DA e DB

Tipo de resposta	DA		DB		RC + RP		P
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
Clinica							
RC	5	(29)	3	(13)			< 0,70
RP	10	(59)	88	(66)	79		
DE	—		4	(17)			
DP	2	(12)	1	(4)			
Histopatologia							
RC	2	(11)	3	(13)			< 0,80
RP	10	(59)	70	(56)	69		

Os achados cirúrgicos constituíram-se, de modo preponderante, de comprometimento do colo e corpo uterinos e somente em um caso o paramétrio estava com lesão residual. Em seis casos a secção vaginal foi realizada em área com infiltração neoplásica microscópica, o que determinou a utilização rotineira de exame por congelação para se ter margem de segurança. Deste modo, em 22 casos (79%) a ressecção vaginal foi adequada. Todavia, dos seis casos com margens comprometidas, três recidivaram e três permaneceram sem evidência de doença. Das 23 com ressecção vaginal adequada, 13 estão sem evidência de doença e nove recidivaram.

A quimioterapia adjuvante foi iniciada, em média, 36 dias do pós-operatório, e, das 28 pacientes operadas, 24 receberam o ABC sendo que em duas foi contra-indicada por lesão real pelo cisplatino neoadjuvante em

uma e hepatite pós-cirurgia em outra, e duas recusaram o prosseguimento do tratamento. Uma não foi considerada avaliável para esta etapa do programa por ter realizado somente um ciclo. Apesar de haverem sido programados seis ciclos adjuvantes a média atingida foi de quatro ciclos. Isto foi devido à toxicidade verificada em cinco casos no decurso da quimioterapia adjuvante — uma insuficiência renal no terceiro ciclo, uma hepatite no quarto ciclo, uma fibrose pulmonar incipiente no terceiro ciclo e dois óbitos por, respectivamente, toxicidade cardíaca e pulmonar — além de um óbito de causa ignorada e um abandono no segundo ciclo.

Decorridos 38 meses do início do programa, das 40 pacientes, 22 estão vivas (55%), das quais, 11 (27%) sem evidência de doença, nove (22%) com recidiva controlada por radioterapia e duas (5%) com progressão da doença apesar das irradiações. Quinze faleceram (37%), sendo 12 (30%) por DP, duas (5%) pelo tratamento e um caso (2%) por causa desconhecida. Três foram perdidas do seguimento após o ABC neoadjuvante. A Tabela 3 subdivide esse resultado com o ABC DA e DB. Seis recidivaram durante e sete após o tratamento adjuvante. Os locais de recidiva nesses 13 casos foram em cúpula vaginal (5), cúpula vaginal e linfonodo pélvico (2), cúpula vaginal, linfonodo pélvico e paramétrio (1), cúpula vaginal e parede abdominal (1), cúpula vaginal e pulmão (1), linfonodo pélvico, paramétrio e pélvis (1), linfonodo pélvico isolado (1) e pélvis isolada (1). Deste modo, o local predominante das recidivas foi a cúpula vaginal em 10 casos, seguido de linfonodo pélvico em cinco casos.

Das 28 submetidas à histerectomia radical modificada, 20 (71%) estão vivas, das quais, 12 (43%) sem evidência de doença e oito (28%) com doença. Oito (28%) faleceram, sendo que, três (10%), sem evidência de doença (duas toxicidades por drogas e uma morte súbita) e cinco (18%), por progressão da neoplasia.

O ILD das que alcançaram RC com o ABC neo-adjuvante foi de 22+ meses e a SV 26+ meses e o ILD dos casos com RP cuja doença residual foi eliminada pela

Tabela 3 — Resultado de 40 pacientes tratadas pelo ABC DA e DB

Sobrevida	DA		DB		Vivas	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Viva/SD	2	(12)	9	(39)		
Viva/CD	4	(24)	36	(30)	69	
Óbito/CD	7	(41)	5	(22)		
Óbito/SD	3	(18)	—			
Perdidas	1	(05)	2	(09)		
Total	17	(100)	23	(100)		

SD — sem doença; CD — com doença.

