

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Potenciación farmacológica de los efectos de las radiaciones
ionizantes en el tratamiento de las neoplasias :
radiosensibilización**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Alberto Poveda Pierola

DIRECTOR:

Miguel Gil Gayarre

Madrid, 2015

TP
1985

195

Alberto Poveda Piérola



* 5 3 0 9 8 7 3 7 5 5 *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

R-53-288439-S

POTENCIACION FARMACOLOGICA DE LOS EFECTOS DE LAS RADIACIONES
IONIZANTES EN EL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS:
RADIOSENSIBILIZACION

Departamento de Radiología y Fisioterapia
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1985



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº

195/85

© Alberto Poveda Piérola

Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 28015 Madrid
Madrid, 1985

Xerox 9400 X 721

Depósito Legal: M-40418-1985

ALBERTO POVEDA PIÉROLA

POTENCIACION FARMACOLOGICA DE LOS EFECTOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES EN EL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS: RADIOSENSIBILIZACION

Director: Prof. Dr. Miguel GIL GAYARRE
Catedrático de Radiología y
Medicina Física.
Facultad de Medicina.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Medicina
Departamento de Radiología y Fisioterapia
Cátedra de Radiología y Medicina Física
1.982

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA
Prof. Dr. M. GIL GAYARRE

MIGUEL GIL GAYARRE, CATEDRATICO DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

C E R T I F I C O Que D. Alberto Poveda Piérola
Ha desarrollado bajo mi dirección el trabajo
titulado " Potenciación farmacológica de los
efectos de las radiaciones ionizantes en el
tratamiento de las neoplasias malignas: Ra
diosensibilización", apto a mi juicio para
ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que conste, y a petición del interesado, expido el presente certificado en Madrid a treinta y uno de Mayo de mil novecientos ochenta y dos.



A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. Gil Gayarre", written over a horizontal line.

AGRADECIMIENTO

Cuando en aquel mi primer año de postgraduado mis aspiraciones profesionales se centraban en la aplicación clínica de los conocimientos bioquímicos que durante años habían constituido mi principal motivo de estudio, poco podía pensar que un encuentro casual con el Dr. Alfonso Eleno Alvarez, amigo siempre, me llevaría a la Cátedra de Radiología y Medicina Física, cambiando mi inclinación por la Endocrinología y la Ginecología por el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los procesos oncológicos.

La acogida del Prof. M. Gil Gayarre, de quien he aprendido cuanto sé de Radioterapia y bajo cuya dirección me inicié en el camino de la docencia universitaria, junto a la confianza que desde un principio me dispensó, son para mí el mejor estímulo diario en mi formación.

El redescubrimiento de la Radiobiología me brindó la posibilidad de comprobar que la acción de las radiaciones ionizantes está en íntima relación con los procesos bioquímicos celulares. Por ello, cuando el Prof. Gil Gayarre me propuso la realización de este trabajo, a la satisfacción por el inicio de lo que podría ser mi Tesis Doctoral se unía la de profundizar en el conocimiento de lo que siempre fue tema de mi preferencia, y con una aplicación clínica inmediata. No podía pedir más.

Debo agradecer, pues, al Prof. Gil Gayarre el consejo oportuno, la paciencia y la preocupación constante que han permitido no solamente la realización de este trabajo, sino también la posi

bilidad de mi promoción al último escalón de la graduación universitaria.

Quiero agradecer igualmente a la Prof. María Teresa Delgado Macías, maestra, compañera y amiga, el apoyo incondicional que siempre he encontrado en ella, y el haberse ocupado con gran condescendencia de mi labor diaria durante el tiempo que dediqué a la realización de este trabajo.

La amabilidad del personal de la Clínica de Medicina Física San Francisco Javier me facilitó grandemente mi tarea. Deseo expresar mi agradecimiento especialmente a la Hermana Nieves Peña San Justo, cuya eficacia, paciencia y buen humor son bien conocidos por cuantos trabajamos con ella, y constituyeron una gran colaboración durante el tratamiento y seguimiento de los pacientes y la puesta al día de las historias clínicas. Y a María del Carmen Andrés, que fue capaz de mecanografiar gran parte del texto en un tiempo brevísimo y sin mirar el reloj en varias noches robadas injustamente a su descanso.

Agradezco a Paloma Gamo y María del Carmen Peinado, de la Red de Información Científica Automatizada (INCA) la colaboración eficaz, que me resultó imprescindible para la obtención de la bibliografía.

Deseo expresar mi agradecimiento a "Productos ROCHE, S.A.", en la persona del Dr. D. José Antonio Marrón, por el suministro del radiosensibilizador, así como por la calurosa acogida que dispensaron a este proyecto y el interés con que resolvió las dudas surgidas durante la realización del mismo y con que siguió

su desarrollo.

Agradezco a Manuel Granados su habitual cuidado en la realización de las figuras y cuadros, y la colaboración de todos aquellos que me ofrecieron su ayuda.

Finalmente, y si esta ocasión es también la de recordar los hechos y las personas que me han ayudado a culminar los estudios universitarios, debo dedicar las mejores palabras a Carmen, mi mujer y compañera de sustos y alegrías desde el inicio de mi Licenciatura y eficaz colaboradora de las interminables horas que han llevado a poner el punto final a este trabajo.

Madrid, Mayo de 1982

INDICE GENERAL

	<u>Página</u>
INTRODUCCION	1
RECUERDO HISTORICO	6
ESTADO ACTUAL	56
ESTUDIO CLINICO EXPERIMENTAL	
OBJETIVOS	60
MATERIAL Y METODO	64
RESULTADOS	89
CONCLUSIONES	121
BIBLIOGRAFIA	125

1

INTRODUCCION

En la actualidad la palabra cáncer debe perder el dramatismo que tradicionalmente ha tenido como denominación de un grave proceso patológico, casi siempre mortal, tan antiguo como la propia humanidad. Se puede decir hoy día que el cáncer es un conjunto de enfermedades definidas, con una evolución predecible y capaces de reaccionar a un régimen terapéutico específico, lo cual permite conseguir un control efectivo de las mismas en gran cantidad de casos. Muchas enfermedades oncológicas, consideradas incurables hasta hace menos de cuarenta años, alcanzan hoy una curabilidad del 75 % de los casos, entendiendo como tal la probabilidad de vida semejante a la de la población no tumoral.

Los conocimientos actuales sobre los factores biológicos implicados en el control de la cinética tumoral, obtenidos mediante estudios histoquímicos, inmunológicos y endocrinológicos, además de los actuales medios físicos de diagnóstico, permiten predecir en cada caso la posible evolución.

La Oncología es ya una ciencia con un amplio abanico de posibilidades futuras. El control de las neoplasias malignas exige la conjunción de una serie de técnicas terapéuticas totalmente diferentes entre sí, y la aplicación de unos conocimientos clínicos que abarcan todas las ramas de la ciencia médica.

Quedan atrás los años en que el diagnóstico precoz seguido de la extirpación quirúrgica del tumor por el especialista más idóneo según la localización, complementada o no con la radioterapia, eran el único arma empleada en la lucha contra el cáncer.

La vieja sentencia médica "no hay enfermedades sino en enfermos" pocas veces podrá ser aplicada de forma más certera que en la enfermedad oncológica. La individualidad de las manifestaciones clínicas con que aparecen las neoplasias malignas es algo palpable en la clínica diaria. Este hecho, unido a la complejidad terapéutica, ha llevado a la creación de los "Comités de Tumores" hospitalarios, encargados de decidir el programa terapéutico idóneo en cada caso, según la edad del paciente, el sexo, tipo de tumor y localización, extensión tumoral, etc., y a la aparición de la especialidad de Oncología Clínica como entidad independiente, así como a la creación de protocolos terapéuticos interhospitalarios.

El uso de las radiaciones ionizantes ha contribuido en gran manera al éxito terapéutico del cáncer. Por una parte, el uso de isótopos radiactivos ha permitido el diagnóstico precoz de la enfermedad oncológica, incluso antes de manifestarse clínicamente, y el conocimiento preciso de la extensión general del tumor.

Por otra parte, el tratamiento de los tumores malignos con radiaciones ionizantes es casi tan antiguo como el propio descubrimiento de las mismas. Durante muchos años la radioterapia fue una simple aliada de la cirugía, en cuanto que era una segunda posibilidad de tratamiento, solo cuando la cirugía fuera imposible o hubiera fracasado. En la actualidad, probablemente más del 50 % de los pacientes oncológicos reciben radioterapia en alguna fase de la evolución de su enfermedad.

El objetivo primario y axioma fundamental de la radioterapia es conseguir la erradicación del tumor mediante el depósito de la máxima energía posible en la zona tumoral, aplicando la mínima dosis a los tejidos sanos que rodean al tumor y que son

atravesados por el haz de radiación.

Para conseguir esto, además de emplear determinadas técnicas radiológicas, se han realizado progresos en dos campos científicos: físico y biológico.

En primer lugar, se ha conseguido un incremento progresivo y continuo de las energías utilizadas. Así, se ha pasado del uso terapéutico de los rayos X de 100 KV a principios de siglo al empleo actual de las energías de supervoltaje, cientos de veces superiores a aquellas. Por otra parte, un importante avance supuso el empleo de radiaciones distintas de los rayos X. En los años cincuenta se generalizó el uso de la telecobaltoterapia, aprovechando la radiación gamma del Co^{60} . En los años sesenta se extendió el uso de las radiaciones corpusculares, en primer lugar los electrones, cuyo uso había comenzado ya en 1930 y que producen un mayor depósito de energía en los recorridos iniciales en comparación con las radiaciones electromagnéticas empleadas anteriormente. Actualmente, el uso de otras partículas atómicas como los neutrones, mesones, etc. auguran un esperanzador porvenir al control local de los tumores malignos.

Aceptando como cierto en la mayoría de los casos que el desprendimiento de algunas células de un tumor maligno y su posterior anidación en otros territorios orgánicos es la base de la extensión a distancia de la enfermedad, este control local y, por lo tanto los tratamientos radiológicos, cobra una importancia capital a la hora del pronóstico.

Los descubrimientos biológicos han contribuido de forma decisiva al conocimiento de la respuesta tumoral a las radiacio -

nes ionizantes y, por tanto, al estudio de la diferente radiosensibilidad tumoral.

Hoy día conocemos los mecanismos celulares íntimos que influyen en la radiosensibilidad de un tumor determinado. Por ello, la búsqueda de cualquier medio que potencie el efecto terapéutico de las radiaciones es una obsesión en el campo de la radiología, y justifica la realización de este trabajo.

6

RECUERDO HISTORICO

Desde el comienzo del uso terapéutico de las radiaciones ionizantes (RI), se observó que, al menos aparentemente, no afectaban por igual a todas las células. Parecían existir unos determinados factores inherentes a la estructura de cada célula, que condicionaban la susceptibilidad de sufrir daños de los diferentes materiales biológicos, a causa de las RI, es decir, la diferente RADIOSENSIBILIDAD de los mismos.

En 1906, J. Bergonié, L. Triboudeau, basándose en que las RI parecían destruir las células de las neoplasias malignas de forma selectiva, es decir, sin dañar los tejidos sanos, y que ciertos tejidos sufrían daños con dosis que parecían no dañar a otros tejidos, realizaron una serie de experimentos irradiando testículos de roedores, ya que este órgano contiene células en diferentes estadios de diferenciación y reproducción por lo que los resultados obtenidos podrían ser aplicados al resto de los tejidos orgánicos.

De estos trabajos dedujeron (Bergonié y Triboudeau, 1906) que las células inmaduras que se dividían resultaban dañadas con dosis más bajas que las células maduras que no se dividían. Ello les llevó a formular su ley sobre la radiosensibilidad, según la cual una célula es tanto más sensible a las RI 1) cuanto mayor sea su actividad reproductora, 2) más largo su porvenir cariocinético, y 3) más indiferenciada sea.

Hoy día sabemos que la radiosensibilidad de la célula varía según el momento celular en que se encuentre y que la mi

tosis (fase "M") es el momento en que la radiosensibilidad es mayor (Zermeno 1969, Hamilton 1969), mientras que la fase "S" (síntesis del ADN), y sobre todo el intervalo S-G₂, es en la que presentan mayor radiorresistencia. Años después del enunciado de la ley de Bergonié y Tribondeau, otros autores (Ancel y Vitemberger, 1925) postularon algunas modificaciones a la misma. Para ellos, todas las células tienen la misma radiosensibilidad intrínseca para un mismo momento celular, de forma que el daño con una determinada dosis de radiación se producirá solamente si la célula se divide, es decir, la radiosensibilidad celular dependerá según estos autores de la "tensión biológica" a la que se encuentre sometida la célula y, precisamente, el "stress biológico" más importante es la necesidad de división. En resumidas cuentas, Ancel y Vitemberger mantenían como factor primordial de la radiosensibilidad celular la actividad mitótica definida ya por Bergonié y Tribondeau, cuya ley continúa siendo válida hoy, salvo algunas excepciones, como índice de la radiosensibilidad celular.

De lo dicho se desprende que la mayor o menor radiosensibilidad de un tejido u órgano dependerá no del tipo celular que lo forma, sino del número de células que se encuentren en mitosis (índice mitótico) en el momento de la irradiación. Esto explica el hecho de que los tumores de crecimiento lento regresan por lo general lentamente al ser irradiados.

De lo dicho podría pensarse que, conociendo el índice

mitótico de un tumor determinado se podría predecir su reducción frente a una dosis determinada. Bastaría para ello realizar unas gráficas patrón para cada tipo de tumor, representando la tasa de células supervivientes en función de la dosis creciente de radiación.

Efectivamente, se han realizado estudios (Elkind 1959, 1965, Carsten 1959, Hewitt 1959, Powers 1963) encaminados a obtener la relación supervivencia-dosis en grupos celulares cultivados e irradiados "in vitro". Los resultados muestran un descenso progresivo de la supervivencia global a medida que aumenta la dosis de radiación administrada.

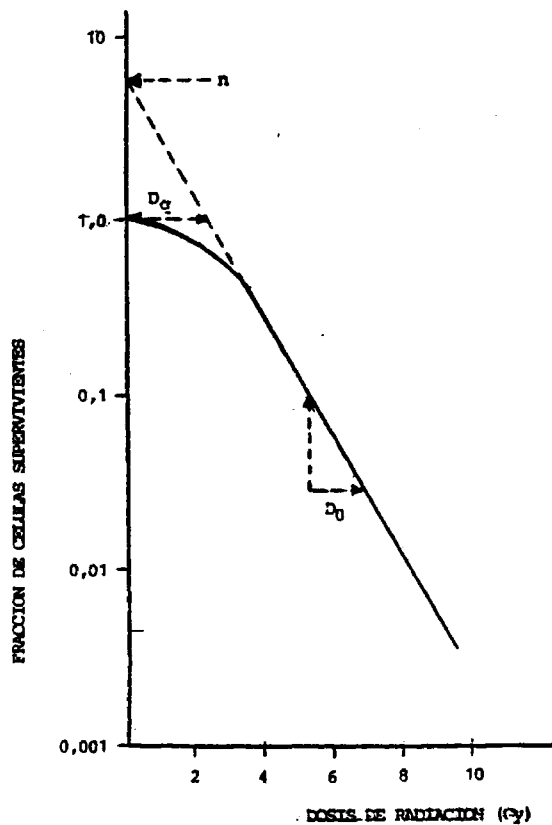
Al realizar el mismo estudio en agrupaciones celulares "in vivo", bien mediante inoculación o trasplante, bien estudiando tejidos sanos (Till, 1961; Grdina 1975, 1976; Terzaghi, 1976; Withers 1967) se obtuvo un resultado prácticamente igual. La representación gráfica de la relación supervivencia-dosis es prácticamente siempre una caída exponencial a partir de una determinada dosis, precedida por una pendiente más suave (Puck, 1956) ó "hombro", que a veces puede faltar, y que corresponde a la dosis de radiación más baja. Quiere esto decir que a partir de una determinada dosis, los aumentos iguales de esta producirán disminuciones iguales en la fracción de supervivencia.

