

LESIONES PRE MALIGNAS Y CANCER INICIAL DEL CERVIX CARCINOMA MICRO INVASIVO: RADIOTERAPIA

Dr. LUIS PINILLOS ASHTON (*)

El cáncer del cuello uterino es entre todas las neoplasias malignas, la que tiene más importancia en nuestro país, ya que constituye aproximadamente el 38% de todos los cánceres que se diagnostican, siendo su incidencia en la campaña de despistaje de la Liga de lucha contra el cáncer de aproximadamente 500 por cada 100,000 mujeres estudiadas, cifra que está entre las más altas del mundo.

El cáncer se puede curar y de hecho se cura en porcentajes variables, dependiendo de diversos elementos, tales como el tipo de tumor, su extensión es decir su estadio clínico, aplicar adecuadamente el tratamiento indicado para el tipo de tumor y que éste se complete. De esto deducimos la importancia que tienen las campañas de despistaje que permiten la detección de lesiones en estadios clínicos tempranos. En el caso del cuello uterino en que se considera que la enfermedad empieza como una cervicitis que podría pasar luego a displasia, luego a carcinoma in situ y luego a cáncer invasivo, el despistaje que es relativamente sencillo utilizando la citología, (método que

cada día adquiere más precisión diagnóstica) adquiere su máxima dimensión pues permite detectar y tratar la enfermedad cuando todavía se encuentra en una etapa benigna, o cuando maligna todavía en estadios iniciales en los que la curación es prácticamente 100%. En este sentido quiero transcribir las palabras con que terminaba el "North-West Faculty Journal of the College of General Practitioners" su edición especial lanzada en 1963 que explicaba todo el programa de detección masiva en el Nor Oæste de Inglaterra y que se hizo llegar a todos los médicos de la región. "La campaña que pronto iniciará es pionera en la medicina social de esta región, una de las pocas oportunidades que tenemos para traer bajo control una forma particular de cáncer. **No es un experimento científico sino un esfuerzo corporativo para salvar vidas.** Comprometerá las habilidades del médico general, el patólogo, el ginecólogo, el radioterapeuta y el especialista en educación de salud.

Muchas mujeres todavía mueren innecesariamente de formas curables de cáncer. En el caso del cáncer del cue-

(*) INEN - U.P.C.H. Lima - Perú.

llo uterino, la chance de salvar la mayoría de ellas está a nuestro alcance. El frotis de citodiagnóstico es potencialmente una de las armas más poderosas para el control del cáncer, que han aparecido en este siglo. No hacer el máximo uso de él sería inexcusable. Esta campaña nos da la oportunidad de ponerlo en marcha".

Sabemos que la incidencia del cáncer del cuello uterino es mayor en las multíparas, es mayor en las mujeres que han iniciado su vida sexual en forma temprana, mayor en las prostitutas, así como aquellas que pertenecen a niveles socio-económicos más bajos donde se encuentra promiscuidad y pobre higiene.

RELACION DE HALLAZGOS POSITIVOS O SOSPECHOSOS CON PARIDAD
N = 288,142

Nº Nacimientos	Prop./1000
0	5.3
1 - 3	9.9
4	20.6
Total	10.3

(Yule, Cancer of the Uterine Cervix E.C. Easson Edit 1973)

RELACION ESTADO MARITAL DE HALLAZGOS POSITIVOS O SOSPECHOSOS
N = 288,142

Estado	Prop./1000
Solteras	4.4
Casadas	10.1
Viudas/Divorciadas	30.3
Total	10.3

(Yule, Cancer of the Uterine Cervix E.C. Easson Edit 1973)

RELACION DE CLASE SOCIAL CON HALLAZGOS POSITIVOS O SOSPECHOSOS
N = 288,142

Clase Social	Prop./1000
I	4.2
II	7.2
III	9.4
IV	12.6
V	17.3
Total	10.3

(Yule, Cancer of the Uterine Cervix, E.C. Easson Edit 1973)

Esto es importante, pues vemos en nuestra realidad, que es la persona estadísticamente más expuesta la que menos busca al médico, y menos acude a despistajes, acudiendo solo cuando los síntomas y signos son severos y seguramente con un estadio avanzado de enfermedad con la consiguiente menor oportunidad de cura.