Tabela 4 — Toxicidade comparativa do ABC DA e ABC DB

Manifestação	Nº de pacientes DA (N = 17)		Nº de pacientes DB (N = 23)	
		%		%
Hematológica				
Leucopenia				
3.999 – 2.000	6	53	5	21
< 1.999	3	17	1	4
Trombocitopenia				
129.000 – 75.000	2	11	4	17
< 75.000	1	6	6	0
Anemia				
Hemoglobina				
12 – 10g	5	29	3	13
< 10g	2	11	0	0
Gaстрintestinal				
Estomatite leve				
moderada ou grave	8	47	15	65
	2	11	0	0
Náusea e vômitos				
1 a 5 por dia	15	89	22	96
+ 5 por dia	2	11	1	4
Diarréia				
até 5 episódios/dia				
+5 episódios/dia	5	29	6	26
	1	6	0	0
Hepática				
TGO/TGP até 2 x				
> 2 x o normal	3	17	3	13
Bile. total até 3mg	2	11	0	0
	2	11	1	4
Renal				
Creatinina 1,4 – 2mg				
>2,0mg/ml	1	6	2	8
	2	11	0	0
Cardíaca				
moderada				
grave	3	17	4	17
	1	6	0	0
Pulmonar				
	1	6	0	0
Neurológica				
	0	0	1	0
Cutânea				
	17	100	12	52
Alopécia				
	17	100	23	100

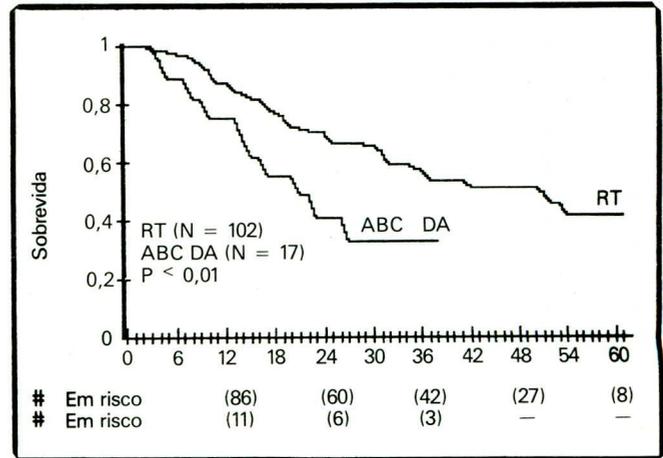


Figura 11 — Curva de sobrevivência das pacientes tratadas por radioterapia comparada com a das submetidas ao ABC DA. O resultado inferior do programa ABC DA torna-o inadequado.

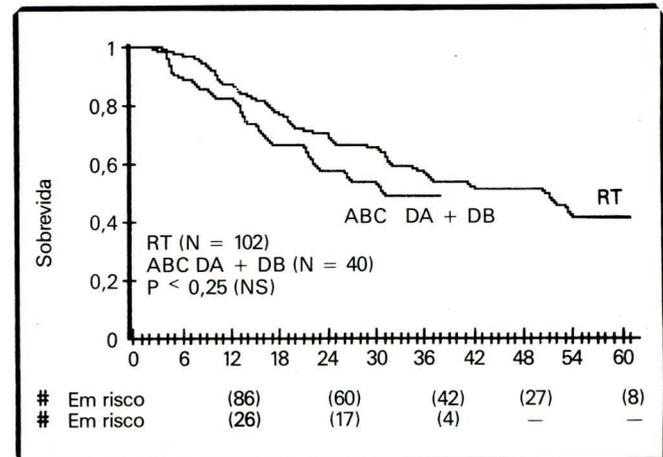


Figura 12 — Sobrevida das 40 pacientes de todo o programa ABC DA e ABC DB comparada com as 102 submetidas à radioterapia exclusiva. Os resultados são comparáveis.

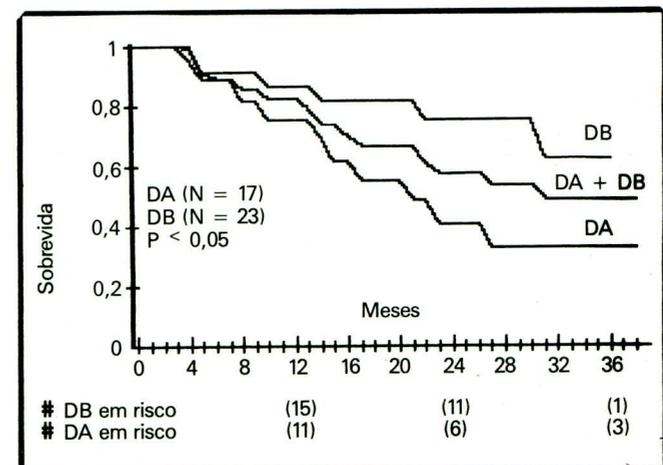


Figura 13 — Curvas de sobrevivência das doentes tratadas pelo ABC DA, DB e todo o programa (ABC DA + DB). A diferença entre ABC DA e DB é relevante (p < 0,05).