La interacción de las RI con las células es una probabilidad aleatoria. En consecuencia, si se irradia una deter-

minada población celular con una dosis dada, algunas células sufrirán lesiones letales, otras recibirán lesiones subletales y otras no sufrirán lesión alguna. Al aumentar la dosis hay una probabilidad creciente de que se produzcan lesiones.

La curva de supervivencia celular se define mediante tres parámetros gráficos: "n" (el número de extrapolación); la dosis "D₀" (o dosis D₃₇); y D_q (dosis cuasi-umbral), tal como vemos en la Figura 1.

Fig. 1. CURVA DE SUPERVIVENCIA-DOSIS



El número de extrapolación "n" se determina extrapolando hacia atrás la parte inicial de la curva hasta su intersección con el eje de ordenadas. El valor de n varía de 2 a 10 en los mamíferos.

Do se determina a partir de la parte exponencial de la curva y es el inverso de la pendiente ($1/\text{pendiente}$). Se define como la dosis que inactiva a toda la población menos el 37%. Esta D_0 define la radiosensibilidad de una población. La dosis D_q es la dosis en la cual la curva se hace exponencial.

Estas curvas de supervivencia son la expresión de unos resultados obtenidos con unas poblaciones celulares irradiadas con rayos X o gamma en condiciones patrón de presión y oxigenación. Sin embargo, muchas veces ocurre que el efecto de las RI sobre los tejidos, sobre todo cuando se trata de neoplasias malignas, no es la sumación de los efectos individuales sobre cada célula. Ello es debido a que existen factores locales que pueden modificar la respuesta de todas o de un conjunto de células de una población. Estos factores pueden ser de varios tipos:

- 1.- Físicos: LET, Rendimiento.
- 2.- Biológicos: Ciclo celular, Reparación intracelular.
- 3.- Químicos: Radiosensibilizadores, Radioprotectores.
Quimioterápicos, etc.

Hay que tener presente que la variación de la sensibilidad celular inducida por estos factores es solo aparente; la

célula continúa siendo la misma y con las mismas características (en división o no, diferenciada o no diferenciada). Lo que cambia es un factor externo, bien el tipo o calidad de la radiación, bien el entorno celular, ejerciendo así una influencia sobre la respuesta celular a la radiación. Como estos factores no cambian las características celulares específicas que determinan la sensibilidad celular, al cambio de respuesta inducido por estos factores se le llama "sensibilidad condicional".

Por eso, Ancel y Vitemberger postularon la modificación de la ley de Bergonié y Tribondeau también a este respecto, sustituyendo el concepto de diferenciación celular como determinante de la sensibilidad por el de la presencia de factores externos pre y postirradiación.

Con respecto a los factores físicos, debemos recordar aquí que el primer efecto de las RI al interaccionar con la materia es la producción de ionizaciones y excitaciones. Dada la importancia que tiene la distribución espacial de esta ionización, LEA (1936) creó el concepto de densidad iónica o ionización específica (i.e.), que es la cantidad de pares iónicos que se forman en un gas, líquido o tejido orgánico por unidad de recorrido expresado en micrometros. Estos i.e. dependen de:

- 1.- La energía del fotón o partícula ionizante.
- 2.- La naturaleza de la partícula

- 3.- La naturaleza del medio sobre el que incide
- 4.- La velocidad del agente ionizante, ya que la cesión de energía por unidad de recorrido está en razón inversa de la velocidad. A mayor velocidad, menor ionización específica.

La i.e. no es uniforme a lo largo de todo el recorrido, porque la partícula ionizante se hace progresivamente más lenta y aumenta su ionización específica de tal manera que esta es máxima al final del recorrido. Deben tenerse en cuenta también las ionizaciones secundarias producidas.

Una partícula ionizante, según acabamos de decir, pierde energía a lo largo del trayecto. Siendo la unidad de recorrido el micrometro, la cantidad de energía cedida en esa distancia es la llamada Transferencia Lineal de Energía (Linear Energy Transfer o LET). Su relación con la i.e. es:

$$\frac{LET}{W} = i.e.$$

Siendo W la energía de la radiación.

Un término que relaciona la propiedad de las radiaciones de distinta LET es la Eficacia Biológica Relativa (EBR). Para obtener con dos radiaciones de distinta LET, A y B, el mismo efecto biológico sobre un medio, las dosis absorbidas por gramo de cada una de ellas ha de ser diferente: D_A y D_B . El cociente D_A/D_B representa la eficacia de la radiación B con respecto a la A. Si el efecto observado es una acción biológi-

ca, esta relación define la EBR:

$$\text{EBR} = \frac{\text{Dosis en rad de RX de 250 KV necesaria para producir un efecto}}{\text{Dosis en rad de otra radiación necesaria para producir el mismo efecto.}}$$

Es decir, es el efecto biológico de una radiación dada comparado con el de una radiación de 250 KeV.

La principal ventaja del uso de radiaciones de alta LET es la posibilidad de producir gran cantidad de ionizaciones y por tanto, daños celulares en muy poco recorrido. Se han comparado (Barendsen 1966 ,Neary 1967, Field, 1967, Denekamp 1971, Fowler 1972, Hall 1975, Tommasino 1979) los efectos biológicos de las radiaciones de alta LET (partículas α y neutrones) con los de las radiaciones electromagnéticas (rayos X y γ). Los resultados muestran que para una misma dosis de radiación la EBR es mucho mayor para las radiaciones corpusculares. Los valores medios de LET (en KeV/ μ m) de los distintos tipos de radiación son los siguientes (Latorre 1979):

Co-60.....	0,3
Rayos X de 3 MeV.....	0,3
Rayos X de 250 KeV.....	3,0
Electrones 1,0 MeV.....	0,25
Electrones 1,0 KeV.....	12,3
Neutrones 19 MeV.....	7,0
Neutrones 2,5 MeV.....	20,0
Partículas alfa de 5 MeV.....	100,0

De lo dicho se desprende que el uso de radiaciones de alta LET, concretamente neutrones y otras partículas nucleares, pueda modificar la respuesta celular hasta el punto de anular los factores biológicos y químicos, de ahí el interés actual en el estudio de la aplicación clínica de estos tipos de radiación.

Por otra parte, la tasa de dosis puede hacer variar también la respuesta celular. Sabido es que las dosis bajas son menos efectivas que las dosis altas. Ello es lógico, puesto que la célula puede reparar los daños sufridos por las dosis bajas (el "hombro" de la curva supervivencia-dosis), mientras que las dosis altas producirán un mayor número de "impactos" y la célula no tendrá posibilidad de repararlos. Esto no es aplicable a las radiaciones de alta LET, debido a la gran densidad de ionizaciones producidas por este tipo de radiación que hacen incluso desaparecer el hombro de la curva.

Con respecto a los factores biológicos, insistiremos aquí en la mayor o menor sensibilidad intrínseca de la célula según el momento del ciclo en que se encuentre.

Por otra parte, la célula es capaz de reparar, tal como se ha dicho, las lesiones producidas siempre que el número de "impactos" recibidos no sea lo suficientemente alto como para producir un daño letal. Tal como se ha dicho, la reparación celular (Elkind 1959, 1965) es la responsable del hombro inicial de la curva supervivencia-dosis. Por otra parte, esta reparación celular hace que una dosis de radiación determinada

sea menos efectiva si se administra fraccionada que administrándola en dosis única.

Comentábamos la existencia de un tercer grupo de factores modificadores de la respuesta celular: los factores químicos. Dentro de este grupo podemos incluir aquellos productos destinados a detener las poblaciones celulares en un determinado momento del ciclo, generalmente a nivel de la fase "S" o duplicación del ADN. Tras un período de tiempo variable, las células detenidas en esta fase se encontrarán en fase "M" (mitosis), pudiendo ser entonces destruidas mediante las RI en mayor cantidad que en condiciones normales, ya que se habrá producido un agrupamiento de células en fase "S" que pasarán posteriormente y de forma simultánea a la fase "M". Debido a esta acción, los agentes quimioterápicos de este grupo han sido llamados en conjunto agentes de sincronización celular y entre ellos los más empleados suelen ser los antimetabolitos como el metotrexato, 6-mercaptopurina, ara-C, 5-Fluorouracilo (5-Fu) y 6-Tioguanina y ciertos antibióticos.

Otro grupo de agentes químicos que pueden modificar el entorno celular está formado por los destinados a sustituir el llamado EFECTO OXIGENO.

Ya a principios de siglo se había demostrado (Schwartz 1909) que la radiosensibilidad de la piel humana disminuía a causa de la isquemia. Usando rayos X y gamma el autor citado demostró que la fuerte presión aplicada sobre la piel durante la irradiación reducía en gran manera la reacción sub

siguiente en comparación con la irradiación en condiciones normales. Más tarde, otro autor (Jolly 1924) encontró una reducción del daño producido en el timo de cobayas y ratas al ocluir por ligadura el aporte sanguíneo durante la irradiación y Mottram realizó durante varios años (1924, 1932, 1936) una serie de trabajos que demostraron el aumento de la radiorresistencia de ciertos órganos de rata al ocluir el aporte sanguíneo por ligadura y presión o haciéndolas anémicas por sangría. Otros autores (Crabtree 1933, Evans, 1942, Lacassagne 1942, Dowdy 1950, Read 1951, 1952 a, 1952 b) encontraron un descenso de la radiosensibilidad para diferentes grados de anoxia.

Gray y otros (1953) encontraron un factor de 1,5 a 2 en el aumento de la sensibilidad de ciertos tumores irradiados "in vivo" cuando los animales respiraban oxígeno a 3 atmósferas de presión por comparación con la respuesta del mismo tipo de tumor cuando los animales respiraban aire. Esto quería decir que se necesitaba una dosis de 1,5 a 2 veces superior para obtener la misma respuesta tumoral cuando los animales respiraban aire que cuando recibían oxígeno hiperbárico.

Otros autores corroboraron estos hallazgos mediante técnicas diferentes, que incluían la determinación de los potenciales redox intracelulares (Cater 1954) y la observación del fenómeno en diferentes materiales biológicos. Los resultados mostraban unánimemente (Howard-Flanders, 1957 a, Hall 1966, 1972, Hewitt 1967, Hill 1971, Epp 1968, Littbrand 1969, Franko 1979 a, Grdina 1976) que el oxígeno era el más potente y uni-

versal modificador de la radiosensibilidad celular, que aumenta cuando aquel está presente y disminuye cuando la pO_2 decae. A este efecto radiosensibilizador del oxígeno se le conoce con el nombre de efecto oxígeno. Habitualmente se expresa la capacidad sensibilizadora del oxígeno como la "relación de potenciación por el oxígeno" (Oxygen enhancement ratio, OER), que es el cociente entre la dosis necesaria para producir una respuesta determinada en ausencia de oxígeno y la dosis necesaria para producir la misma respuesta en presencia de oxígeno.

El efecto oxígeno no es ilimitado, sino que aumenta hasta que exista una pO_2 de 20-40 mmHg a partir de la cual se estabiliza y no aumenta aunque se incremente la pO_2 . Precisamente la pO_2 de 20-40 mm Hg es la existente en los tejidos normales, por lo que será imposible producir un efecto oxígeno en las células orgánicas que estén ya bien oxigenadas.

La actividad sensibilizadora del oxígeno es mayor cuando se administra precisamente (Howard-Flanders, 1958, Shenoy 1975) durante la irradiación. Dado que la interacción de las RI con la materia es muy rápida (10^{-16} a 10^{-5} s.) se ha pensado que el mecanismo de acción del oxígeno tiene lugar a nivel de las reacciones químicas iniciales que producen las RI y probablemente también transformando de alguna forma el potencial de membrana de la célula. Aunque aún no se conocen con certeza todos los mecanismos de sensibilización, es seguro que en presencia de oxígeno hay una mayor cantidad de roturas de las moléculas de ADN (Koch 1975, 1977)

junto a una incapacidad para reparar esos daños.

La OER en las células de mamíferos varía entre 2 y 3, dependiendo de la calidad de energía empleada. Para las radiaciones de alta LET (neutrones lentos y partículas α) la OER (Blakely 1976, Bosiljanoff 1977) es prácticamente 1, es decir, no existe el efecto oxígeno. Ello es lógico teniendo en cuenta, como ya se ha dicho, el acúmulo de ionizaciones que estas partículas producen a su paso.

La presencia de células hipóxicas en los tumores malignos puede, pues, constituir un serio inconveniente para su control mediante las RI. Por ello, desde los años 50 se ha realizado una búsqueda incesante de un medio que consiga igualar el efecto oxígeno en este tipo de tumores.

En este trabajo hemos ensayado precisamente la capacidad sensibilizadora de uno de los productos de la última generación de radiosensibilizadores.

LAS CELULAS HIPOXICAS

Conviene hacer aquí un recuerdo de la estructura tumoral, para mejor comprensión del mecanismo de acción de los radiosensibilizadores oxígeno-miméticos.

Un tumor, como cualquier tejido, está formado por un parénquima constituido por células tumorales, y un estroma formado por vasos sanguíneos y linfáticos y nervios. En mu-

chas neoplasias malignas, el rápido crecimiento del parénquima (Denekamp, 1970) no conlleva una proliferación similar de los vasos sanguíneos. Esta anarquía vascular (Goldacre 1962, Steel 1966, Rogers, 1969, Tannock 1969) hace que aparezcan zonas de necrosis centrales ó múltiples debido a isquemia.

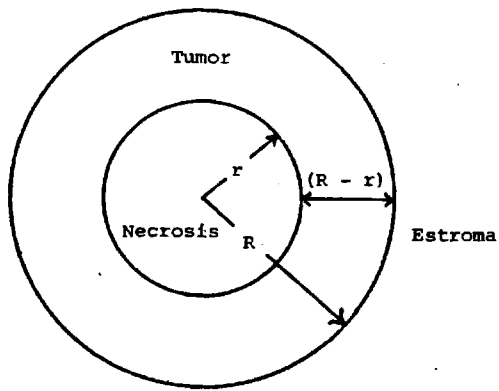
En 1955 Thomlinson y Gray (Fig. 2A) observaron que cierto tipo de tumores tenían una zona necrótica central (Thomlinson y Gray 1955) con un radio determinado (r). La distancia "R" representa el radio total desde el centro del tumor hasta los vasos sanguíneos. A medida que el tumor crece, lo hace también la zona de necrosis (r), manteniéndose invariable la zona $R-r$ (Fig. 2 B). Se deduce por tanto que la zona $R-r$ corresponde a la máxima distancia de difusión del Oxígeno, que para estos autores es de 145 a 190 μm . Las variaciones se deben al grado de oxígeno consumido por las células de esta región.

Posiblemente existan otros factores causantes de la hipoxia, ya que se han encontrado zonas de necrosis (Franko 1979 b) en tumores experimentales, a una distancia de difusión del oxígeno menor de 80 micrometros.