Por este motivo es importante buscar a los pacientes en su medio y no esperar que ellas nos busquen.

En este sentido, las unidades móviles de detección que han empezado a laborar en los Pueblos Jóvenes van en parte a solucionar este problema.

Debemos también recordar, quienes hacemos práctica privada, que son las personas en las que a veces dudamos sobre si hacer o no un Papanicolaou, para que no gasten, a quienes de todas maneras debemos hacerlo.

Un elemento muy importante a considerar al hablar del cáncer es la actitud de la persona frente a la enfermedad.

Un estudio realizado en Inglaterra entre médicos y enfermeras demostró que

la actitud de ellos frente al problema era tan pesimista como la de la población general, hecho que hemos demostrado se repite en nuestro medio, siendo por ello importante la difusión por los que trabajamos en cáncer del hecho de que el cáncer es curable, y no solamente susceptible de ser frenado o congelado para lograr una supervivencia de algunos años, sino de curación en el sentido de desaparición absoluta de la enfermedad y de igual expectativa de vida que el resto de la población de la misma edad y sexo.

Claro que el factor tiempo tiene importancia, pero cada vez menos especialistas aceptan la barrera de 5 años como única, sino que se van tomando distintos tiempos para distintos tumores, así tenemos que para seminoma del testículo se considera 3 años, para lengua 10 años, para cuello uterino 6 años, esto quiere decir que pasado este tiempo, las posibilidades de vivir de un paciente son las mismas que las de la población general del mismo grupo etario y sexo.

Junto a todos estos considerandos y antes de hablar sobre el tratamiento con radiaciones del cáncer micro invasivo quisiera hacer un último comentario; existe asociado al temor del cáncer el temor a las radiaciones, hecho que muchas veces está acrecentado por el comentario del médico general atribuyendo a las radiaciones sintomatología no relacionada y muchas veces acompañándolo con expresiones como: eso es debido a las quemaduras del Radium.

El cáncer micro invasivo es un tema respecto a cuya definición no hay acuerdo general. Hay autores que lo definen como una invasión tumoral de 3 mms;

otros de 5 mms, unos que dicen que la lesión clínica no debe ser mayor de 1 cm. y estar localizada al cérvix, otros dicen que debe ser sub clínica.

Nosotros en el I.N.E.N. definimos como carcinoma micro invasivo aquel carcinoma no detectable clinicamente (sub clínico) y que en el estudio histológico se compruebe una invasión de hasta 5 mms. Exigimos además que el estudio histológico tumoral sea hecho en un cono frío en pacientes que han tenido un estudio citológico que muestre células anormales (sugestivas en Carcinoma In situ, o micro invasivo o invasivo).

En la Literatura no hay acuerdo sobre el tratamiento adecuado, variando éstos desde la conización hasta la Histerectomía radical con linfadenectomía pelviana en cirugía y desde solo Radium intracavitario hasta RIC + radioterapia externa en los tratamientos con radiaciones.

Entre los años 1952 a 1973 hemos tenido en el I.N.E.N. 13,836 casos de cáncer de cuello uterino, 248 de los cuales han sido carcinoma micro invasivo.

Estos han tenido una serie de tratamientos que los podríamos resumir así:

- 107 han tenido Histerectomía Radical con linfadenectomía pelviana.
- 3 han tenido Cervicectomía Radical con linfadenectomía pelviana (eran casos de Ca. IA a muñón cervical).
- 53 han tenido tratamiento con Radioterapia.
- 48 Radium Intracavitario y Radioterapia externa (Roent 13 ó Co 35).
- 5 Radium intracavitario unicamente.

- 45 han tenido Histerectomía radical sin linfadenectomía.
- 16 han tenido Histerectomía ampliada a vagina.
- 3 han tenido Histerectomía ampliada a vagina seguida de radioterapia externa.