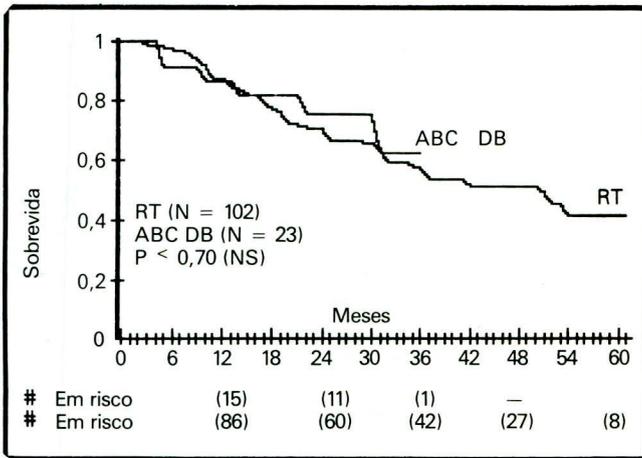


Figura 14 — Curvas de sobrevivida das doentes tratadas por radioterapia exclusiva e ABC DB. Há superposição dos resultados ($p < 0,70$).

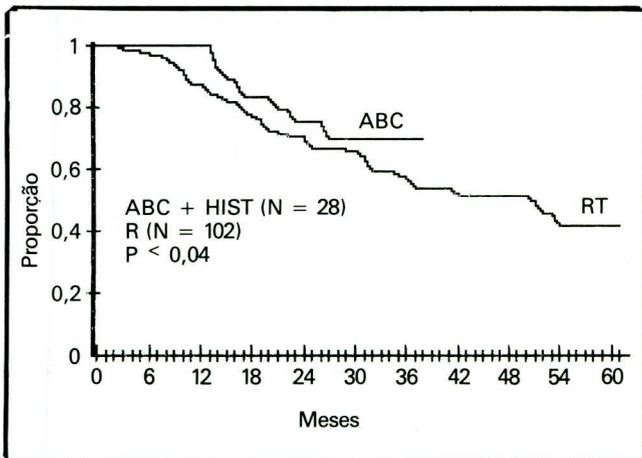


Figura 15 — Sobrevivida das doentes tratadas por ABC neoadjuvante, histerectomia radical e ABC adjuvante, comparada com as tratadas por RT exclusiva. Há nítido benefício do ABC ($p = 0,004$).

cirurgia foi de 14+ meses, sendo a SV de 23+ meses. As que apresentaram DE tiveram SV média de 14+ meses e as com DP apenas três meses.

Os resultados do programa ABC foram comparados com 102 pacientes tratadas com radioterapia (controle histórico da mesma instituição). As curvas de sobrevivida pelo método de Kaplan-Meier estão representadas nas Figuras 11, 12, 13, 14 e demonstram a inadequação do ABC DA. Todavia, o ABC DB mostra-se de igual resultado quando comparado à radioterapia. A sobrevivida em 36 meses do grupo tratado pela radioterapia foi de 53% e do ABC DA 28% ($p < 0,01$), enquanto que no ABC DB foi de 61% ($p < 0,70 N.S.$). A toxicidade do ABC DA foi muito alta conforme mostrado na Tabela 4, sendo bem tolerada a do ABC DB, não se verificando nenhuma toxicidade grave nem tampouco óbito inerente ao tratamento.

Os melhores resultados foram conseguidos com as 28 pacientes que realizaram a histerectomia radical pós-ABC neoadjuvante. Após 36 meses, 20 estão vivas (71%) comparadas com 53 (52%) do grupo controle da RT exclusiva ($p = 0,004$) (Figura 15).