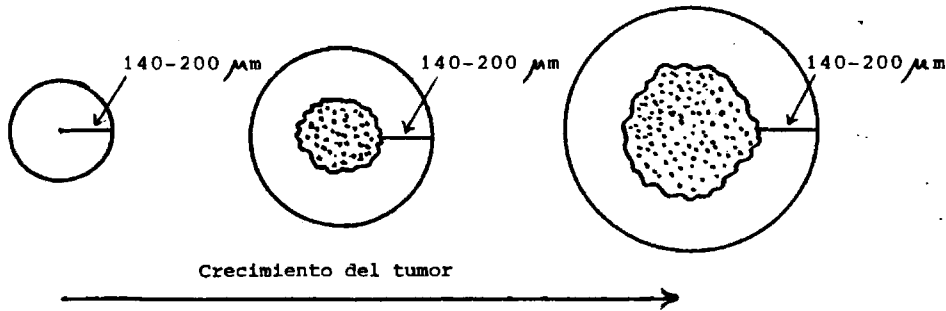
Lo cierto es que existe (Fig. 2 C) una población celular próxima al estroma y, por tanto, bien oxigenada que será radiosensible y que mantiene la capacidad de proliferación; son las células denominadas "fracción de crecimiento", responsables del aumento de tamaño del tumor. Las células necróticas tampoco representarán ningún problema en radio-

Fig. 2

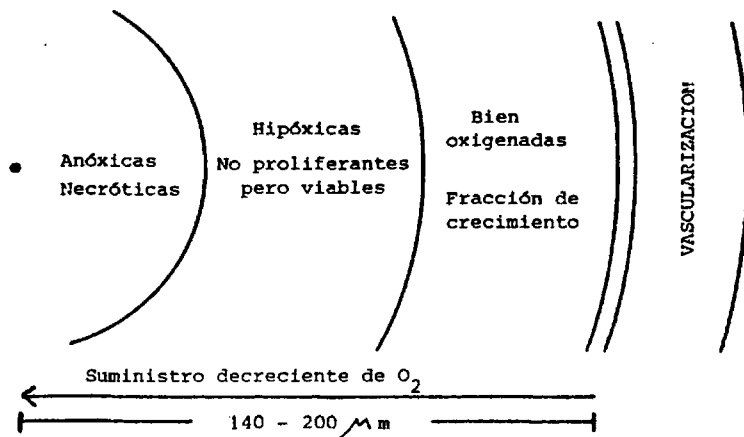
A) Esquema de la estructura tumoral según Thomlinson:



B) Crecimiento tumoral. La anchura del parénquima bien oxigenado permanece constante:



C) Poblaciones celulares de cada estrato:



terapia. Existe, sin embargo una zona intermedia entre las dos anteriores que corresponde a las células moderadamente hipóxicas y que han perdido momentáneamente su capacidad de reproducción (viables pero no proliferantes). Estas células son precisamente más radiorresistentes pudiendo permanecer estacionarias durante el tratamiento para después, una vez reoxigenadas, recuperar su capacidad proliferativa y hacer fracasar en consecuencia el tratamiento radiológico. La presencia de estas células hipóxicas y la dependencia de la difusión del oxígeno han sido confirmadas (Epp 1973, Tannock 1970, 1972, Hill 1977 a) posteriormente.

FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS DE RADIACION

La dosis total que recibe un tumor en un tratamiento radiológico con terapia externa se divide en fracciones diarias (fraccionamiento) que se aplican durante un determinado tiempo (tiempo de prostración). Esta dosis total, así como el número de fracciones y dosis en cada una de ellas y el tiempo total se calculan en cada caso en función del tamaño del tumor, localización, número de campos de entrada de la radiación, estado general del enfermo, etc.

Las técnicas de dosis fraccionada (Latorre 1979) se iniciaron en 1927 cuando se observó que las células germinales de los testículos podían ser esterilizadas con menor daño para la piel que las recubría al dividir en fracciones la

dosis total administrada.

Aunque se ha demostrado que biológicamente una dosis de radiación es más eficaz si se aplica como dosis única, la experiencia demuestra que las dosis fraccionadas son más eficaces a la hora de conseguir la erradicación completa del tumor.

La administración de dosis fraccionadas de radiación produce en los tejidos vivos una serie de fenómenos conocidos como "las cuatro erres" de la radioterapia: reparación, repoblación, reagrupamiento y reoxigenación. Las tres primeras son válidas tanto para células tumorales como para células sanas. La reoxigenación, sin embargo, es una característica exclusiva de las células hipóxicas tumorales.

La reparación es la capacidad que tienen las células que han recibido un daño subletal de conseguir recuperar su integridad en el intervalo entre la dosis recibida y la dosis siguiente.

El reagrupamiento es el mismo fenómeno que se consigue con ciertos citostáticos de "sincronización celular". Una dosis subletal produce una detención del ciclo celular en una proporción variable de células, de forma que al cabo de un tiempo determinado este conjunto de células pasarán sincrónicamente a la fase de mitosis sumándose a las que habían llegado a esta fase sin haber sufrido daño alguno. Este fenómeno conlleva, pues, un aumento de la radiosensibilidad tu-

moral, a diferencia de la reparación.

El tercer factor, la repoblación, es debido probablemente a la mejoría de la nutrición y oxigenación del tumor al ser destruida una determinada cantidad de células tras la irradiación.

Estos tres mecanismos de respuesta tumoral han sido comprobados experimentalmente (Lajtha 1960, Hermens, 1969, Cairnie 1967, Denekamp 1969) y su estudio detallado se sale de los objetivos de este trabajo.

El cuarto factor, la reoxigenación, conviene ser recordado más detenidamente ya que constituye en sí mismo un potente mecanismo de radiosensibilización. Después de cada dosis recibida durante un tratamiento fraccionado, una determinada proporción de células del compartimento bien oxigenado se destruye. De esta forma, en el intervalo entre dos dosis de radiación parte de las células hipóxicas pueden recibir oxígeno al haber disminuido la distancia a los capilares y el consumo de oxígeno por parte del compartimento bien oxigenado. Así, estas células reoxigenadas tendrán más posibilidad de resultar dañadas al recibir la dosis de radiación siguiente.

Este mecanismo, perfectamente estudiado (Ellis, 1966, Hawkes 1968, Van Putten 1968 a, 1968 b, Howes 1969, Kalman 1972, McNally 1972, Fowler 1974, Brown 1979, Thomlinson 1966) no permite sin embargo el control total de las neoplasias ma

lignas cuando la tasa de células hipóxicas es muy alta o cuando el crecimiento tumoral es lento, es decir, hay un bajo índice mitótico, en cuyo caso la destrucción celular en cada dosis de radiación es pequeña.

De todo lo dicho se desprende la capital importancia del oxígeno como sensibilizador químico. De ahí que, desde la demostración de su actividad, la mayor parte de los trabajos sobre radiosensibilización hayan ido encaminados a aumentar el aporte de oxígeno al tumor o bien a conseguir productos que lo sustituyan en sus funciones biológicas.

OXIGENO HIPERBARICO

Intuido ya el hecho en los años cuarenta (Ellis, 1950), los trabajos de Gray (1953) y otros habían demostrado que la radiosensibilidad de ciertos tumores animales aumenta al respirar oxígeno a una presión superior a una atmósfera. La explicación sería que al aumentar la pO_2 aumenta también la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre y, en consecuencia, el aporte del mismo a los tejidos tumorales puede verse también aumentado, consiguiéndose así un "efecto oxígeno".

Tras el primer ensayo clínico con oxígeno hiperbárico (Churchill-Davidson, 1955), se crearon sistemas experimentales (Thomlinson 1960) para comparar los diferentes tipos de tratamiento posibles. Tras un período de auge de esta técnica durante los años sesenta (Van den Brenk, 1965, 1968, Hurley

1972, Henk 1970, Cade 1967, Bates 1969, Wright 1957, Evans 1965, Milne 1973, Berry 1978, Fletcher 1977, Johnson 1967) y parte de los setenta se obtuvieron resultados dispares. Así, se observó una buena respuesta en el caso del carcinoma de cérvix uterino y de cabeza y cuello (Watson 1978) y, sin embargo, la respuesta fue nula comparada con las condiciones de tratamiento normales en la mayoría de los casos de carcinoma de vejiga y bronquio (Plenk 1972, Cade 1978, Dische 1979 a).

Probablemente, los fracasos sean debidos a dos causas. En primer lugar, el aumento de la pO_2 puede determinar una vasoconstricción arteriolar con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo en los capilares. El aumento de la pCO_2 determina, por el contrario, una vasodilatación a nivel de los esfínteres precapilares, lo cual es la base para el empleo de carbógeno en ciertos tratamientos radiológicos experimentales. Otra posible causa de fracaso del oxígeno hiperbárico es que las células del compartimento parenquimatoso tengan un alto grado de consumo de oxígeno, por lo que las células distantes permanecerán hipóxicas. La persistencia de solamente el 1% de las células hipóxicas puede ser determinante para la pérdida del control del tumor.

La disparidad de resultados, unida a las dificultades técnicas del tratamiento, que incluía la anestesia del paciente, la adaptación previa a la irradiación durante al menos 30 minutos, la descompresión, el peligro de incendio, etc., hicieron que en el último lustro se haya abandonado

prácticamente esta técnica empleándose hoy día solo experimentalmente. A este abandono de su uso en clínica han contribuido decisivamente el uso de los citostáticos en combinación con la radioterapia, las modificaciones en el fraccionamiento, el uso de partículas pesadas como los neutrones y piones, y el uso de agentes radiosensibilizadores de las células hipoxicas.

Sin embargo, el oxígeno hiperbárico fue el único método efectivo en cuanto a mejorar el efecto de la radioterapia en la clínica humana y puede por lo tanto seguir empleándose en aquellos tipos de tumores para los que se mostró eficaz. Ha sido empleado durante 25 años y esto es motivo suficiente para que ocupe un lugar destacado en la historia del tratamiento del cáncer con radioterapia, y justifica sobradamente la revisión del mismo que hemos realizado.

RADIOSENSIBILIZADORES

El primer producto empleado en clínica como radiosensibilizador fue la vitamina K_1 (Synkavit). Mitchell, en 1948 demostró una significativa mejoría en un grupo de 240 pacientes de cáncer avanzado tratados con grandes dosis de este producto. Se trataba de bloquear la síntesis de los ácidos nucleicos por un mecanismo diferente al de la radiación. Se había comprobado que esta sustancia causaba la inhibición de las mitosis en tejidos cultivados de fibroblastos. Probablemente, el mecanismo de acción sea el bloqueo de los grupos reductores -SH de las moléculas radioprotectoras celula-

res (Glutati6n, amino6cidos azufrados, etc.).

Con anterioridad se habían empleado experimentalmente ciertos compuestos, unas veces de forma empírica como en el caso de los colorantes de anilina (Mottram 1929) y otras con cierta base biol6gica como el uso de 6cido l6ctico y yodoac6tico (Franks 1934).

Otros muchos compuestos con capacidad radiosensibilizadora fueron empleados despu6s experimentalmente, algunos de los cuales han sido ya citados como radiosensibilizadores químicos (Bane 1957): agentes alquilantes (tetramina), pirimidinas halogenadas como 5-FU, bromouridina (Cole 1963, Lohman 1972), hidroxilurea (Legris 1969), actinomycina D (Hagemann 1973), antagonistas del 6cido f6lico y otros citostáticos (Richmond 1976,1977). Sin embargo, todos estos agentes actúan por igual sobre las células hip6xicas y sobre las células bien oxigenadas, por lo tanto no puede obtenerse con ellos un beneficio completo en radioterapia clínica.

SENSIBILIZADORES DE AFINIDAD ELECTRONICA.

Para una mejor comprensi6n de los mecanismos de acci6n de estos compuestos, debemos recordar aquí los efectos producidos por las RI sobre la célula.

A mediados de los a6os cuarenta, los conocimientos (Lea 1946, 1955) de los efectos biol6gicos de las RI sobre las c6

lulas podrían resumirse en los siguientes: inactivación de los virus, efectos letales sobre algunas células; mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas.

Todos estos efectos podían explicarse por un mecanismo descrito por DESSAUER en 1922 y que se denomina "acción directa". Se entiende por tal las ionizaciones y excitaciones que se producen en las moléculas biológicas como efecto primario de la radiación incidente. La radiación actúa, pues, por "impactos" sobre determinados "blancos", de cuya importancia biológica dependerá la mayor o menor afectación de la célula.

Sin embargo, una gran proporción del contenido total de la célula es agua y por lo tanto una gran parte de esta acción directa tendrá lugar en ella. Cuando los productos derivados de la ionización del agua reaccionen con las moléculas biológicas "blanco", se habrá producido la llamada "acción indirecta".

Los principales productos reactivos producidos como consecuencia de la radiolisis del agua son los llamados RADICALES LIBRES:

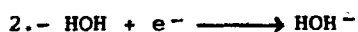
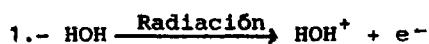
Un enlace covalente (:) está constituido por un par de electrones cuyos spin son opuestos. En la ruptura de este enlace, cada fragmento se lleva con él un electrón no apareado (electrón desapareado).



Un fragmento molecular portador de un electrón despareado se llama radical libre y se representa por R^\cdot . La presencia de este electrón despareado confiere al radical una gran actividad química.

El radical libre tiene un momento magnético determinado, lo que permite su detección por una técnica de resonancia magnética electrónica.

La absorción de la radiación por una molécula de agua da como consecuencia la formación de dos iones:

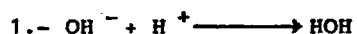


Los dos iones producidos son inestables, por lo que se disocian, formándose otro ión y un radical libre:



El resultado es, pues, la formación de un par de iones (H^+ , OH^-) y de radicales libres (H^\cdot , OH^\cdot).

Las posibilidades de reacción son varias

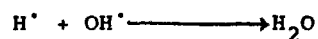


no habrá daño celular.

2.- Reacción química de los iones, con daño celular, pero debido a la escasa energía de los mismos

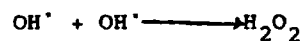
esta posibilidad es poco probable ya que lo normal es la recombinación anterior.

3.- Recombinación de los radicales libres:

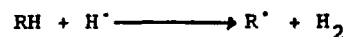


No hay daño celular.

4.- Unión a otros radicales libres, formando otra molécula (agua oxigenada p. ej.) que puede ser dañina para la célula:

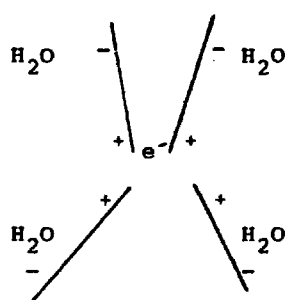


5.- Reacción con otras moléculas de la célula, formando estructuras nuevas o lesionadas:



El efecto de estos radicales libres en la célula se potencia por su capacidad para iniciar reacciones químicas y por lo tanto para producir lesiones a distancia.

Cuando los electrones emitidos por la ionización de moléculas no son capturados por otras moléculas y pierden progresivamente su energía cinética por colisión pueden llegar a ser detenidos por moléculas de agua, fuertemente polarizadas, y reciben el nombre de electrones solvatados e hidratados o electrones acuosos, representados por e_{aq}^{-}



Estos electrones solvatados son fuertemente reductores, pudiendo romper los dobles enlaces.

La radiolisis del agua produce, por tanto:

OH^\cdot : oxidante

H^\cdot : hidrógeno naciente.

e_{aq}^- : reductores.

Al final de las sucesivas reacciones todas las moléculas quedarán en un estado estacionario, pero algunas habrán sido modificadas químicamente. El "rendimiento radioquímico" (G) se define como:

$$G = \frac{\text{no de moléculas modificadas o formadas}}{100 \text{ eV de energía absorbida}}$$

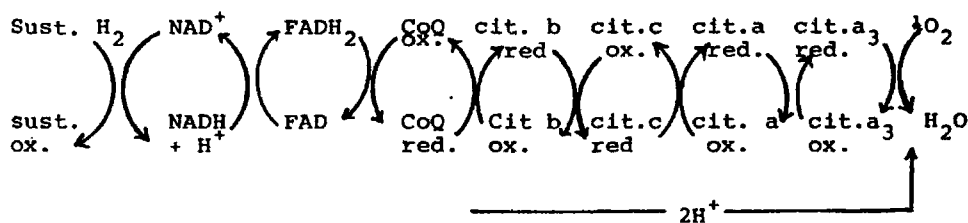
El tipo de lesión depende con frecuencia de la estructura de la molécula. En el caso de los polímeros orgánicos, las cadenas pueden sufrir roturas o reticulaciones por formación de puentes entre ellas.