- 1 ha tenido Histerectomía simple.
- 12 han tenido conización cervical.
- 1 perdido de vista sin tratamiento.

De estos 248 casos, 175 tienen más de 5 años de tratados por lo que son los que utilizaremos para ver nuestros resultados.

TRATAMIENTOS REALIZADOS HACEN MAS DE CINCO AÑOS

	Nº Casos	%	
— Histerectomía Radical con Linfadenectomía	85	48.57	} 49.71 %
— Cervicectomía Radical con linfadenectomía en casos de Co. de muñón cervical	2	1.14	
— Histerectomía Radical sin linfadenectomía	30	17.14	} 19.99
— Radium intracavitario más Co. 60 externo	26	14.85	
— Radium intracavitario más Radioterapia Convencional externa	9	5.14	
— Histerectomía ampliada a vagina	13	7.42	
— Conización fría	5	2.85	
— Radium intracavitario	4	2.28	
— Histerectomía Total	1	0.57	

En estos casos tenemos menos de 8% de perdidas de vista.

3 casos tuvieron recurrencia local, correspondiendo 2 casos a Histerectomía ampliada y 1 caso a histerectomía radical.

En este último caso la recurrencia fue citología aplicándose entonces Radium con lo que se controló la enfermedad. 6 casos fallecieron, 4 por enfermedad intercurrente y 2 por complicaciones operatorias.

Solo 1 caso tuvo ganglios positivos a la pieza operatoria.

Todos los casos tratados con radiación están bien, sin recurrencia de enfermedad.

En 1973 hemos iniciado revisión de nuestra terapéutica en este tópico y con el cuadro siguiente resumiremos nuestra actual filosofía del tratamiento del cáncer del cuello uterino:

CUADRO Nº 1

CARCINOMA MICRO INVASIVO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLASICAS
 175 Casos

RESULTADOS GLOBALES

Recurrencia local	3	Casos
Muertos por enfermedad neoplásica	0	"
Muertos por otros causas	6	"
Perdidos de vista	14*	"
Sin evidencia de enfermedad	152	"

(*) Uno con enfermedad evolutiva

CUADRO N° 2

CARCINOMA MICRO INVASIVO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLASICAS

175 Casos

TRATAMIENTOS RADIOTERAPICOS REALIZADOS

	Nº Casos	% Total de Casos
Radium Intracavitario + Cobalto 60 externo	26	14.85
Radium Intracavitario + Radioterapia externa convencional	9	5.14
Radium Intracavitario solo	4	2.28

CUADRO N° 3

CARCINOMA MICRO INVASIVO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLASICAS

39 CASOS

RESULTADOS DE PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA

	Casos	Viven	Muertos	P.V.
Radium Intracavitario + Radioterapia externa	35	30	1*	4
Radium Intracavitario	4	4	0	0

(*) Falleció por enfermedad intercurrente

Estadio	Tratamiento	
	Quirúrgico	Radioterápico
0	Histerectomía ampliada a vagina	R.I.C.
IA	Histerectomía Radical sin linfadenectomía	R.I.C.
IB	Histerectomía Radical con linfadenectomía	Radioterapia externa más R.I.C.
II	Exenteración pelviana	Radioterapia externa (Campos Hex o Campos Rect) más R.I.C.
III	Excenteración pelviana	Radioterapia externa más R.I.C. Vs Rotación Bicéntrica
IV		Rotación bicéntrica en 8 semanas Vs Rotación bicéntrica en 3 semanas

La revisión de nuestro material clínico (13,800 casos) así como de la literatura nos han llevado a dicha filosofía. Respecto al Carcinoma micro invasivo hemos concluido que es el quirúrgico el tratamiento de elección por 3 razones fundamentales:

1. permitir un mejor estudio de la pieza operatoria

2. permitir una exploración pelviana y abdominal

3. conservar la función ovárica,

y hemos concluido que es la histerectomía radical sin linfadenectomía la intervención de elección considerando reportes como el de Boyd por ejemplo en el que habla de 10% de enferme-

dad residual con la conización en carcinoma *In situ*, razón valedera también para el micro invasivo, agregándose a esto la dificultad para un adecuado control post operatorio en nuestras pacientes, estando nuestra idea de acuerdo con muchos autores como Morris o Te Linde por ejemplo, que consideran que cualquier intervención menor a una histerectomía radical sin linfadenectomía es insuficiente.