Discussão

Baseado nos resultados preliminares apresentados por nosso grupo^{36,37} indicando a efetividade terapêutica da seqüência constituída de quimioterapia neoadjuvante, histerectomia radical modificada e quimioterapia adjuvante com a associação da adriamicina, bleomicina e cisplatinum (ABC) no câncer do colo do útero estágio III, foram incluídas novas pacientes para se determinar, com mais exatidão, o índice de respostas e a influência na sobrevivida. Os resultados do ABC DA + DB não foram inferiores a radioterapia isolada e o ABC DB demonstra uma tendência em elevar a SV quando comparado em três anos (53% versus 61%, $p < 0,70$). As que realizaram a histerectomia radical obtiveram nítido benefício na sobrevivida quando comparado com o grupo da RT exclusiva (71% versus 52%, $p = 0,004$). Por outro lado, o objetivo secundário, qual seja, a melhoria da qualidade da SV também foi alcançada. Das oito doentes que faleceram, após a realização da cirurgia, duas por toxicidade do ABC — corrigida no segundo programa DB —, uma de morte súbita, não esclarecida em vigência de RC —, as cinco restantes morreram ou por metástases pulmonares (um caso) ou por caquexia neoplásica (quatro casos). Não foi necessária em nenhum desses casos a realização de colostomia, ureterostomia ou ligadura heróica da artéria hipogástrica, condições associadas com má qualidade de palição. Por outro lado, nas que estão vivas, não se verificou cistite ou retite crônicas, fístula vaginal, vesical ou perda do trofismo vaginal com conseqüente dor ou impossibilidade do coito.

O tratamento ora apresentado nos parece melhor opção, embora quando comparado com a radioterapia tenha o inconveniente de ser mais prolongado, dispendioso, dificultando o cumprimento integral pelas pacientes. A associação da adriamicina, bleomicina e cisplatinum neoadjuvante mostrou-se efetiva, com elevado percentual de respostas objetivas (ABC DA 88% e DB 79%) sendo 20% de RC. O carcinoma do colo do útero é modalidade de neoplasia muito sensível às drogas, desde que não exista tratamento prévio, sobretudo pelas irradiações. Por outro lado, as recidivas continuam sendo na pélvis, o que denota insuficiência do tratamento ora proposto para curar a doença.

Estudos recentes confirmam estas conclusões, como o conduzido por Pecorelli e cols. do Grupo Cooperativo de Câncer Ginecológico (EORTC), que avaliaram a eficácia da associação do cisplatinum com mitomi-

cina C em doentes estádios III e IV, já operadas ou irradiadas. Os autores incluíram 48 pacientes, das quais 33 foram avaliáveis, e obtiveram 42,5% de respostas com 15% de RC. A resposta na doença extrapélvica foi de 54,5% e na doença pélvica, 25%. A média da sobrevida foi de 43 semanas e concluíram pela eficácia da associação³⁸. Achados semelhantes foram apresentados por Vermorken e cols. do mesmo grupo europeu, quando analisaram a associação da bleomicina, vindesina, mitomicina C e cisplatino no carcinoma de cérvix estágio IV. Este estudo preliminar, iniciado em abril de 1985, avaliou 13 doentes e obteve 67% de respostas, sendo uma completa. Apesar de não ser ainda possível determinar a duração das respostas, concluíram que a associação é ativa mas não houve regressão no tumor primário, irradiado previamente³⁹. Gyorgy Horváth e cols., na Suécia, não lograram êxito ao tratar a recorrência do câncer com adriamicina e cisplatino em 34 pacientes, das quais, 18 já irradiadas e 16 submetidas à rádio e quimioterapia com bleomicina, mitomicina C e pepleomicina. O grupo da radioterapia exclusiva apresentou 22,2% de respostas objetivas com 40 meses de duração. No grupo com quimioterapia associada os resultados foram piores — 12,5% (duas doentes) de RP com 31 meses de sobrevida média⁴⁰. Héron e cols., na França, conseguiram aumentar a sobrevida do câncer do colo estágio III, em cinco anos, de 35% para 64% sendo 58% sem evidência de doença, associando o cisplatino 80mg/m², a cada 21 dias, durante seis meses após a radioterapia. Os autores, cautelosamente, enfatizam a necessidade de outros estudos prospectivos controlados⁴¹. Todavia, cinco Instituições francesas, lideradas pelo Instituto Gustave-Roussy, estudaram 24 pacientes do estágio III e 12 do estágio IV, tratadas com radioterapia simultânea à quimioterapia com três ciclos de cisplatino seguidos de três ciclos de ciclofosfamida e não conseguiram melhorar a sobrevida de 44% no estágio III e 37% no estágio IV⁴⁰. Brocato e cols., na Argentina, trataram 18 pacientes estádios IIB e IIIB com adriamicina e cisplatino pré e pós-irradiação, conseguindo, na fase de indução, oito respostas parciais e, no final do tratamento, quatro RC em nove avaliáveis. Embora o número de casos e a exiguidade do tempo não permitam conclusões mais definitivas os autores consideram válida esta seqüência terapêutica⁴³. Carmo-Pereira e cols. trataram 50 pacientes com carcinoma da cérvix disseminado com a associação mitomicina C e bleomicina e alcançaram 34% de respostas objetivas com seis meses de duração e sete meses de sobrevida prevista. Concluíram pela efetividade da associação, com mínima toxicidade e sugerem outros estudos para reprodução desses resultados⁴⁴.