Los radicales libres y su mecanismo de acción radioinducido constituyen aún hoy objeto de estudio, tal como vere-

mos más adelante.

La importancia biológica de esta "acción indirecta" fue apuntada en primer lugar por Alper (1956). El posterior descubrimiento de las relaciones entre la formación de radicales libres y los mecanismos de oxidorreducción celulares constituyó un hito fundamental a partir del cual todas las investigaciones sobre radiosensibilización han tenido por objeto el estudio de estas relaciones y/o la búsqueda de agentes que potenciaran las oxidaciones intracelulares.

El oxígeno es el agente oxidante más potente que pueda encontrarse en las células vivas y uno de los más oxidantes de la naturaleza. Esto quiere decir que tiene un alto potencial de reducción normal, esto es, una gran capacidad de reducirse al aceptar los electrones de un sustrato que se oxida. Las oxidaciones y reducciones celulares que tienen lugar en las crestas internas mitocondriales, se producen de acuerdo al esquema clásico de WIELAND, según el cual un sustrato que se oxida cede sus electrones a un cofactor de una enzima deshidrogenasa el cual se oxida a su vez al ceder los electrones a otro cofactor enzimático, de forma que los electrones van "viajando" a lo largo de los "eslabones" de la llamada CADENA RESPIRATORIA:



Los distintos elementos se encuentran ordenados de acuerdo al valor creciente de su potencial de reducción normal, Así, el primer eslabón son las piridinoproteínas, cuyo cofactor es el NAD^+ (Nicotinamida-adenin-dinucleótido) ó el NADP^+ (igual al anterior con un resto fosfórico más). El segundo eslabón son las flavoproteínas enzimáticas, cuyo cofactor es el FAD (flavin-adenin-dinucleótico) o el FMN (Flavin-mononucleótido), que cede los protones y electrones al "Coenzima Q" o Ubiquinonas (CoQ).

Los siguientes eslabones son los citocromos b, c_1, c, a y a_3 encargados de transportar los electrones hasta el oxígeno. Cada citocromo transporta un solo electrón, por lo que para transportar dos electrones, tal como ocurre en el esquema anterior, harán falta dos citocromos de cada tipo por cada molécula de NAD^+ , FAD y CoQ. Dado que los citocromos transportan solamente electrones, la formación de agua se hace a expensas de dos protones (H^+) captados del medio.

Vemos que el oxígeno es el último eslabón de la cadena, es decir, el aceptor final de electrones, de acuerdo a su alto potencial de reducción. Tiene por tanto una gran afinidad electrónica.

Los sensibilizadores electroafines deben ser por tanto sustancias de alto poder oxidante, capaces de sustituir en la cadena respiratoria el efecto del oxígeno.

A finales de los años cincuenta (Howard-Flanders 1957) se demostró la actividad sensibilizadora frente a las RI del

óxido nítrico, gas que posee una estructura atómica y características químicas muy semejantes al oxígeno.

En 1963, Adams y Dewey sugirieron que existe una relación entre la capacidad de sensibilizar las células hipóxicas y la afinidad electrónica del compuesto medida por su potencial de reducción. Los estudios posteriores con bacterias llevaron a la caracterización de un gran número de sensibilizadores de afinidad electrónica (Adams 1969) y, con pocas excepciones, se encontró que la sensibilización ocurría solo cuando la irradiación se realizaba bajo condiciones de hipoxia.

Numerosos estudios se llevaron a cabo para conocer las características fisicoquímicas de los radicales libres (McDonald 1965, Lillie 1968, Morrisett 1969, Janzen 1969) y su potencial capacidad radiosensibilizadora.

Se observó sensibilización de las células de mamíferos y bacterianas al irradiarlas en presencia de radicales libres estables del grupo nitroxilo, como la triacetonamina-N-óxido (Parker 1969) pero este resultado no pudo hacerse extensivo a las células in vivo (Olive 1972).

Simultáneamente, se obtuvieron buenos resultados con la p-nitroacetofenona (PNAP) (Asquith 1970), observándose sensibilización de células "in vitro" (Adams 1971, Chapman 1971) siempre y cuando las condiciones del trabajo limitasen la toxicidad del producto.

Otros muchos compuestos se habían ensayado (Bridges 1960,

Cramp 1965, Cordier 1967, Dewey 1965, Barnes 1969, Charton 1965, Hayon 1972, Lynch 1962) con parecidos resultados, y otros muchos se emplearon posteriormente, como la Diamida, cuyo ensayo se ha continuado hasta finales de los años setenta (Harris 1973, 1975, 1977, Koch 1976, Chapman 1973a).

El primer compuesto que demostró tener efecto radiosensibilizador "in vivo" fue un derivado de la p-nitroacetofenona (PNAP), cuya limitada solubilidad la inutilizaba para este tipo de ensayos. Se trataba de un compuesto con buenas características de solubilidad, el 3-dimetilamino-4' nitropropiofenona (NDPP) (Fig. 3A), en forma de clorhidrato, que demostró tener actividad sensibilizadora tanto en células epiteliales hipóxicas (Denekamp 1972) como en tumores experimentales líquidos (Berry 1974) y tumores sólidos (Sheldon 1975).

El NDPP fue el primer compuesto con demostrada actividad radiosensibilizadora de las células hipóxicas "in vivo", pero su inestabilidad química limita (Whitmore 1975) su potencial utilidad.

NITROIMIDAZOLES

La demostración de la radiosensibilización "in vivo" del NDPP inició la búsqueda de compuestos aromáticos nitrogenados que tuvieran las mismas propiedades, estudiándose sus características químicas y farmacológicas (Asmus 1966) con un interés que se ha mantenido durante muchos años (Greenstock 1976).

Se observó la sensibilización producida por un amplio grupo de nitrofuranos, nitrobencenos y nitropirroles (Emmerson 1964, 1965, Greenstock 1973, Coole 1974, 1976, Nygaard 1974, Johansen 1977) pero, aunque la mayoría tenían capacidad sensibilizadora "in vitro" (Denekamp 1974), frecuentemente a causa de su inestabilidad metabólica y de su toxicidad a las altas dosis necesarias para ser efectivos.

La actividad más prometedora se ha observado en los últimos años en otro grupo de nitroderivados, los nitroimidazoles. Tienen una relativamente baja toxicidad en comparación con los demás derivados nitroaromáticos, poseen un alto grado de estabilidad metabólica y, además, no sensibilizan en absoluto las células bien oxigenadas. Estas excelentes propiedades les hicieron candidatos a estudios posteriores, que constituyen hoy día el campo más importante en la investigación radiobiológica.

EL FLAGYL®

El primer compuesto nitroimidazólico en el que se encontró actividad (Foster 1973) fue el 5-nitroimidazol, metronidazol o Flagyl® (Fig. 3 B), y esta observación fue importante por dos razones. En primer lugar, era un ejemplo de sensibilizador de células hipóxicas a concentraciones mucho más bajas que las citotóxicas. En segundo lugar, el producto había sido usado en clínica durante varios años como trichomonacida y se conocía bien su larga vida media metabólica en el

Fig. 3A. ESTRUCTURA QUIMICA DEL NDPP

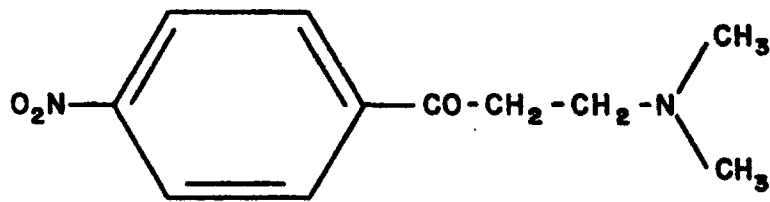


Fig. 3B. ESTRUCTURA QUIMICA DEL METRONIDAZOL (FLAGYL)

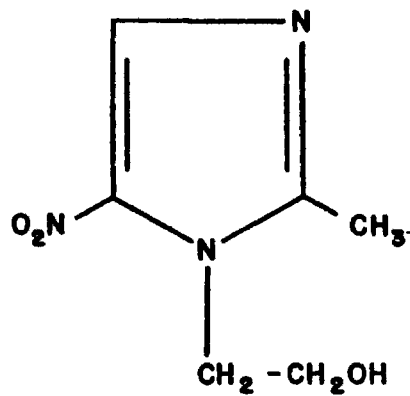
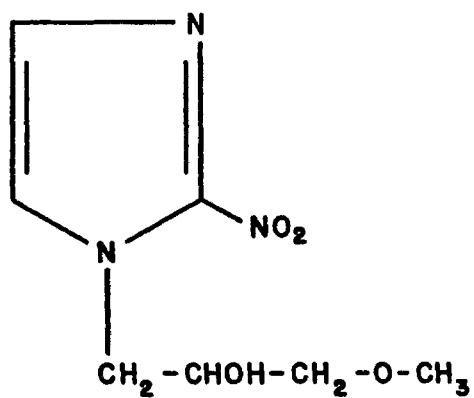
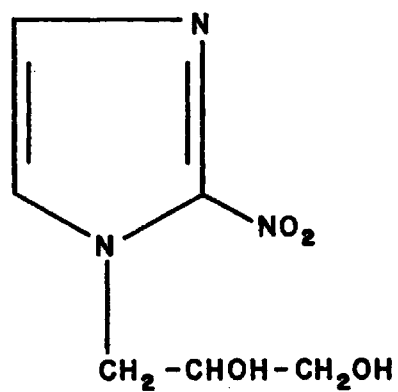


Fig.3C .ESTRUCTURAS QUIMICAS DEL MISONIDAZOL (RO-07-0582)
Y DE SU PRINCIPAL METABOLITO (Ro-05-9963)



Misonidazol



Ro-05-9963

ser humano. Su aparición en el mundo de la radioterapia fue totalmente casual. En agosto de 1972, tuvo lugar en Brunel un encuentro con el profesor Slater para discutir entre otras cosas el efecto protector de la prometazina (Fenergan^R), un fármaco elaborado por "May and Baker Ltd.". El mismo día se descubrió en la biblioteca una copia del Boletín de "May and Baker". Contenía un artículo (McFadzean 1971) titulado "Metronidazol: una revisión". El artículo comenzaba con un esquema de la estructura del medicamento que mostraba claramente la presencia de un grupo "nitro". Continuaba describiendo la importante acción citotóxica sobre los microorganismos anaerobios y también sus propiedades farmacológicas.

Rápidamente se iniciaron experimentos con radiación sobre bacterias, raíces vegetales y células de mamíferos, con el metronidazol suministrado en polvo por "May and Baker".

Los estudios "in vitro" (Asquith 1973, 1974a, 1974b, Chapman 1977, Mohindra 1976, Sutherland 1977, Thomson 1974) mostraron una sensibilización exclusiva de las células hipóxicas (Willson 1977), con una relación de potenciación (Enhancement ratio, ER) que oscilaba entre 1,4 para los neutrones y 1,8 para los rayos gamma, y dependiendo de la dosis del producto.

Los estudios "in vivo" fueron igualmente satisfactorios (Urtasun 1975, Rauth 1975, 1977, Begg 1974, Stone 1974, Haynes 1976).

En cuanto a los estudios clínicos, se ha observado una

significativa potenciación de la radiación en el tratamiento del glioblastoma (Urtasun 1976, 1977, Belli, 1976), sin embargo está claro que no han podido obtenerse en la clínica los excelentes resultados de los estudios "in vivo" al no poder emplear en el hombre las altísimas dosis administradas a los animales de experimentación.

No obstante, los estudios previos a su uso clínico han demostrado sus buenas condiciones farmacocinéticas (Urtasun 1974, Ings 1966) y baja toxicidad frente a las células sanguíneas (Taylor 1965, Lefebvre 1965). Con respecto a su toxicidad general (Deutsche 1975) cabe destacar que en tres casos de sobredosis descritos por Lewis y otros (Lewis 1965), dos de ellos eran sendos intentos de suicidio, no hubo ninguna consecuencia salvo la presencia de vómitos tras la ingestión de 4,2 3,6 y 12 gramos del producto.

EL MISONIDAZOL (RO-07-0582)

Los resultados iniciales obtenidos con el Flagyl dieron lugar al comienzo de la investigación de la actividad radiosensibilizadora de este compuesto. Pertenece al grupo de los 2-nitroimidazoles, productos con una afinidad electrónica mayor (Whillans 1975) que la que corresponde a los 5-nitroimidazoles y se esperaba por tanto una mejor eficacia sensibilizadora.

Un amplio grupo de compuestos nitroheteroaromáticos,

incluyendo los 2-nitroimidazoles RO-07-1051 y RO-07-0582, se ensayaron como radiosensibilizadores en el "Gray Laboratory of the cancer Research Campaign" en el Hospital de Mount Vernon (Middlesex, England) (Roche, 1977). Aunque los dos compuestos resultaron efectivos, el RO-7-1051 fue desechado por problemas de solubilidad, y se encontró que, a igualdad de dosis, el misonidazol (RO-7-0582) era más eficaz como sensibilizante que el metronidazol. Las células hipóxicas resultaban sensibilizadas por igual en cualquier momento de su ciclo, e independientemente de las proteínas presentes en el medio, en contraste con los resultados encontrados con el NDPP y los nitrofuranos.

A partir de la gran cantidad de datos ya existente en 1973 sobre el misonidazol como trichomonacida, este producto fue seleccionado como un candidato de primer orden para su estudio tanto radiobiológico como clínico.

ESTUDIOS RADIOBIOLÓGICOS INICIALES

Los principales métodos de estudio realizados "in vitro" se basaron en el cultivo de células pulmonares sometidas a hipoxia por adición de nitrógeno y anhídrido carbónico en una proporción de 95/5 e irradiadas con rayos X de 250 kv. Se estudiaron las curvas de supervivencia-dosis (Adams 1976) y se obtuvo en esas condiciones una OER de 2,8. El empleo del misonidazol en las células sometidas a este sistema de ensayo dió como resultado una relación de potenciación de 2,6

muy semejante por tanto a la del oxígeno. La comparación de los efectos de metronidazol y el misonidazol (Asquith 1974 b) demostraron una mayor actividad de este último con dosis más bajas.

Estos resultados "in vitro" fueron confirmados (Varghe_{se} 1976, Geard 1978, Suzuki 1977) posteriormente.

Los estudios "in vivo" se realizaron principalmente de acuerdo a tres métodos:

1.- Método de estudio de la supervivencia de las células epiteliales de la piel, desarrollado originalmente (Withers 1967) por Withers. Al irradiar ratones sometidos a hipoxia por respiración de nitrógeno, y tras administrarles diferentes dosis de misonidazol, se observó que el aumento de sensibilización era nulo en las células bien oxigenadas en cualquier caso y también era nulo sobre las células hipóxicas si se administraba después de la irradiación. Se obtuvo una relación de potenciación oscilante entre 1,4 y 2,2 según la dosis administrada.

2.- Medición del retraso en el crecimiento tumoral del carcinoma no transplantable del ratón C3H después de haberlo hecho hipóxico por ligadura de los vasos nutrientes antes de la irradiación. El retraso de 20 días en el crecimiento del tumor hasta su tamaño original causado por una dosis de rayos X de 20 Gy aumentó a 25 días con metronidazol y a, por lo

menos, 35 días con el misonidazol. La relación de potenciación (Denekamp 1975) del misonidazol en estos casos fue de 2,1.