Dejamos como segunda posibilidad, no por menor control de la enfermedad, sino por las razones ya expuestas a la radioterapia, siendo las indicaciones precisas para ésta:

1. paciente con alto riesgo quirúrgico
2. paciente obesa por dificultad que opone para la cirugía radical adecuada
3. paciente sometida a Histerectomía en la que se encuentra trombos tumorales a los vasos linfáticos
4. paciente sin medios económicos para costear la intervención
5. paciente sometida a Histerectomía simple por otro padecimiento ginecológico y en cuya pieza operatoria se encuentra carcinoma micro invasivo
6. recurrencia local de la enfermedad post cirugía.

¿En qué se basa la radioterapia para curar el cáncer?

¿Por qué se puede tratar con radiaciones el carcinoma?

Estamos seguros que estos interrogantes deben estar flotando en la mente de quienes no son radioterapeutas por lo que trataremos de darles una respuesta en forma resumida.

Las radiaciones ionizantes son un agente selectivo de destrucción, que actúan

a nivel celular, particularmente a nivel nuclear y del R.N.A. citoplasmático, según últimos reportes experimentales de Latja, produciéndose dos tipos de muerte, la muerte celular inmediata o la muerte genética o reproductiva, es decir se destruye la célula pues el cambio producido en ella es incompatible con su vida, o no muere la célula pero pierde su posibilidad de reproducción ilimitada.

Las células o los grupos celulares incluidos en éstos a los tumores tienen una respuesta a las radiaciones que varía según su naturaleza y grado de diferenciación, así como de la oxigenación y el número de células presentes, siendo así que al irradiarse un tejido van a alterarse tanto las células normales, como las tumorales, pero el daño sobre las células normales es reversible (hay recuperación) pero sobre las tumorales es irreversible. Es decir hay distinta sensibilidad a las radiaciones y se calcula la dosis sobre la tolerancia de las células sanas y esto es letal para las tumorales.

En este respecto mencionaremos que es el útero el órgano que tolera dosis más altas de irradiación seguido de los fondos vaginales en toda la economía.

En general no es el tipo celular el que intrínsecamente es sensible o resistente, sino el proceso celular, en particular el proceso de división celular lo que determina la sensibilidad, con las excepciones del eocito y el linfocito pequeño que no se dividen pero que son sensibles, sensibilidad cuya razón se desconoce.

Debemos recordar aquí la ley de Bergonic y Tribondau que está en pie desde los albores de la radioterapia (1906) y que dice:

Las células son más sensibles a las radiaciones cuando son mitóticamente activas, cuando normalmente tienen divisiones y si son morfológicamente y funcionalmente indiferenciadas.

El carcinoma epidermoide que es el más frecuente en el cuello uterino está en el grupo de tejidos de moderada sensibilidad, es decir hay que dar una alta dosis al volumen más pequeño necesario para alcanzar la esterilización del tumor a diferencia de lo que ocurre en Linfomas por ejemplo que son muy sensibles y en lo que se puede irradiar mayor volumen a menor dosis. Ya hemos hablado de la necesidad de la oxigenación en forma genérica. Discutiremos brevemente este punto.

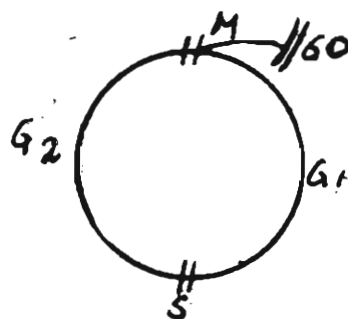
Está demostrado en forma experimental que las células hipóxicas responden menos a las radiaciones, es decir requieren de una mayor dosis para destruirse. Está también demostrado que en los tumores existe un porcentaje de células hipóxicas que aumentan con el tamaño del tumor y que éstas ya existen en tumores mayores de 10 micras.