É possível que a heterogenicidade dos fenótipos do tumor, com múltiplos clones, seja a responsável pelas recidivas, através da proliferação dos clones resis-

tes à associação ABC. O modelo matemático desenvolvido por Goldie e Coldman⁴⁵ poderia explicar os resultados do ABC — elevado índice de respostas e recidivas a médio prazo. A partir desta constatação nos parece lógico explorar novas formas de tratamento utilizando o ABC como indutor da citorredução e após a cirurgia radical ou radioterapia manter ciclos alternados com diferentes tipos de drogas (p. ex.: adriamicina + cisplatino — mitomicina C + bleomicina).

Os resultados da cirurgia radical modificada foram interessantes. É importante enfatizar que a operação não é realizada no estágio III, sabidamente de mau resultado, mas em outro estadiamento inferior, que permite a dissecação dos espaços conectivos da pélvis (paravesical e para-retal), cuja importância foi enfatizada por autores como Amnreich⁴⁶, Magara⁴⁷, Meigs⁴⁸ e Peham e Amnreich⁴⁹. O que o cirurgião remove não é mais uma extensa lesão que invade os paramétrios até o plano ósseo. Ao contrário do que supúnhamos, a boa resposta nos paramétrios foi achado constante. Dos 28 casos operados somente um apresentava lesão residual naquele ligamento. A explicação deste fato deve ser atribuída à estrutura fibrovascular com grande vascularização que lhe é peculiar. Isto permitiria o aporte adequado das drogas com conseqüente destruição do tumor. Pela mesma razão, o coto restante da ressecção mesial do paramétrio recebe concentração apropriada das drogas no tratamento adjuvante, o que explicaria também o baixo índice de recidivas naquele local (dois casos).

Outro ponto que nos parece importante é a administração das drogas no tempo certo, quer nos intervalos entre os ciclos ou seu reinício o mais breve possível após a cirurgia. Desse modo, o tempo médio de 44 dias entre o último ciclo do ABC neo-adjuvante e a cirurgia foi longo, da mesma forma que o início do tratamento adjuvante, em média 36 dias após a cirurgia, não parece ter sido adequado, visto que a quimioterapia sofreu interrupção média de 80 dias. A otimização desses prazos deverá, como conseqüência, resultar em maior aumento do índice de sobrevida. Ensaios futuros deverão ser conduzidos com esta finalidade.

Em conclusão, o emprego da quimioterapia neo-adjuvante com a associação de drogas, em particular a adriamicina, bleomicina e cisplatino, é forma adequada de indução terapêutica no câncer do colo do útero estágio III, com elevado índice de respostas. Não sabemos se o ABC é a melhor forma de associação de drogas mas é, sem dúvida, muito ativa e de toxicidade aceitável, sobretudo nas doses empregadas no programa DB. Há necessidade de se apurar se a radiografia pós-quimioterapia neo-adjuvante será melhor do que a histerectomia radical modificada no estágio III. Estudo comparativo neste sentido poderá ser conduzido.

Por fim, tendo como princípio o modelo matemático de Goldie e Coldman, é necessário testar a quimio-

terapia adjuvante com associações de drogas alternadas e sem resistência cruzada, pós-cirurgia. O presente estudo teve como finalidade apresentar uma nova terapêutica visando melhorar os resultados no câncer do colo do útero avançado.