El tercer método estudiaba la capacidad de sensibilización del misonidazol para tumores transplantables frente a dosis únicas de rayos X, midiendo dicha capacidad por el control local a 150 días. Para una dosis de 32 Gy la curación se incrementó del 10 al 90 por ciento (Sheldon 1974). La relación entre las dosis necesarias para curar el 50% de los tumores mostraba una relación de potenciación de 1,8. Además, la curva de supervivencia-dosis mostraba una relación de potenciación, al comparar la caída correspondiente a los rayos X solos y los rayos X más misonidazol, de 1,8.

En la figura 4 se puede ver el control de un tumor indiferenciado transplantable en ratones WHT/Ht con rayos X solos y con rayos X más misonidazol.

Esta gráfica, original de Sheldon y recogida en varios trabajos de otros autores (Adams 1976) muestra la "curvade curaciones" para 100, 200 y 1000 mg/Kg. Para la dosis mayor, la relación de potenciación del misonidazol fue de 2, que es la mayor conseguida con un sensibilizador en tumores sólidos.

Sin embargo, la dosis de 1000mg/Kg es a todas luces imposible de utilizar en clínica. Sin embargo, también puede verse en la misma gráfica que, para una dosis de misonidazol de 100 mg/kg, la relación de potenciación es de 1'4, y la

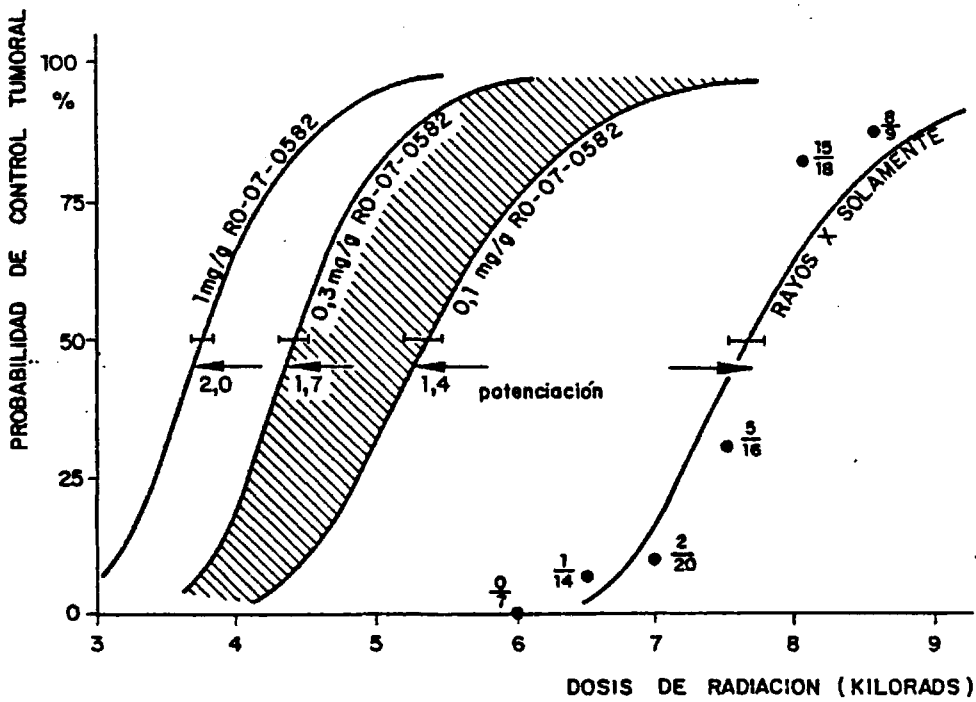


Fig. 4.

Proporción de curaciones a 80 días en ratones WHT con tumores transplantados, en función de la dosis de rayos X. La primera curva de la derecha corresponde a los rayos X solos. Las otras tres corresponden a diferentes dosis de misonidazol (Ro-07-0582) administradas intraperitonealmente 30 min. antes de la irradiación.

probabilidad de control del tumor pasa del 5 al 95% con una dosis única de rayos X de 60 Gy.

. En otros trabajos (Stome 1975, Brown 1975, Denekamp 1976, Hill 1977, Peters 1976, Rofstad 1978) realizados con diferentes tipos de tumor se obtuvieron resultados similares.

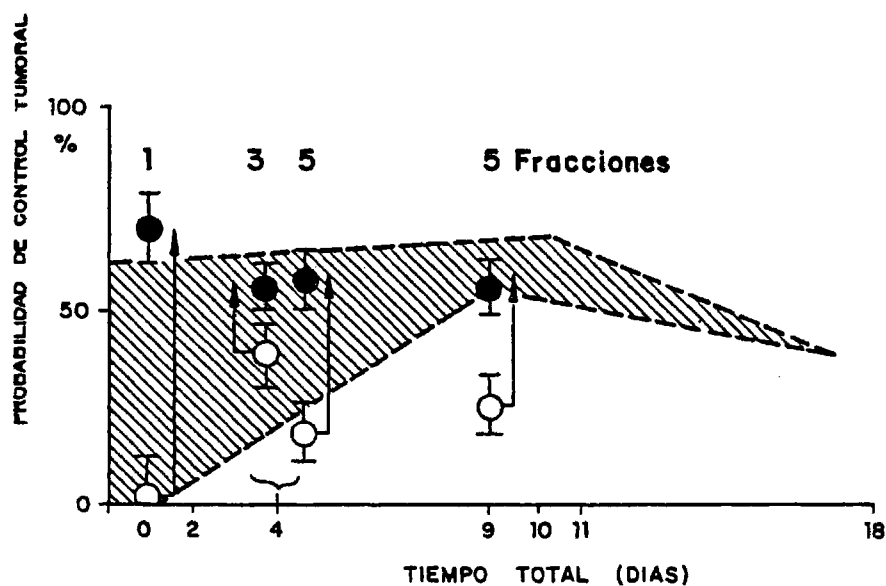
ESTUDIOS CON FRACCIONAMIENTO DE LA RADIACION

Todos los estudios anteriores se habían realizado empleando dosis únicas de radiación. En principio, sería menos probable encontrar las altas relaciones de potenciación obtenidas en ese tipo de trabajos al usar un régimen de fraccionamiento de la radiación, ya que la reoxigenación producida entre las sucesivas dosis de radiación aumentaría la sensibilidad de las células hipóxicas sin necesidad de sensibilizadores.

Se imponía por lo tanto la comprobación del efecto sensibilizador del misonidazol con dosis de radiación multifraccionada.

El tumor mamario C3H era un perfecto modelo para esta experiencia, ya que se conocía su rápida reoxigenación tras la irradiación. La Figura 5 reproduce algunos resultados de curación tumoral en función del tiempo total de tratamiento para tres ó cinco fracciones de radiación (Fowler 1976). En dos de los programas (cinco fracciones en cuatro o nueve días) solamente se obtuvo un 20% de tumores controlados con rayos X

Fig. 5. CONTROL TUMORAL "IN VIVO" CON TRATAMIENTO FRACCIONADO DE RAYOS-X Y ADMINISTRACION DE MISONIDAZOL (FOWLER 1976):



La dosis de misonidazol fue de 670 mg/kg.
Círculos blancos: Rayos X solos.
Círculos negros: Rayos X y misonidazol.
Las flechas verticales indican la mejora del control tumoral con el misonidazol. El área sombreada muestra la probabilidad de control tumoral utilizando solamente rayos X con diferentes fraccionamientos.

únicamente. Las flechas verticales de la Figura 5 muestran la mejoría en el resultado de curaciones con la administración intraperitoneal de misonidazol a una dosis de 670 mg/kg 30 minutos antes de la irradiación.

El misonidazol produjo un control tumoral en todos los programas de tratamiento del 40 al 60 por ciento.

Una potenciación semejante se obtuvo con otro tipo de tumores, incluyendo algunos no reoxigenables (Denekamp 1976, Van Potten 1976). Sin embargo, en estos últimos sistemas no se observó sensibilización alguna cuando el producto se administró con un fraccionamiento de 300 rad. diarios durante tres semanas. Parecía, por tanto, que los efectos más valiosos se conseguían con un fraccionamiento de pocas dosis altas.

Cabe citar como curiosidad, con cierta capacidad de uso en clínica, algunos trabajos realizados combinando el misonidazol con otras técnicas como la hipertermia (Stratford 1977, Blehen 1977, Hofer 1977), que produce un claro aumento de la citotoxicidad del producto, incluso a dosis más bajas que las que no son citotóxicas a la temperatura normal. Por otra parte, se han ensayado combinaciones de misonidazol y radioprotectores (Yuhás 1977, 1978) en la creencia de que estos producirían un aumento de la radiorresistencia de las células sanas, mientras el misonidazol aumentaría la sensibilidad de las células hipóxicas bien oxigenadas. Los resultados obtenidos fueron poco valorables.

SELECTIVIDAD POR LAS CELULAS HIPOXICAS.

Para que el misonidazol sea de utilidad en la clínica, es esencial que la sensibilización se produzca solamente a nivel de las células hipóxicas.

Algunos ensayos en humanos han demostrado que las reacciones a la irradiación en la piel irradiada de cualquier zona del organismo son exactamente iguales a las esperables (Dische 1977) sin el uso del sensibilizador. Este hallazgo, unido a la experiencia de los trabajos "in vivo" llevó a la conclusión inicial de que las células bien oxigenadas no sufren sensibilización apreciable.

ESTRUCTURA QUIMICA Y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL MISONIDAZOL

El misonidazol (RO-07-0582) es el 1-(2'nitro, 1-imidazolil), 3-metoxi, 2-propanol. elaborado en principio por "Hoffmann La Roche" en 1965 como trichomonacida. Su principal metabolito en el hombre es el compuesto resultante de su desmetilación (RO-05-9963). La estructura de ambos compuestos puede verse en la Figura 3C (pág. 39).

Cuando se encuentra en solución, el misonidazol es muy poco estable a la luz, descomponiéndose en una serie de productos no identificados.

TOXICOLOGIA

Se han realizado estudios para determinar la dosis letal (ROCHE 1977) en varias especies animales. Esta DL_{50} varía de unas especies a otras y depende también de la forma de administración. Así, para el ratón la DL_{50} se sitúa en 2300 ± 103 mg/kg por vía oral y > 400 mg/kg por vía intravenosa.

La toxicidad de las dosis subletales se manifiesta en la rata en forma de detención de la espermatogénesis, pérdida de apetito y neurotoxicidad central y periférica. En los primates los principales signos de toxicidad fueron la presencia de vómitos, pérdida de peso, caída del pelo, incoordinación motora y convulsiones. En el perro se ha apreciado una especial sensibilidad a los compuestos nitroimidazólicos, con degeneración de las células de Purkinje cerebelosas, a dosis mucho menores que en otros animales.

La neurotoxicidad se estudió más detenidamente en los primates administrando una dosis de 50,150 ó 500 mg/Kg de acuerdo a un programa semejante al que se utilizaría en la clínica durante un tratamiento radiológico, encontrándose severas lesiones irreversibles a nivel del S.N.C.

La administración del misonidazol a la rata no mostró alteraciones en cuanto a la fertilidad de los machos ni de las hembras. Tampoco se encontró alteración en el feto y recién nacido tras la administración durante la gestación.

Se pudo apreciar un cierto grado de mutagenicidad en

todos los compuestos nitroimidazólicos ensayados, si bien (Chin 1978, Chessin 1978) la mayor mutagenicidad del misonidazol para ciertas células (E. Coli, S. Typhimurium) comparada con la del metronidazol no pudo encontrarse (Ames 1975) en las células de mamíferos y en los linfocitos humanos (Prosser 1980), para las que era prácticamente nula.

Se ha encontrado efecto carcinogénico de los nitroimidazoles en algunas especies (ratón) pero no en otras (Cohen 1973). Algunos estudios "in vivo" realizados con células de mamíferos han demostrado que el misonidazol tiene un efecto carcinogénico (Miller 1978) equiparable al producido por una dosis de 50-100 rads cuando se administra a una concentración 500 microM del producto.

El hecho de que el misonidazol sensibilice las células hipóxicas hizo pensar en la posibilidad de que se produjera un aumento de la radiosensibilidad de aquellos tejidos que presentan habitualmente un cierto grado de hipoxia (médula ósea, criptas intestinales y tejido espermatogénico). Efectivamente, esta mayor radiosensibilidad se ha podido comprobar en las células espermatogénicas (Suzuki 1977).

En cuanto a los estudios farmacocinéticos en animales de experimentación, realizados con misonidazol marcado con C^{14} , se observó que la mayor parte del misonidazol se excretaba en forma de su metabolito desmetilado, RO-05-9963 bien libre o conjugado con el ácido glucurónico, y en forma de un derivado aminado. Solo una pequeña parte del producto

se eliminaba intacto.

La vida media del compuesto en el plasma de los primates era de 4,5 a 5,5 horas, encontrándose que para un 70% de radiactividad presente en la sangre, la proporción de miso-
nidazol con respecto al RO-05-9963 era de 2:1.

La distribución del compuesto en el ratón WHT se realizó, además de su presencia en el tumor, en varios órganos, incluyendo piel, encéfalo, hígado y bazo (Varghese 1976)

ESTUDIOS EN HUMANOS

Los estudios de la Fase I, destinados a establecer la dosis idónea para la clínica humana, la tolerancia y la farmacocinética del compuesto en el hombre, se iniciaron en 1975 (Foster 1975), determinándose la vida media y el nivel máximo en plasma (Gray 1976). Los estudios con dosis múltiples (Dische 1977) hicieron aparecer el efecto secundario más frecuente y característico del misonidazol: la neurotoxicidad. Este hallazgo no constituyó de todas formas una sorpresa, ya que también se había observado con el metronidazol (Coxon 1976).

Otros estudios aportaron nuevos datos (Saunders 1977, Dische 1977) acerca de los efectos secundarios y la programación óptima de los tratamientos sucesivos en función del fraccionamiento de la dosis, máxima dosis permisible, máximo nivel plasmático, concentración en el tumor, etc. (Urtasun 1977, Sealy 1977).

De todo ello se dedujo (Roche 1977) que podían establecerse los programas terapéuticos clínicos de acuerdo a las siguientes bases:

- 1.- El medicamento se absorbe bien por vía oral.
- 2.- La vida media del misonidazol en plasma es suficientemente prolongada.
- 3.- El máximo nivel en plasma se alcanza entre dos y cuatro horas tras la administración oral.

- 4.- La variación de la concentración plasmática no era predecible, sino que dependía de cada paciente.
- 5.- La neurotoxicidad es reversible si se reconoce a tiempo y se detiene el tratamiento o se modifica la dosis.
- 6.- La neurotoxicidad depende de la dosis y por tanto puede ser reducida al mínimo realizando una dosificación individual.

Además, la determinación de la concentración de misonidazol en el tumor (Dische 1977) permitió establecer el momento de la irradiación para hacerlo coincidir con el momento del máximo valor de aquella.

Tras algunas valoraciones del efecto sensibilizador del misonidazol en las células de la piel isquémica y en algunas metástasis de pacientes con tumores avanzados (Thomlinson 1976), se pasó a realizar los primeros ensayos clínicos.

Así, los autores ingleses comenzaron el estudio del misonidazol en clínica, basándose en la experiencia obtenida con los tratamientos con oxígeno hiperbárico. Por ello, desecharon en principio los tumores que no respondían a este tipo de tratamiento.

La mayor parte de los protocolos escogidos por los distintos autores tenían el inconveniente de la falta de uniformidad en la administración del producto, fraccionamiento de

la radiación, etc. En algunos casos el misonidazol se administró incluso con quimioterapia o metronidazol simultáneamente.