Cuando el tumor es más grande y está infectado y con áreas de necrosis (por infección y por falta de vascularización) este problema es mayor. Esto se combate en parte con terapia antibiótica, y está demostrado que cuando el tumor está muy infectado es preferible perder unos cuantos días para tratar de limpiar algo la zona de infección antes de iniciar el tratamiento. ¿Cómo y de qué se vale la radioterapia para solucionar este problema? Se han hecho muchos ensayos entre ellos el tratamiento en cámaras de O_2 hiperbárico o la inversa produciendo hipoxia en toda la zona (esto se puede hacer en

tumores de las extremidades) y aumentando la dosis, pero lo más simple y usado desde hace mucho es el fraccionamiento.

Hemos tenido oportunidad de colaborar en un experimento de esta naturaleza con el Dr. Ian Kerby en Manchester donde se demostró que aumentaba la oxigenación a nivel tumoral después de las distintas fracciones de tratamiento. Este experimento se realizó midiendo la oxigenación en tumores del cuello uterino y comparándolo con el del fondo vaginal y repitiendo la medida después del primer Radium intracavitario y justo antes del segundo. También se estudió en tumores de piel midiendo antes de iniciar el tratamiento y luego de cada fracción de irradiación.

La importancia del fraccionamiento en la Radioterapia no solo estriba en lo mencionado sino que además está el hecho de que las células dentro de su ciclo reproductivo tienen fases de mayor y menor sensibilidad, permitiendo así, que las células no afectadas por la irradiación por encontrarse en una fase poco sensible hayan avanzado a otra más sensible cuando venga la siguiente aplicación de rayos.



(Para las Hela cells en M es cuando son más sensibles, de moderada sensibilidad al principio de S).

En general, las células con G_1 corto son algo sensibles en G_1 , menos sensibles en la parte final de S y más sensibles en G_2 y M. Este patrón persiste para las células con G_1 largo excepto de que hay una fase resistente en la parte inicial de G_1 y sensible al final de G_1 .

En últimos experimentos se ha demostrado que estas variaciones son menos marcadas cuando se usan radiaciones de alto L.E.T.

Resumiendo entonces lo mencionado podemos decir que las radiaciones son un agente selectivo de destrucción y que ésta va ser influenciada por el tipo celular, su actividad reproductiva y grado de diferenciación, por su oxigenación, por la fase del ciclo celular en que se encuentra, por el número de células presentes y por el tipo de irradiación (de alto o bajo L.E.T.).

Todo lo dicho entonces nos dice que tenemos una buena base radiobiológica para tratar el carcinoma microinvasivo, en el que no hay muchas células tumorales y en el que hay mínima hipoxia celular.

La forma de realizarse el tratamiento con radiaciones varía en los distintos centros. Nosotros tomando en consideración la escasa invasión ganglionar en este estadio menor de 5% en la mayoría de series y que la extensión de la enfermedad es hacia los parametrios y al cuerpo uterino, es decir en plano sagital, hemos concluido que la aplicación de Radium intracavitario siguiendo la técnica de Manchester modificada en las cargas, dadas nuestras dis-

tintas cargas en los tubos de Radium, es la más adecuada y solo utilizamos irradiación externa sobre los parametrios en los casos en que el cono es informado como conteniendo trombos tumorales en los vasos linfáticos.

No vamos a describir la técnica completa de aplicación de RIC pero si mencionaremos que consiste en la aplicación de una sonda con cargas una a continuación de otra que se introduce al cuerpo uterino, aplicándose una sonda de 3, 2 ó 1 carga según el tamaño uterino, y de tal manera que el tubo más bajo esté a nivel del conducto cervical y luego la aplicación de 2 ovoides, chicos, medianos o grandes según el tamaño de la vagina que van a alojarse a los fondos vaginales separados ellos por una huacha o por un separador según la amplitud vaginal, fijándose estos en posición por gasas que además sirven para separar la vejiga y el recto, separación que es muy importante si consideramos que la dosis de irradiación a un punto está en proporción inversa al cuadrado de la distancia que los separa. (Foto N° 1).