Summary

Forty-eight patients (pts) with untreated carcinoma of the cervix stage IIIA and IIIB, were submitted to 3 to 5 cycles of a combination of adriamycin (ADR), bleomycin (Bleo) and cisplatinum (CDDP), followed by modified radical hysterectomy and adjuvant chemotherapy, 6 cycles, of the same association. Forty pts were considered eligible. In 17 pts ADR 50mg/m², Bleo 10mg/d x 5 and CDDP 100mg/m² were used every 3 weeks. Since unacceptable toxicity was observed in that group, doses of CDDP and Bleo were reduced to 50mg/m² and 6mg/d x 5 in the remaining 23 pts. The response rate obtained in the high dose group (DA) was 88% (15/17) with 5 CR, and the rate obtained with the low dose group (DB) was 79% (18/23), with 3 CR ($p < 0,70$ N.S.). From 17 pts of DA, 12 (70%) were eligible for surgery. Histopathology showed CR in 2 pts (11%) and residual disease in 10 (59%). From the 23 pts of the DB, 16 (69%) were operated on with CR confirmed in 3 (13%) and residual disease in 13 (56%). After 38 months, in the DA group, 2 pts (12%) presented NED while 4 (23%) are alive with disease, 7 (41%) died, 2 (12%) died due to acute toxicity (cardiac and pulmonary), 1 (5%) died (unknown cause) and 1 (5%) was lost of view. In the DB group, in 36 months, 9 pts (39%) presented NED while 7 (30%) are alive with disease, 5 (22%) died and 2 (9%) were lost. The survival rate by Kaplan-Meier method in DA group is 29% and in historical control group of 102 pts treated by radiation therapy in the same time is 52% ($p < 0.01$) and in the DB group is 63% ($p < 0.70$ N.S.). The results of ABC DB group in 36 months as analysed in life table and compared with controls demonstrate similar results but the ABC DB group had improvements in quality of life. The ABC DA is very toxic and is not recommended. Twenty-eight were submitted to radical hysterectomy and 24 received 3 or 6 cycles of ABC. Twenty are alive (71%) compared with 52% in control group ($p = 0,004$). This treatment seems better than RT in carcinoma of cervix stage III, but a larger observation must be performed.

Referências Bibliográficas

1. Wu H. — Radiotherapy in cancer cervix uteri. Proceedings of 13th International Cancer Congress. 1982, Seattle, Washington, USA. PCG-2: Problems in Gynecological Cancer, pg 17.
2. Liu MC and Dept of Gynecologic Oncology, Cancer Institute (Hospital) Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China. Long Term Follow-up of 7,200 cases