El primer trabajo ajustado a un fraccionamiento convencional de radioterapia fue realizado por Dische (1977) empleando múltiples dosis de misonidazol y en pacientes previamente seleccionados. Sus resultados y experiencia marcaron la pauta para los estudios posteriores.

59

ESTADO ACTUAL

Cuando iniciamos nuestro trabajo en el verano de 1979, poco más de lo dicho hasta ahora se sabía acerca del efecto sensibilizador del misonidazol y de su mecanismo de acción. Sin embargo, en el tiempo que media entre aquellas fechas y el momento de redactar estas líneas, se ha desarrollado una enorme actividad en torno a este tema y los resultados no han sido expuestos en su totalidad.

El tema de la radiosensibilización con los derivados nitroimidazólicos ha continuado y continúa aún hoy siendo un amplio campo de posibilidades de estudio.

Por una parte, se ha completado el conocimiento de la potenciación de la radiosensibilidad inducida por el misonidazol "in vitro" e "in vivo" (McMally 1978, Fowler 1979, Rofstad 1980, 1980 b, 1979, Gewehr 1980) o por alguno de sus metabolitos (Flockhart 1978) y la toxicidad de los mismos (Wong 1978, Josephy 1978, Knight 1979, Turner, 1980, Pettersen 1978, Korbelik 1981).

Por otra parte, los estudios clínicos finalizados muestran prácticamente con unanimidad que el misonidazol es altamente efectivo en la clínica humana como sensibilizador de las células hipóxicas si bien posee una clara neurotoxicidad (Kogelm 1979, 1980, Bruckner 1979, Wasserman 1979, Disch 1978).

Un amplio campo de la clínica oncológica habitualmente susceptible de tratamiento radiológico habrá sido estudiado con misonidazol cuando terminen los trabajos en realización actualmente. Tenemos conocimiento de que, al menos en 15 paí-

ses diferentes se llevan a cabo distintos estudios clínicos con este producto.

Interés especial suscita la llegada de otras radiaciones distintas de las electromagnéticas puesto que, debido a su alta LET, pueden hacer innecesarios los sensibilizadores. El efecto oxígeno para los neutrones es de 1,7 comparado con 2,8 para los electrones. Quiere esto decir que para este tipo de radiación hay muy poca diferencia de sensibilidad entre las células hipóxicas y euóxicas. Sin embargo, se ha observado un aumento de la radiosensibilización también con el uso combinado de misonidazol y neutrones (Denekamp 1976, 1977, Fowler 1976, Raju 1977).

Continúan asimismo los trabajos combinados de misonidazol e hipertermia y radioterapia (Overgaard 1980), con buenos resultados, y las combinaciones radiosensibilizador-radioprotector han fracasado por el momento (Koch 1981), quizá debido a la competencia entre sensibilizador y protector por los radicales libres. Nuevos estudios han mostrado la mimetización del misonidazol respecto al oxígeno (Ling 1980).

Finalmente, las investigaciones en el campo de la radiobiología celular han mostrado nuevos hallazgos en la interacción de los radicales libres radio-inducidos. Así, se conoce hoy la formación de radicales aniones superóxido (O_2^-), al combinarse ciertos radicales libres, y la formación de O_2 libre. También se han encontrado ciertas enzimas (superóxido dismutasa) implicadas en la reconversión de los radicales li

bres (Greenstock 1981), así como mecanismos bioquímicos implicados en la reducción de los compuestos nitroaromáticos (Biaglow 1981) y los puntos de transferencia electrónica de los radiosensibilizadores en la cadena respiratoria mitocondrial.

En los últimos cinco años, el arsenal farmacológico disponible para el uso en radiosensibilización tumoral ha quedado reducido a los derivados 2-nitroimidazólicos, debido a la superioridad demostrada por estos compuestos frente al resto de los empleados hasta entonces en cuanto a capacidad sensibilizadora y tolerancia. Dentro de este grupo, según hemos visto, el misonidazol era el compuesto que más interés despertaba en cuanto a aplicación clínica inmediata en los días en que nosotros abordamos este tema.

Quedaba entonces por demostrar la capacidad radiosensibilizadora del misonidazol en las neoplasias malignas habitualmente radiorresistentes de las localizaciones estudiadas por nosotros, y en combinación con un tratamiento convencional de radioterapia, tal como hicimos en el trabajo clínico experimental cuya realización exponemos a continuación.

62

ESTUDIO CLINICO EXPERIMENTAL

OBJETIVOS

tipo de tratamiento.

El establecimiento del protocolo de nuestro trabajo fue por tanto el resultado de la programación de una serie de objetivos:

- Determinar el aumento de la sensibilidad tumoral mediante el uso combinado de misonidazol y radioterapia, valorando la respuesta inmediata del tumor a la radiación mediante la observación de la variación del tamaño de aquel, determinada por exploración directa y/o por métodos auxiliares.
- Determinar la frecuencia de recidiva local o extensión a distancia de la enfermedad a corto plazo.
- Valoración del aumento o disminución de las reacciones colaterales locales (eritema, pigmentación, etc.) y generales (anorexia, vómitos, náuseas, etc.) que se presentan habitualmente en radioterapia.
- Determinar la aparición o ausencia de reacciones colaterales no habituales en radioterapia, por ejemplo neuropatía periférica o central.
- Determinación de la misonidazolemia y los posibles efectos acumulativos del producto en función de la dosis administrada, con determinación de su vida media plasmática y metabolismo.
- Determinar la máxima dosis tolerable de misonidazol,

administrándolo por vía oral diariamente cinco días a la semana durante seis semanas, así como la relación dosis/efecto óptima.

De acuerdo al protocolo previsto, se trataba de un estudio secuencial, es decir, no fijábamos de antemano el número de observaciones o casos, sino que dicho número dependería de los resultados de los casos incluidos sucesivamente, ya que las dosis previstas de misonidazol eran variables, así como la dosis de radiación.

Para valorar tanto el efecto potenciador del medicamento como los posibles efectos secundarios del mismo, era obligado realizar un estudio comparativo de los resultados obtenidos en el grupo experimental de pacientes con los hallazgos correspondientes a un grupo testigo.

64

MATERIAL Y METODO

1. POBLACION ESTUDIADA. RANDOMIZACION. SELECCION DE PACIENTES.

1.1 Población estudiada.

El estudio se ha realizado en pacientes en los que estaba indicado un tratamiento curativo mediante radioterapia, quedando excluidos los tratamientos paliativos.

Aunque el estudio de la toxicidad, efectos secundarios y farmacocinética del producto podría haberse realizado en voluntarios, no se incluyó en este trabajo a ninguno de ellos, ya que el principal objetivo era valorar los efectos del tratamiento sobre las neoplasias malignas.

Se escogieron pacientes portadores de neoplasias malignas de cérvix uterino, y de cabeza y cuello, ya que los tumores de estas localizaciones suelen responder favorablemente a la radioterapia combinada con oxígeno hiperbárico, lo cual indica la presencia en ellos de células hipóxicas radiorresistentes.

Dado que uno de los objetivos propuestos era determinar la neurotoxicidad del radiosensibilizador, se excluyeron los pacientes portadores de tumores del S.N.C., puesto que habría sido prácticamente imposible distinguir durante el tratamiento si la sintomatología neurológica presentada por el paciente era debida al misonidazol, a la radioterapia o a la evolución del propio tumor.

Así pues, se incluyeron en el estudio aquellos pacientes

cuyo código diagnóstico en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la O.M.S. fuese uno de los siguientes:

141-145: Cavidad oral.

146: Orofaringe

147: Nasofaringe.

148: Hipofaringe

149: Otros y sitio no especificado de cavidad oral y faringe.

160: Fosas nasales, oído medio y senos de la cara

161: Laringe

172.0: Labio (excluyendo cara interna)

172.1: Párpado

172.2: Oído y conducto auditivo externo

172.3: Otros y sitio no especificado de la cara.

172.4: Cuero cabelludo y cuello.

180: Cuello uterino

190: Globo ocular y anejos

193: Tiroides

194.1 : Paratiroides

196.0 : Metastasis ganglionares en oído, cara y cuello.

Excluimos los tumores cutáneos de cara, cabeza y cuello (173.1 a 173.4) ya que generalmente los tratamos con terapia intersticial y/o con electrones de altas energías pero sin sujetarse al fraccionamiento requerido.

El estudio se ha realizado en dos grupos de pacientes según la siguiente

Randomización:

Grupo experimental: secuencialmente dentro de los pacientes que reuniesen las condiciones exigidas en los criterios de selección que se relacionan más adelante.

Grupo testigo: Al azar, entre pacientes tratados con la misma técnica radiológica y siempre que no hubiera diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En base a los objetivos y especialmente a lo referente a la toxicidad del misonidazol, se imponía realizar una cuidadosa selección de los pacientes, aún en detrimento del número de casos, a fin de eliminar la posibilidad de que la aparición de efectos secundarios no habituales o incluso el fracaso del tratamiento fueran debidos a la presencia de alguna alteración orgánica concomitante. Por ello, establecimos unos criterios de inclusión y exclusión en el grupo experimental.

1.2. Criterios de inclusión.

- a) Pacientes que necesitaran radioterapia curativa fraccionable en seis semanas.
- b) Sexo: ambos. En caso de mujeres, siempre no gestantes.
- c) Edad: Entre 18 y 75 años.

1.3. Criterios diagnósticos:

- a) Neoplasias malignas confirmadas histológicamente, correspondientes a los diagnósticos indicados anteriormente, sus-

ceptibles por su localización de ser tratadas con radioterapia. Ausencia de metástasis a distancia.

b) No evidencia clínica de anormalidad neurológica central o periférica. No debía existir en particular deficiencia mental por atrofia o hipoxia cerebral.

1.4. Criterios de exclusión.

a) Pacientes en los que estaba indicado un tratamiento radiológico, pero en los que no se pudiera realizar un fraccionamiento de la dosis de cinco días por semana durante seis semanas.

b) Pacientes que presentaran alguna de estas características:

- Necesidad de empleo simultáneo de quimioterapia o que hubieran recibido recientemente quimioterapia de probable efecto neurotóxico.
- Necesidad de tratamiento con cualquier medicación potencialmente neurotóxica o que tuviera riesgo conocido de producir reacción cutánea.
- Tasa de hemoglobina inferior a 10 g%. Podrían realizarse transfusiones previas al tratamiento a fin de asegurar una adecuada oxigenación del tumor. Si a pesar de ello el valor de hemoglobina no superara el nivel señalado, el paciente quedaba excluido.
- Insuficiencia renal (creatinina sérica superior a 1,8mg%)

o hepática (pruebas de función hepática elevadas un 20% o más por encima de los límites normales), ya que el retraso en el metabolismo y eliminación del producto podría dar lugar a efectos tóxicos por acumulación.

- Alteraciones no debidas al tumor en tratamiento que pudieran ocasionar la aparición de neurotoxicidad o de hipoxia celular, por ejemplo: enfermedad vascular periférica severa.
- Cualquier otro estado o condición que pudiera influir en la valoración del estudio, por ejemplo: mal estado general.

2. MEDICACION Y PROTOCOLO DE ADMINISTRACION

2.1. Hemos empleado el misonidazol (RO-07-0582) en cápsulas de 500 y 100 mg.

La administración se realizó diariamente de lunes a viernes, 4 horas antes de la irradiación, con el estómago vacío, aunque se había previsto la administración de algo de alimentación no grasa simultáneamente a la ingesta del producto en caso de aparecer náuseas.

Pretendíamos comparar las reacciones tumorales y secundarias frente a diferentes dosificaciones de misonidazol, partiendo de una dosis presumiblemente efectiva y habitualmente bien tolerada (0,45 g./m² y día). Para ello distribuímos

a los pacientes en grupos distintos que recibieron dosis progresivamente mayores, incrementándose esta en $0,05 \text{ g./m}^2$ en cada grupo.

Todos los pacientes de un mismo grupo recibieron la misma dosis y durante todo el tratamiento. Cada grupo constaba de cinco pacientes.

Dada la forma de presentación del misonidazol (cápsulas de 500 y 100 mg) la cantidad total administrada diariamente a cada paciente se redondeó por exceso o por defecto al valor múltiple de 100 más cercano.

Se había previsto que si uno de los pacientes presentaba reacciones secundarias persistentes y mal toleradas, aún después de una semana de tratamiento sintomático, se suspendería la administración de misonidazol a este paciente, que sería sustituido en el mismo grupo por otro que recibiría la misma dosis. Cuando fueran dos o más los pacientes que presentaran efectos secundarios persistentes, se abandonaría la dosis empleada de ese grupo, realizando el estudio con otro grupo de cinco pacientes que recibirían una dosis diaria $0,05 \text{ g./m}^2$ inferior.

De la misma forma, cuando ningún paciente o solamente uno de entre los de un mismo grupo presentó reacciones secundarias persistentes, se repitió el estudio en otro grupo de cinco pacientes que recibieron una dosis $0,05 \text{ g./m}^2$ superior.

2.2. Administración simultánea de otra medicación:

En todos los casos en que fue necesaria la administración de cualquier otra medicación considerada esencial para el paciente, se procuró que careciese de efectos neurotóxicos u otros efectos secundarios, anotándose la dosis administrada y composición del producto.

A los pacientes que presentaron náuseas o vómitos se les administró metoclopramida en dosis variables hasta la desaparición de la sintomatología.

2.3. Interrupción del tratamiento.

La administración del misonidazol se interrumpió definitivamente en aquellos pacientes que presentaron signos de neurotoxicidad. Todos ellos continuaron el tratamiento radiológico hasta alcanzar la dosis adecuada.

Aunque ninguno de los pacientes presentó reacciones alérgicas valorables, se había previsto en caso de aparición de reacción cutánea la suspensión temporal del producto hasta que desapareciera la misma, tras lo cual se administraría una cápsula de 100 mg. En caso de reaparición de los signos alérgicos se suspendería definitivamente la administración del misonidazol, continuando únicamente el tratamiento radiológico del paciente en cuestión.

3. RADIOTERAPIA

Todos los pacientes recibieron el mismo tipo de irradiación

ción mediante una instalación de telecobaltoterapia con una fuente de CO-60 de 850 R.h.m.

Las variaciones en el tratamiento de los distintos pacientes no fueron otras que las impuestas por las necesidades de cada caso, tal como hacemos habitualmente. Así, la dosis tumor total, al igual que el número de campos de entrada y localización de los mismos se programaron en función de la extensión e histología tumorales, constitución del paciente, etc. El fraccionamiento planteado inicialmente era de 750 rad/Semana. Esta dosis semanal se fue variando en cada paciente durante el tratamiento aumentándola en caso de no observarse respuesta tumoral satisfactoria o disminuyéndola en caso de reducción precoz del tumor. En caso de persistencia tumoral al cabo de las seis semanas de tratamiento programadas, se continuó la radioterapia hasta la dosis estimada necesaria, pero sin administración de misonidazol.

4. CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

En nuestro medio no es habitual solicitar el consentimiento del paciente para proceder a su tratamiento. Sin embargo, al ser el misonidazol un producto no comercializado, nos sentimos en la obligación de informar a cada paciente de los posibles beneficios que se obtendrían de su uso, así como de las reacciones secundarias a que podría dar lugar. Quedaba bien entendido que el paciente podía abandonar el estudio experimental a su entera libertad, sin perjuicio del tratamiento radio-

lógico necesario.

Se solicitó la pertinente autorización al Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, siendo concedida a través de la Dirección General de Farmacia y medicamentos con referencia 31-LSR protocolo 80/125, registro de salida nº 15978.