Para la expresión de la dosis no hay acuerdo general, habiendo quien las expresa en miligramos hora, otros como medidas tomadas con una cámara de ionización en la vejiga y en el recto.

Nosotros seguimos la escuela de Manchester y expresamos nuestra dosis en Roentgen sobre dos puntos A y B que quedan el primero en triángulo para cervical, a 2 cms. por fuera de la línea media del canal uterino y a 2 cms. por encima del fondo de saco y el punto B que queda a 3 cms. por fuera de éste. (Foto N° 2).

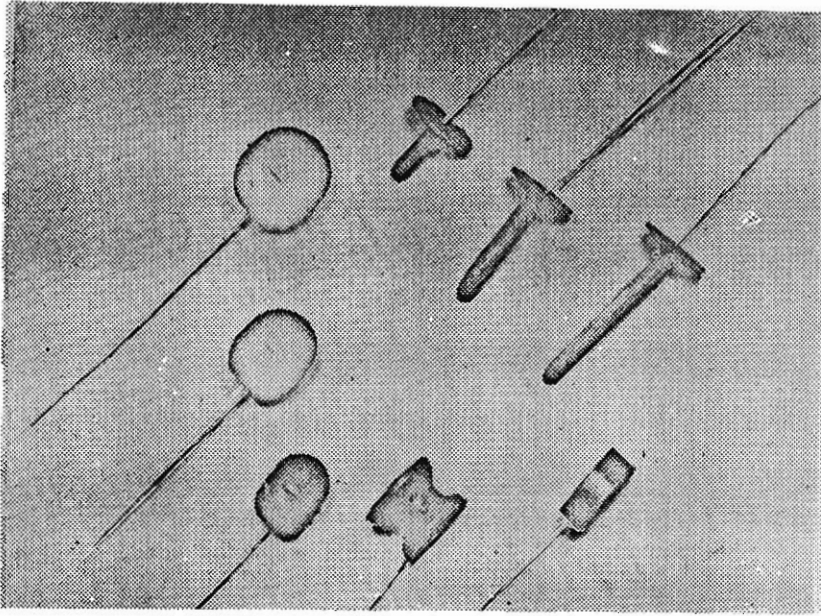


Fig. N° 1

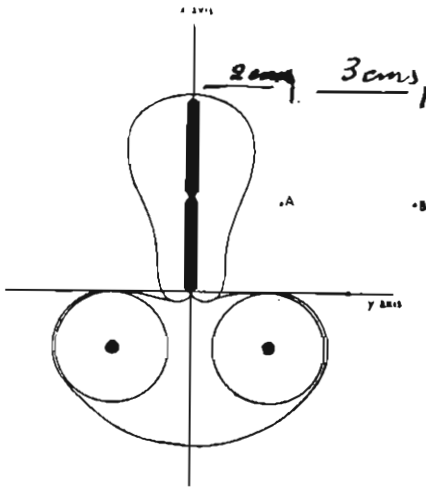


Foto N° 2

La importancia del punto A es que corresponde clínicamente al punto donde se cruzan la arteria uterina con el ureter y donde si se sigue la técnica se va

a obtener una dosis horaria igual con cualquier combinación que se usen: 2 tubos y ovoides grandes o chicos o 3 tubos y ovoides chicos o grandes de 57 r/hora si se carga como Manchester y de 40 r/hora si se carga como nosotros. La expresión de la dosis en este punto es también importante pues se demostró que era el área menos tolerante y que una sobre dosis a este nivel era lo que traía complicaciones tipo fístula.

El siguiente elemento a considerar es la dosis optima a administrar. Fueron los estudios de M. Tod primero y luego de Paterson quienes concluyeron que una dosis de 8,000 rads en 10 días en el punto A en 2 fracciones de 70H c/u podía considerarse óptima. (Foto N° 3).