- of Carcinoma of the Uterine Cervix on Intact Uterus Treated by Irradiation. Proceedings of 13th International Cancer Congress, 1982, Seattle, Washington, USA. PPS-68: Radiation — Gynecologic Cancer, pg 458.
3. Rutledge FN, Fletcher GH, MacDonald EJ — Pelvic Lymphadenectomy as an adjunct to radiation therapy in treatment for cancer of the cervix. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1965; 93: 607-614.
4. Johns HE — Optimization of energy and equipment. In Kramer S, Suntharalingam N, Zinnering GF (eds): High-Energy Photons and Electrons p. 336. New York, 1976, John Wiley and Sons.
5. Madoc-Jones — Unpublish data, 1979. In Cancer Principles and Practice of Oncology. Edited by Vincent T DeVita. Chapter 25 Gynecologic Tumors. 1982: 843. JB Lippincott Co, Philadelphia.
6. Kottmeier HL — Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their treatment. Am J Obstet Gynecol. 1964; 88: 854-866.
7. Strockbine MF, Hancock JE, Fletcher GH — Complications in 831 patients with squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix treated with 3,000 rads or more whole pelvis irradiation. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1970; 108: 293-304.
8. Valle JC e Machado OJ — Informação pessoal.
9. Brumini R et cols — Câncer no Brasil. Dados Histopatológicos. Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério da Saúde, 1982.
10. Smith JP, Rutledge F, Burns BC Jr et al — Systemic chemotherapy for carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol. 1967; 97: 800-807.
11. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM et al — Gynecol Oncol 1980; 9: 90.
12. Carlson V, Declos L, Fletcher GH — Distant metastases in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Radiology. 1967; 88: 961-966.
13. Perez CA, Knapp RC e Young RC — Gynecologic Tumors — Chapter 25. In Cancer Principles and Practice of Oncology. Vincent DeVita Jr et cols, eds. JB Lippincott Co. Philadelphia, 1982.
14. Piver MS, Barlow JJ and Xynos FP — Adriamycin alone or in combination in 100 patients with carcinoma of the cervix: A second look. Gynecol. 1977; 50: 103-105.
15. Thigpen T and Shingleton H — Phase II trial of cis-platinum in treatment of advanced squamous cell carcinoma of the cervix. Proc Am Soc Clin Oncol. 1978; 19: C-102.
16. Wallace HJ, Hreschyshyn MM, Wilbanks GD, Boronow RC, Fowler WC Jr and Blessing JA — Comparison of the therapeutic effects of adriamycin alone versus adriamycin plus vincristine versus adriamycin plus cyclophosphamide in the treatment of advanced carcinoma of the cervix. Cancer Treat Rep. 1978, 62: 1435-1441.
17. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, DiSaia P, Lagasse and Blessing J — Cisplatin in the treatment of advanced recurrent cervix and uterine cancer. In: Cisplatin: Current status and new developments. Prestayko A, Crooke S and Carter S, eds. Academic Press, New York, 1980: 411-422.
18. Thigpen T, Shingleton H, Lagasse L, Homesley H and Blessing J — Cisplatin in treatment of advanced recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Cancer. 1981; 48: 899-903.
19. Vogl SE, Moukhtar M, Calanog A, Greenwald EH and Kaplan BH — Chemotherapy for advanced cervical cancer with bleomycin, vincristine, mitomycin-C and cis-diamminedichloro-platinum (BOMP). Cancer Treat Rep. 1981; 64: 1005-1007.
20. Mujamoto T, Takabe Y, Watanabe M and Terasima T — Effectiveness of a sequential combination of bleomycin and mitomycin-C on advanced cervical cancer. Cancer. 1978; 41: 403-414.
21. Greenberg RB, Fridman M, Turbow MM and Carter S — Sequential combination of bleomycin and mitomycin-C in recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. The american experience. Proc ASCO. 1980; 21: 428.
22. Alberts DS and Ignoffo R — Adriamycin-Cyclophosphamide treatment of squamous cell carcinoma of the cervix. Cancer Treat Rep. 1978; 62: 143-144.
23. Day TG Jr, Wharton JT, Gottlieb JA and Rutledge FN — Chemotherapy for squamous carcinoma of the cervix: Doxorubicin-methyl CCNU. Amer J Obstet. 1978; 132-545.
24. Baker LH, Opiari MI, Wilson H, Bottomley R and Coltman CA Jr — Mitomycin-C, vincristine and bleomycin therapy for advanced cervical cancer. Obst Gynecol. 1978; 52: 146-150.
25. Conroy JF, Lewis GC, Brady LW, Brodsky I, Kahn SB, Ross D and Nuss R — Low dose bleomycin and methotrexate in cervical cancer. Cancer. 1976; 37: 660-664.
26. DePalo GM, Bajetta E, Beretta G and Bonadona G — Adriamycin plus bleomycin versus cyclophosphamide plus vincristine in advanced carcinoma of uterine cervix. Tumori. 1976; 62: 113-122.
27. Alberts D, Martimbeau P, Surwit E et al — Mitomycin-C, bleomycin, vincristine and cisplatinum in the treatment of advanced recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. Cancer Clin Trials. 1981; 4: 313-316.
28. Ettinger LJ, Douglass HO Jr, Higby DJ, Bjornsson S, Mindell ER, Freeman AL — Adjuvant Adriamycin (AOR) and cisdiamminedichloro-platinum (DDP) in primary osteogenic sarcoma (Abstr.). Proc Am Assoc Cancer Res/Proc Am Soc Clin Oncol. 1978; 19: 323.
29. Ettinger LJ et al — Adjuvant Adriamycin and cis-diamminedichloro-platinum (Cisplatinum) in Primary Osteosarcoma. Cancer. 1981; 47: 248-254.
30. Bonomi P, Brucker H, Cohen C, Marshall R, Blessing J and Slayton R — A randomized trial of three cisplatinum regimens in squamous cell carcinoma of the cervix. Proc ASCO. 1982; 1: 110.
31. Rutledge FN — Prog Gynecol. 1963; 4: 619.
32. Parson L, Cesare F and Freidall GN — Primary surgical treatment of invasive carcinoma of the cervix. Surg Gynecol Obstet. 1959; 109: 279.
33. Averette HE, Laplatney DR and Little WA — Current role of radical hysterectomy