5. VALORACION CLINICA Y ANALITICA DE LOS RESULTADOS

La valoración de los resultados obtenidos en el trabajo se hizo mediante un sistema de recogida de datos adecuado a los objetivos propuestos, estableciendo antes del inicio del trabajo, el método que se expone a continuación, y anotando los datos en el formulario preparado a tal fin.

5.1. Valoración inmediata.

a) Pre-tratamiento:

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes seleccionados con arreglo a los criterios expuestos tenían realizada su correspondiente historia clínica y habían pasado una exploración física completa que incluyó la anotación de la talla y el peso para la determinación de la superficie corporal, medida de la presión arterial, exploración neurológica y del estado del sistema vascular periférico. Asimismo, se realizó a cada paciente la siguiente exploración analítica:

- Hematología: Fórmula leucocitaria, recuento de ambas series.

Velocidad de sedimentación globular.

Hemoglobina.

Bioquímica hepática.

Glucemia.

Na K y Ca.

- Orina: Elementos anormales.

Sedimento.

- **Histología:** Toma de biopsia para establecer el diagnóstico. Lógicamente, se hizo en esta fase una primera determinación de las dimensiones tumorales, empleando para ello algunas o varias de las técnicas siguientes:

- **Exploración directa:** Nos permitió determinar por sí sola el tamaño exacto del tumor en algunos casos de localización fácilmente accesible, como en los de cavidad oral y orofaringe por ejemplo. Fue además una técnica obligada en todos los casos, como es habitual.
- **Ecografía:** Mediante esta técnica pudimos determinar con gran precisión las dimensiones de los tumores ginecológicos y su extensión local.
- **Estudios radiográficos:** Las radiografías simples y las tomografías resultaron de gran valor en la determinación de las dimensiones de tumores de nasofaringe y laringe. Cuando la exploración ORL no resultaba clarificadora, realizábamos la medición del tumor sobre la imagen de la placa radiográfica, obteniendo las medidas reales al dividir el tamaño en la placa por un coeficiente

de corrección de la ampliación de la imagen. Este coeficiente se determinó para una distancia foco-placa constante de 105 cm. y una distancia media foco-objeto de 76 cm. en el caso de la laringe y 79 cm en el caso del cavum nasofaríngeo. Esta es la técnica que empleamos habitualmente con nuestro equipo; los coeficientes de corrección fueron 1,31 para laringe y 1,22 para nasofaringe y se obtuvieron realizando radiografías de objetos de dimensiones conocidas.

b) Durante el tratamiento. En la mitad del mismo:

- Anotación de la respuesta al tratamiento, midiendo las dimensiones del tumor.

- Control analítico idéntico al realizado antes del comienzo del tratamiento.

- Semanalmente (semanas 1ª a 5ª inclusive) se anotaban los efectos secundarios presentados, con especial atención a las alteraciones neurológicas centrales y periféricas, dado que este es según todos los autores el principal efecto secundario del misonidazol.

También pusimos especial interés en la observación de los efectos de la radiación sobre la piel tratada, ya que un aumento de la reacción cutánea habitual podría indicar la existencia de aumento de la sensibilización de las células sanas.

Se procuró diferenciar dentro de lo posible los efectos secundarios debidos a la enfermedad, a la radioterapia o bien

a otros factores sobreañadidos a la terapia con el misonidazol.

- Semanalmente también se anotaron los valores de la presión arterial.

c) Fin de tratamiento. Ultimo día del mismo (6ª semana):

- Anotación de la respuesta tumoral.
- Anotación de los efectos secundarios.
- Repetición de los controles analíticos.
- Anotación de la presión arterial.

d) Seguimiento inmediato del paciente:

Semanalmente y durante las cuatro semanas siguientes al fin del tratamiento (semanas 7ª, 8ª, 9ª y 10ª) se recogieron los mismos datos que se valoraban con esta misma frecuencia durante el tratamiento.

Posteriormente se realizaron dos controles mensuales (semanas 14 y 18). Tras este período de tiempo considerábamos muy improbable que apareciesen por primera vez efectos secundarios inducidos por el medicamento.

5.2. Valoración a corto plazo.

En nuestra práctica clínica habitual, todos los pacientes oncológicos tratados son sometidos a revisiones periódicas hasta su fallecimiento o hasta que hayan alcanzado los 5 años de supervivencia tras el tratamiento. Estas revisiones tienen una frecuencia trimestral durante el primer año, semestral el segundo y tercer año, y anual al cuarto y quinto, siempre que

no haya evidencia o sospecha de recidiva y/o metástasis o dis-
tancia.

En cada revisión se valoran las reacciones locales al
tratamiento, realizándose controles hematológicos y todas las
pruebas necesarias para descartar o comprobar actividad tumoral
local o a distancia.

De acuerdo con lo dicho, los pacientes incluidos en es-
te estudio continuarán sus revisiones para realizar la corres-
pondiente valoración a medio plazo. Por razones obvias, en este
trabajo presentamos los resultados obtenidos en las valoracio-
nes inmediata y a corto plazo (1 año).

6. PRESENTACION DE CASOS.

De acuerdo a los criterios de selección fijados y al mé-
todo previsto, 19 pacientes (grupo experimental) fueron tratados
con radioterapia y misonidazol en las fechas comprendidas en-
tre el 25 de septiembre de 1979 y el 15 de octubre de 1980. En
el Cuadro 1 se recogen los datos fundamentales de cada uno de
ellos. El número de serie corresponde al orden secuencial en
que fueron incluidos en el estudio y, por tanto, tratados.

El paciente nº 1 comenzó el tratamiento combinado el 24/
09/79, recibiendo una dosis diaria de misonidazol de 0,45 g./m².
Los pacientes números 2 (comienzo 08/10/79), 3 (comienzo 15/10/
79), 4 (comienzo 22/10/79) y 5 (comienzo 29/10/79) recibieron

CUADRO 1. GRUPO EXPERIMENTAL.-

PACIENTE	Nº SERIE	EDAD	SEXO 1 - 2 *	SUP. CORPORAL m ²	DIAGNOSTICO	TNM	ANAT. PATOLOGICA
A.D.D.	01	63	1	1.84	Ca. de orofaringe: vallécula extendido a epiglotis	T ₃ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
C.D.H.	02	66	2	1.69	Ca. de amígdala izquierda: pilar anterior y lengua vecina	T ₃ N ₁ M ₀	Carcinoma epidermoide
P.G.C.	03	65	1	1.74	Ca. de cara laríngea de epiglotis.	T ₄ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
B.C.V.	04	60	1	1.44	Ca. de encía inferior (ambos lados) y suelo de boca.	T ₃ N ₃ M ₀	Carcinoma epidermoide
P.C.S.	05	44	2	1.59	Ca. de cavum nasofaríngeo con metástasis ganglionares.	T ₂ N ₃ M ₀	Carcinoma epidermoide con infiltración linfocitaria (hipoepitelioma)
A.N.J.	06	45	2	1.58	Recidiva de un Ca. de cuello uterino operado.	rT ₂ bpNpM ₀	Adenocarcinoma
J.C.C.	07	51	1	1.54	Ca. de amígdala izquierda	T ₃ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
J.T.V.	08	58	1	1.72	Ca cara laríngea de epiglotis bandas y borde libre. Operado	PT _{1b} pN ₀ M ₀ To No Mo	Carcinoma epidermoide
M.P.G.	09	71	1	1.91	Ca. de ventrículo laríngeo, banda y seno piriforme dcho.	T ₄ N ₀ M ₀	Carcinoma queratoblástico
D.N.A.	10	46	2	1.79	Metástasis supraclavicular de racha de un ca. de mama dcha. operado e irradiado.	ToN ₃ M ₀	Adenocarcinoma
T.S.M.	11	52	2	1.56	Ca. de cuello uterino.	T ₂ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
D.R.B.	12	69	2	1.61	Recidiva (pelvis congelada) de un ca. de cuello uterino irradiado.	rT _{3b} N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide infiltrante.
M.R.V.	13	48	1	1.62	Ca. de hemilaringe ida. (banda ventricular, ventrículo y cuerda).	T ₄ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide con diferenciación queratoblástica.
S.F.P.	14	47	1	1.69	Ca. de amígdala derecha	T ₂ N ₂₍₁₎ M ₀	Ca. epidermoide con diferenciación queratoblástica.
J.M.O.	15	70	1	1.57	Ca. de cara laríngea de epiglotis.	T ₄ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
J.G.M.	16	51	2	1.66	Recidiva de un Ca. de cuello uterino irradiado.	rT ₃ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
M.J.M.	17	42	1	1.70	Recidiva de un Ca. de cara laríngea de epiglotis irradiado	rT ₃ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
B.P.T.	18	55	1	1.48	Ca. de cavum nasofaríngeo	T ₄ N ₃ M ₀	Carcinoma indiferenciado.
L.U.R.	19	39	2	1.63	Ca. de amígdala izquierda	T ₃ N ₂₍₁₎ M ₀	Linfoepitelioma.

también una dosis diaria de $0,45\text{g}/\text{m}^2$, realizándose el tratamiento siempre de lunes a viernes y administrando el misonidazol durante un máximo de seis semanas.

Una vez finalizada la administración del misonidazol al paciente nº 5 (07/12/79), se realizó una valoración de la tolerancia y efectos secundarios habidos y decidimos que podíamos realizar el estudio con la dosis inmediatamente superior prevista. Así, los pacientes números 6 (comienzo 07/01/80), 7 (comienzo 07/01/80), 8 (comienzo 28/01/80), 9 (comienzo 25/02/80) y 10 (comienzo 24/03/80) recibieron una dosis diaria de $0.50\text{ g.}/\text{m}^2$. Dado que esta era la dosis que habíamos considerado en principio como más adecuada para su uso en clínica, durante la sexta semana de tratamiento se realizó en cuatro pacientes de este grupo el estudio farmacocinético del misonidazol, cuyo método y resultados se exponen más adelante.

Cuando terminó el tratamiento el paciente nº 10 (02/05/80), y tras la correspondiente valoración de los efectos secundarios, consideramos que el siguiente grupo de pacientes podía recibir la dosis inmediatamente superior. De esta forma, los pacientes nº 11 (comienzo 31/03/80), 12 (comienzo 07/04/80), 13 (comienzo 07/04/80) y 14 (comienzo 26/05/80) recibieron una dosis de misonidazol de $0,55\text{ g}/\text{m}^2$. La precocidad de aparición y persistencia de los efectos secundarios hizo que no completáramos este grupo con cinco pacientes, por lo que los siguientes (nº 15,16,17,18 y 19) recibieron la dosis inmediatamente infe-

CUADRO 2. GRUPO EXPERIMENTAL. DOSIFICACION DEL MISONIDAZOL Y 30

FRACCIONAMIENTO DE LA RADIACION

ACIENTE	Nº SERIE	DOSIS/m y día NO-07-0582 en gramos	DOSIS/DIA NO-07-0582 en gramos	DOSIS TOTAL NO-07-0582	IPO RADIACION	FRACCIONAMIENTO RADIACION	SIS TOTAL RADIACION Gy	OBSERVACIONES
.D.D.	01	0,45	0,80	08x23=18,4g	Co-60	1,20 Gyx23	44,40	Se suspendió la administración del misonidazol por cuadro de demencia y desorientación.
.D.M.	02	0,45	0,80	0,80x30=24g	Co-60	1,45Gyx30	46,20	
.G.C.	03	0,45	0,80	0,80x30=24g	"	10A + 20B A=2,00y B=1,3	47	
.C.V.	04	"	0,60	0,60x30=18g	"	3A + 17B + 8C A= 2,00y B= 1,250y C= 1,000y	41	
.C.B.	05	"	0,70	0,70x30=21g	"	Tumor 1 (CAVUM): 1A-12B-13C A= 0,7 Gy B= 1,5 Gy C= 1,0 Gy Tumor 2 (C.CERV.) 1A-11B-7C A'=1,10y B'=1,30y C'=2,00y	Tumor 1 130y Tumor 2 39,50y	
.N.J.*	06	0,50	0,80	0,80x30=24g	"	6A-21B-3C A=1,2 Gy B=1,5 Gy C=2,0 Gy	45 Gy	
.C.C.*	07	"	0,80	0,80x30=24g	"	6A-14B-10C A= 1,8 Gy B= 1,5 Gy C= 2,0 Gy	52 Gy	
.F.V.*	08	"	0,90	0,90x30=27g	"	1,56Gyx30	45	Paciente Operado. Tto. radiológico complementario
.P.G.	09	"	0,90	0,90x30=27g	"	3A-20B-5C A= 10y B= 1,35y C= 2,0 Gy	45	Continuó Radioterapia hasta 60 Gy
.H.A.*	10	"	0,90	0,90x30=27g	"	1A-19B A=20y B=1,50y	50	
.S.H.	11	0,55	0,90	0,90x30=27g	Radio	1 Gyx30 120y (aplicación x2)	54	
.H.B.	12	"	0,90	0,90x23=20,7	Co-60	29A-4B A=1,350y B=2,00y	470y	Suspendido el misonidazol y posteriormente la Radioterapia por mal estado general progresivo.
.R.V	13	"	0,90	0,90x30=27g	"	3A-20B-5C A=1 Gy B=1,5 Gy C=2 Gy	45	Continuó etc. con radioterapia por persistencia tumoral.
.P.P.	14	"	0,90	0,90x30=27g	"	10A-12B-8C A= 1,65 Gy B= 2,0 Gy C= 1,0 Gy	48	
.M.O.	15	0,50	0,80	0,80x30=24g	"	7A-23B A=1,54 Gy B=2,0 Gy	57	
.G.M.	16	0,50	0,80	0,80x30=24g	"	21A + 5B A=1,45 Gy B= 2,0 Gy	46	
.J.M.	17	"	0,80	0,80x30=24g	"	3A-25B A= 1 Gy B= 2 Gy	55	
.P.T.	18	"	0,70	0,70x30=21g	"	TUMOR 1 (CAVUM): 25A-3B A=2,00y B=1,40y TUMOR 2 (c.Cerv.) 1,45x30	Tu 1 37 Tu 2 43,5	
.U.H.	19	"	0,80	0,80x30=24g	"	1,85x30	55,5	Continuó tto. con Radioterapia hasta 61 Gy por persistencia tumoral.

rior ($0,50 \text{ g./m}^2$). En el Cuadro 2 se muestran los detalles de posología del misonidazol y el fraccionamiento de la radioterapia para cada paciente. Respecto al fraccionamiento, ya se dijo que la dosis diaria y, por tanto, semanal fue variando a lo largo del tratamiento de cada paciente, de acuerdo a la respuesta tumoral. En el Cuadro 2 esas dosis diarias se representan como A,B,C,...etc., y la dosis total es la suma del número de diferentes dosis diarias recibidas. Los valores de A, B,C... son diferentes para cada paciente por lo que no deben tomarse como valores absolutos.

Los resultados obtenidos en el grupo experimental se han comparado con los obtenidos en otro grupo de 18 pacientes (grupo testigo) seleccionados al azar de entre los tratados con la misma técnica radiológica y sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, extensión tumoral, etc. El Cuadro 3 recoge los principales datos de cada paciente y en el Cuadro 4 se muestran las dosis recibidas y el fraccionamiento.

Como puede verse en el Cuadro 5, la mayor incidencia de los tumores de cabeza y cuello corresponde a varones en los dos grupos estudiados, 11 en el experimental y 12 en el testigo, hallazgo habitual por otra parte en la clínica diaria. El número de varones queda parcialmente compensado en los dos grupos por el de pacientes portadoras de neoplasias de cuello uterino (4 en cada grupo) y metástasis de ca. de mama (1 en cada grupo).