En el I.N.E.N. tomando en consideración los costos paciente día hospitali-

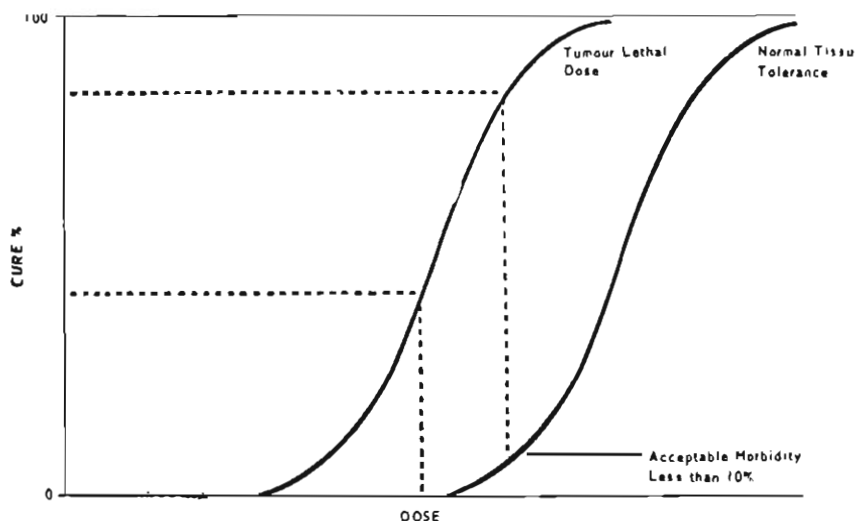


Foto N° 3

zación y el potencial peligro de perder de vista un paciente entre las dos aplicaciones, así como el riesgo de 2 anestésicas se utiliza una aplicación única de 120 horas para administrar así en 5 días una dosis del orden de 5,000 rads en el punto A que es equivalente a los 8,000 en 10 días de Manchester siendo nuestros resultados semejantes a los obtenidos en Manchester.

La isodosis que obtenemos en este esquema tiene forma de pera y es adecuada para el tratamiento local de la enfermedad. (Foto N° 4).

En los casos en que administramos irradiación externa protegemos la zona de máxima irradiación del Radium hasta los puntos A para evitar así sobre dosis.

Puede usarse otros tipos de material radioactivo como el Cobalto o el Cesium y de hecho son utilizados en otros centros, variando los tiempos de tratamiento y las dosis cuando se usan

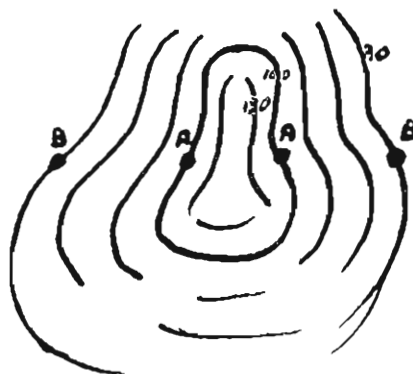


Foto N° 4

Es importante mencionar aquí que cuando la paciente ha sido conizada, es factible y conveniente esperar de 4 á 6 semanas antes de aplicar el Radium, para dar tiempo a que cicatrice la plástia post conización y evitar complicaciones tipo infección.

estos elementos ya que el factor K es decir, la expresión en roentgens por hora a 1 cm., de una fuente puntiforme de 1 mili Curie, varía y el efecto radio biológico es una expresión de la dosis en el tiempo.

En muchos centros se está utilizando en la actualidad sistema de carga diferida (after loading) es decir aplicar la sonda y los ovoides sin carga y una vez en posición, previo chequeo de una adecuada ubicación de los elementos, se introduce la carga radioactiva, teniendo ésto la ventaja de una buena protección para el operador.