- as primary therapy for invasive carcinoma of the cervix. *Am J Obst Gynecol.* 1969; 105: 79.
34. Kaplan EL and Meier P — Non parametric estimation from incomplete observation. *Am Statist Assoc J.* 1958; 53: 457-481.
 35. Gehan EA — A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly censored samples. *Biometrika.* 1965; 52: 203-223.
 36. Valle JC, Rezende MCR, Chu C, Figueiredo EM e Ribeiro CW — Quimioterapia neoadjuvante com ABC (Adriamicina, bleomicina e cisplatinum) e cirurgia, no tratamento do carcinoma do colo uterino estágio III. Nota Prévia. *Anais do X Congresso Brasileiro de Cancerologia*, 2 a 7 de outubro de 1983, Salvador — Bahia.
 37. Valle JC, Rezende MR, Ribeiro CW, Chù C and Figueiredo E — Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with adriamycin, bleomycin and cisplatin (ABC) and modified radical hysterectomy in the cancer of the cervix, stage III. *Proc ASCO* 1985; 4: 125.
 38. Pecorelli S, Mangioni C, Van der Burg MEL, Zola P, Veenhof CMN, Rotmensz N, Dalesio O and Vermorken JB — Phase II study of mitomycin C and cisplatin (MP) in disseminated squamous cell cancer of the uterine cervix (SCCUC). *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 748. Budapest, Hungary.
 39. Vermorken JB, Van Der Burg MEL, Mangioni C, George M, Le Floch O, Oosterom AT, Willense P and Rotmensz N — For the EORTC Gynecol Cancer Coop Group. Phase II study of bleomycin (B), vindesine (E), mitomycin-C (M) and Cisplatin (P) in disseminated squamous cell cancer of the uterine cervix (SCCUC). *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 748. Budapest, Hungary.
 40. Horvath G, Tropé C and Haadem K — Doxorubicin and cisplatinum combination in the treatment of recurrent carcinoma cervicis uteri. *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 749.
 41. Héron JF, Couette JE, Brune D, Ranieri J and Crouet H — Radiotherapy with cisplatinum in stage III cervix carcinoma. *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 759. Budapest, Hungary.
 42. George M, Haie C, Pejovic MH, Horiot JC, Fenton J, Le Floch O and Héron JF — Combination of radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT) in the primary treatment of advanced uterine cervix carcinoma (CxCa): Three year results. *Proc ASCO.* 1986; 5: 113.
 43. Brocato N, Venturo H, Dosoretz B, Bruno M, Vico C, Vulfovich R, Pereira Quintana J and Levy D — Cervix carcinoma, stages IIB distal and IIIB: Phase II sequential chemo-radiotherapy treatment. *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 761. Budapest, Hungary.
 44. Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E, Tavares MA and Brites Patricio M — Phase II study of mitomycin-C and bleomycin in disseminated squamous cell carcinoma of the cervix. *Proc 14th International Cancer Congress.* 1986; 2: 749. Budapest, Hungary.
 45. Goldie JH, Coldman AJ and Gudaukas GA — Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 439-449.
 46. Amnreich JA — Zur anatomie und technik der erweiterten vaginalen radikaloperation. *Arch Gynaekol.* 1924; 123: 497.
 47. Magara M, Iwaya H and Senda T — Abdominal operation for carcinoma of the cervix. *Nippon Medical College, Tokio,* 1965.
 48. Meigs JV — Carcinoma of the cervix: The Wertheim Operation. *Surg Gynecol Obst.* 1944; 78: 195.
 49. Peham HV and Amnreich JA — The abdominal operation based upon the division of tissues, Latzko's method. In: *Operative Gynecology.* Vol II, 1934: 335. Philadelphia, JB Lippincott Co.