La máxima expresión de esta modalidad está en el Cathetron, en uso en escasos centros todavía (Cardiff-Londres) y que se basa en la introducción de cargas de 60 Co. a una sonda y ovoides en posición, en una sala especial por medio de una compresora. Se dejan al paciente y las cargas en posición por aproximadamente 20 minutos y se retiran éstas. La operación se repite en 3 oportunidades a variables intervalos terminando así el tratamiento. Esto representa una gran protección de radiaciones para médicos, personal para médico y otros pacientes y los resultados, si bien todavía es temprano para juzgar son alentadores.

Por último mencionaremos que está en estudio la utilización de californium radioactivo que es un emisor de neutrones y que por lo tanto es emisor de radiación de alto LET con lo que teóricamente se hace mínimo el efecto de

oxígeno y el efecto del ciclo celular para la respuesta, lo cual constituye una grata esperanza especialmente para los casos de cáncer cervical más avanzados en los que la hipoxia es más manifiesta.

RESUMEN

En Cáncer del cuello uterino es susceptible de ser detectado por medio de la citología, lo cual es fundamental pues permite al detección de la enfermedad en estadios tempranos e incluso en fase premaligna lo cual incide en un alto porcentaje de curaciones, curaciones que son reales y no solamente una congelación tumoral temporal.

Es importante un cambio de actitud frente al Cáncer y se debe difundir el hecho de que el Cáncer es curable.

El Cáncer micro invasivo tiene como tratamiento de elección en nuestra institución la histerectomía radical sin linfadenectomía por razones de mejor diagnóstico y conservación de la función ovárica pero la radioterapia en forma de aplicación de Radium utero vaginal tiene sus indicaciones y una base radiobiológica y resultados en curación tan buenos como la cirugía que los sustentan.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ATKIN N B: Nuclear Size in Carcinoma of the Cervix. Its relation to DNA content and to prognosis. *Cancer* 17:391, 1964.
- BOYD: Conservative Management of insitu Carcinoma. *American Journal of Obst. & Gyn.* 85:322, 1963.
- BUSCHKE & PARKER: Radiation Therapy in Cancer Management. *Greene & Straton*, 1972.
- CANCER GINECOLOGICO: Curso de Post Grado, INEN 1971.
- RUBIN P.: Cancer of the Cervix. *JAMA*, July 19, 1965 Vol. 193 n 3.
- CASTELLANO: Cuello Uterino, Aspecto Patológico Maligno. R. del 3er. Congreso Obst. y Ginec. 53-64 - 1968.

- J. E. COGGLE: Biological Effects of Radiation. The Wykeham Science Series 14 1971.
- DALRYMPLE-GAULDEN-KOLLMORGEN-VOGEL: Medical Radiation Biology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1973.
- J. EASLEY & G. FLETCHER: Analysis of the treatment of Stage I & II Cancers of the Uterine Cervix. American Journal Roentgen Radium Therapy & Nuclear Medicine, Vol. CXI N° 2 1971.
- EASSON E. C.: Cancer of the Uterine Cervix. W. B. Saunders Company Ltd. 1973.
- EASSON & RUSSELL: The Curability of Cancer in Various Sites Pitman Medical 1973.
- FLETCHER G.: Policies of Treatment of the Cervix on Intact Uterus M. D. Anderson Hospital & Tumor Institute, 1968.
- FLETCHER G.: Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumors British Journal of Radiology, 46, 1-12, 1973.
- MAJLUF T.: Tratamiento de los estados iniciales del Cáncer Uterino con Radiaciones. Congreso de Obstetricia y Ginecología 1971.
- MEREDITH W. J.: Radium Dosage. The Manchester System, Second Edition E & S Livinston, Edimburgh & London 1967.
- MEREDITH W. J. & MASSEY J. B.: Fundamental Physics of Radiology Second Edition John Wright & sons Ltd. 1972.
- PATERSON R.: The Treatment of Malignant Disease by Radioterapy. Arnold 1963.
- PINILLOS GANOZA L.: Diagnóstico y tratamiento del Corcinoma in situ del Cuello Uterino, 1953 a 1969. En Prensa, Revista Galleno.
- RUBIN & CASARETT: Clinical Radiation Pathology W. B. Saunders Company, Philadelphia, Londres Toronto 1968.