CUADRO 3. GRUPO TESTIGO.-

PACIENTE	Nº SERIE	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	TNM	ANAT. PATOLOGICA
			1 = M 2 = F			
J.M.L.	01'	64	1	Ca. de orofaringe: base de lengua que llega a epiglotis.	T ₃ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
F.T.G.	02'	58	1	Ca. de amígdala izda. con mets. cervicales.	T ₃ N ₁ M ₀	Carcinoma epidermoide
J.M.S.	03'	64	1	Ca. de cara laríngea de epiglotis.	T ₃ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
D.M.A.	04'	65	1	Ca. de encía inferior región posterior.	T ₂ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
T.B.V.	05'	43	2	Ca. de cavum con mets. cervicales	T ₂ N ₃ M ₀	Carcinoma indiferenciado
G.C.G.	06'	46	2	Ca. de cuello uterino	T _{2b} N ₀ M ₀	Adenocarcinoma.
M.M.S.	07'	54	1	Ca. de amígdala izda.	T ₂ N ₀ M ₀	Linfoepitelioma
A.S.M.	08'	71	1	Ca. de laringe (bandas ventriculares).	T ₃ N ₀ M ₀	Ca. epidermoide
A.G.F.	09'	48	2	Mets. supraclavicular izda. de un Ca. de mama op. e irradiado.	T ₀ N ₃ M ₀	Comedocarcinoma
A.G.C.	10'	58	2	Ca. de cuello uterino.	T _{2b} N ₀ M ₀	Ca epidermoide
P.L.M.	11'	66	2	Ca. de cuello uterino	T ₄ N ₁ M ₀	Adenocarcinoma
B.G.A.	12'	42	1	Ca. de cara laríngea de epiglotis.	T ₄ N ₀ M ₀	Ca. epidermoide medianamente diferenciado.
G.P.M.	13'	47	1	Ca. de amígdala derecha	T ₂ N ₃ (+)M ₀	Carcinoma epidermoide.
V.M.H.	14'	55	1	Ca. de ventrículo laríngeo derecho.	T ₄ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide
C.P.F.	15'	63	2	Recidiva de un ca. de cuello ut. operado.	rT _{2b} N ₀ M ₀	Carcinoma indiferenciado
F.M.P.	16'	58	1	Ca. de cara laríngea de epiglotis.	T ₃ N ₀ M ₀	Carcinoma epidermoide de gl. córneas.
M.CM.A.	17'	55	1	Ca. de cavum.	T ₄ N ₃ M ₀	Carcinoma epidermoide
L.L.M.	18'	41	1	Ca. amígdala izda.	T ₄ N ₃ M ₀	Carcinoma epidermoide muy dif

PACIENTE	Nº ORDEN	TIPO RADIACION	FRACCIONAMIENTO RADIACION	DOSIS TUMOR TOTAL (Gy)	OBSERVACIONES
J.M.L.	01'	Co-60	1,8Gy x 34	61,2	
F.T.G.	02'	"	1,8Gy x 30	54	
J.M.S.	03'	"	8A + 27B A= 1,27 Gy B= 1,89 Gy	61,2	
D.M.A.	04'	"	1,8 x 36	65	
T.B.V.	05'	"	Tu1: 1,8 x 36 Tu2: 1,95 x 30	57,6 58,5	
G.C.G.	06'	"	2,0Gy x 31	63	
M.M.S.	07'	"	2,0Gy x 25	50	
A.S.M.	08'	"	7A + 27B A= 1,35 B= 1,9	60,7	Falleció a los dos días de terminar el tratamiento. Muerte súbita, probable cardiopatía isquémica aguda.
A.G.F.	09'	"	2,08Gy x 24	50	
A.G.C.	10'	"	1,60Gy x 22=35Gy 2 aplicaciones Ra dio = 31Gy	66	
P.L.M.	11'	"	1,56Gy x 34	50	
B.G.A.	12'	"	2,0Gy x 30	60	
G.F.M.	13'	"	1,95Gy x 30	58,5	
V.M.M.	14'	"	1,80Gy x 30	54	
C.P.F.	15'	"	6A + 20B A= 1,66Gy B= 2,0Gy	50	
F.N.P.	16'	"	1,54Gy x 35	54	Intervenido quirúrgicamente 3 meses después del fin de tratamiento.
M.CH.A.	17'	"	Tu1:1,35Gy x 36 Tu2:2,1Gy x 22	48,6 46,2	
L.L.M.	18'	"	2,05Gy x 34	70	

CUADRO 4. GRUPO TESTIGO. FRACCIONAMIENTO DE LA RADIACION. -

CUADRO 5 . DISTRIBUCION DE CASOS POR LOCALIZACION TUMORAL Y SEXO

LOCALIZACION	GRUPO EXPERIMENTAL			GRUPO TESTIGO		
	Nº CASOS	VARON	MUJER	Nº CASOS	VARON	MUJER
LARINGE	6*	6	-	5	5	-
OROFARINGE	5	3	2	5	5	-
NASOFARINGE	2	1	1	2	1	1
CAVIDAD ORAL	1	1	-	1	1	-
CUELLO UTERINO	4	-	4	4	-	4
METASTASIS GANGLIONAR	1	-	1	1	-	1
TOTAL	19	11	8	18	12	6

* DEBE TENERSE EN CUENTA QUE EL PACIENTE Nº 8, UN VARON AFECTO DE Ca. DE LARINGE, HABIA SIDO OPERADO, POR LO QUE NO SE INCLUYE EN EL ESTUDIO COMPARATIVO REFERENTE A LA RESPUESTA TUMORAL PERO SI EN LO REFERENTE A TOLERANCIA. EN ESTE PACIENTE SE REALIZO ADEMAS ESTUDIO FARMACOCINETICO DEL MISONIDAZOL.

Hay una distribución idéntica en ambos grupos por localización tumoral y existe una ligera diferencia no significativa ($\chi^2 = 1,837$) en la distribución por sexo (8 mujeres en el experimental y 6 en el testigo).

La media de edad (Figura 6) para el grupo experimental y el testigo es de $54,8 \pm 10,3$ años y $55,4 \pm 9,2$ años, respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($\chi^2 = 1,242$).

En cuanto a la anatomía patológica (Figura 7), el tipo histológico más frecuente corresponde al carcinoma epidermoide, tal y como ocurre habitualmente en tumores de las localizaciones estudiadas en este trabajo. Tampoco existen diferencias significativas en este aspecto ($\chi^2 = 1,864$).

Aún hoy, la mayoría de los tumores malignos que vemos en consulta de Radioterapia tienen un alto grado de extensión. Ello es debido sin duda a que la mayoría de los tumores de extensión T_1 y T_2 pueden ser abordados quirúrgicamente, mientras que la Radioterapia continúa reservándose habitualmente en nuestro medio para los tumores inoperables. Es importante valorar este hecho a la hora de estudiar la frecuencia de recidivas y la supervivencia tras los tratamientos radiológicos dentro del campo de la terapia oncológica general. Así, podemos ver (Cuadro 6) que entre los tumores estudiados en este trabajo ninguno corresponde a la categoría T_1 y de los T_2 del grupo experimental (4 en total) uno tenía propagación importante a cadenas ganglionares, otros dos eran tumores uterinos cuya intervención había sido rechazada por las pacientes, y el cuarto acudió a nosotros, tras serle extirpada una adenopatía tumoral, con el diagnóstico de "metástasis de un

ca. de origen desconocido". En el grupo testigo se observa también una mayor frecuencia de tumores en estadio avanzado. Respecto a la extensión tumoral no existe tampoco diferencias significativas. ($\chi^2 = 11,925$).

Fig. 6 . HISTOGRAMA DE EDADES DE AMBOS GRUPOS.

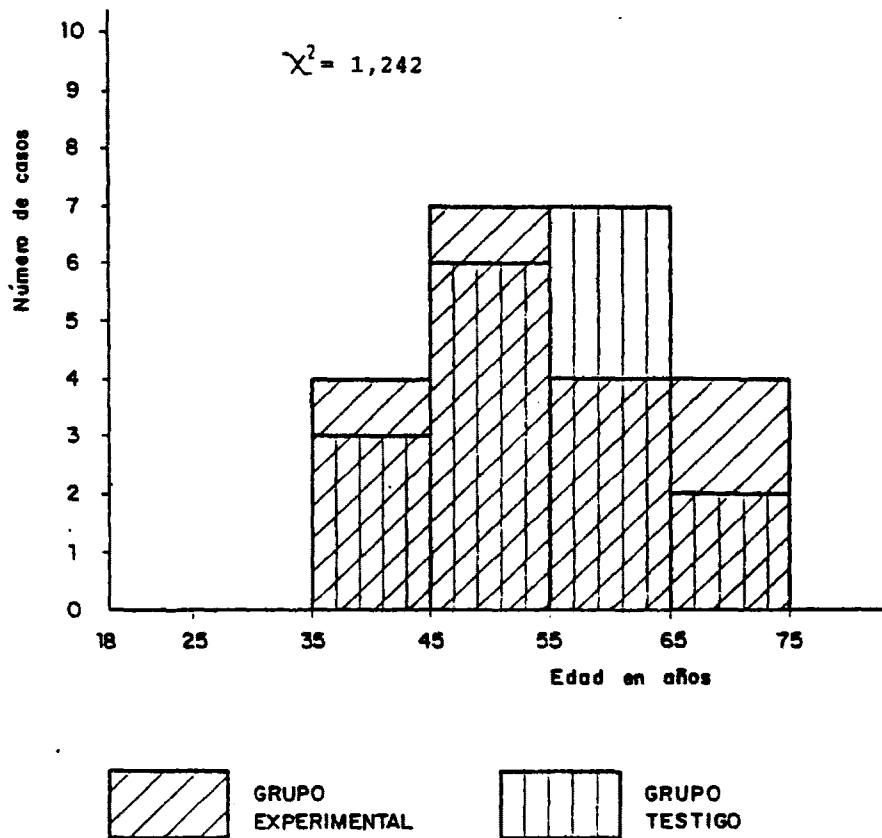
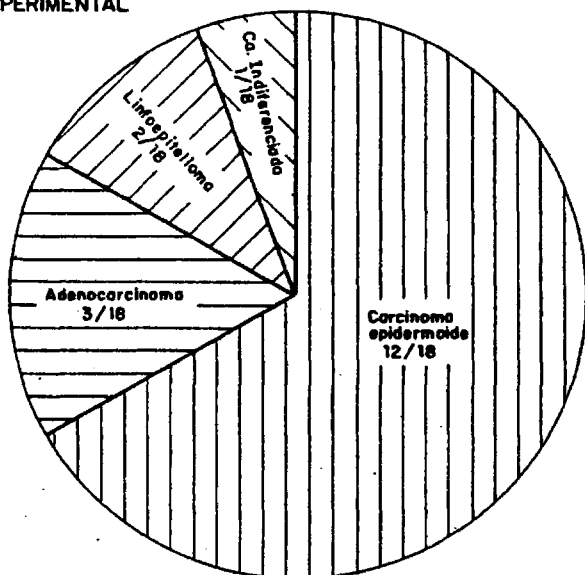
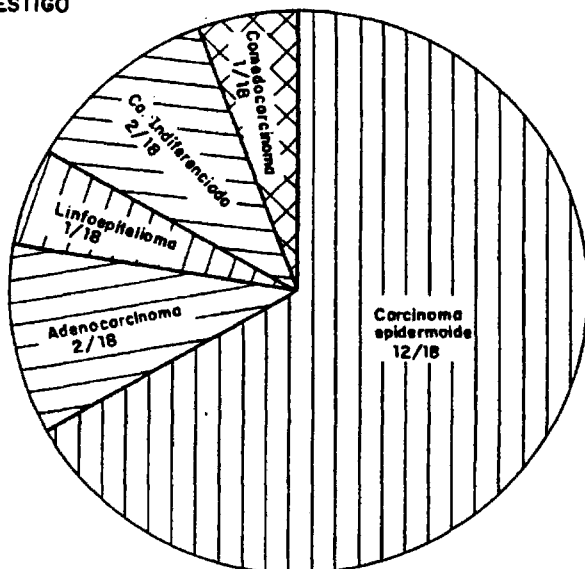


Fig. 7. DIAGRAMA DE FRECUENCIA SEGUN LA ANATOMIA PATOLOGICA.

GRUPO EXPERIMENTAL



GRUPO TESTIGO



CUADRO 6 . DISTRIBUCION GENERAL POR EXTENSION DEL TUMOR.

		N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	N _x
T ₀	G. EXPERIMENTAL	1			1	
	G. TESTIGO				1	
T ₁	G. EXPERIMENTAL					
	G. TESTIGO					
T ₂	G. EXPERIMENTAL			1	1	2
	G. TESTIGO	3			2	2
T ₃	G. EXPERIMENTAL	3	1	1	1	2
	G. TESTIGO	4	1			
T ₄	G. EXPERIMENTAL	4			1	
	G. TESTIGO	2	1		2	
T _x	G. EXPERIMENTAL					
	G. TESTIGO					

$$\chi^2 = 11,925$$

RESULTADOS

Durante el tratamiento de cada paciente, la variable que nosotros valoramos como significativa de la respuesta del tumor fue el tamaño del mismo medido en milímetros en su máxima dimensión. Esta valoración se realizó semanalmente, de forma que ahora podemos establecer las diferencias habidas en la respuesta tumoral de ambos grupos. Para ello realizaremos la comparación de dos formas:

- 1) Diferencia de respuesta tumoral en ambos grupos frente a una misma dosis de radiación.
- 2) Diferencias en la dosis de radiación necesaria para obtener un mismo efecto en los dos grupos.

En el primer caso (Cuadro 7) representamos las reducciones tumorales habidas en cada caso mediante un "índice de reducción" (IR), que no es más que el incremento habido en el tamaño del tumor para cada dosis considerada. El "incremento" se define como la diferencia entre el valor de la variable considerada (tamaño del tumor) al "final" (a una dosis determinada), que representamos por "F", y el valor inicial de aquella (I):

$$\Delta = F - I$$

Esto nos daría solamente la variación habida, es decir, un valor absoluto que no sería explicativo de la variación observada. Por ejemplo, en el caso del paciente n°1, el tamaño inicial del tumor era de 40 mm. Al alcanzar la dosis de 30 Gy, el

CUADRO 7. COMPARACION DE LOS INDICES DE REDUCCION OBTENIDOS EN AMBOS GRUPOS 91

A IGUALDAD DE DOSIS DE RADIACION.

Cuando existen dos tumores en un mismo paciente, se estudian las reducciones de ambos por separado.

	PRE-TRATAMIENTO		10 Gy		20 Gy		30 Gy		40 Gy		50 Gy	
	Caso No	Dimensión tumoral (mm.)	Dimensión tumoral (mm.)	IR	Dimensión tumoral (mm.)	IR	Dimensión tumoral (mm.)	IR	Dimensión tumoral (mm.)	IR	Dimensión tumoral (mm.)	IR
GRUPO EXPERIMENTAL	1	40	40	0	40	0	12	0,70	0	1	-	-
	2	Tu1:30	30	0	30	0	8	0,74	0	1	-	-
	2	Tu2:15	15	0	15	0	10	0,33	5	0,66	0	1
	3	12	12	0	10	0,17	8	0,33	4	0,66	0	1
	4	Tu1:87	87	0	54	0,38	46	0,47	32	0,64	-	-
	4	Tu2:35	35	0	35	0	30	0,14	25	0,28	-	-
	5	Tu1:28	28	0	0	1	0	1	-	-	-	-
	5	Tu2:60	60	0	45	0,25	20	0,66	0	1	-	-
	6	80	80	0	60	0,25	40	0,50	20	0,75	0	1
	7	42	35	0,17	30	0,29	22	0,48	16	0,62	12	0,72
	8											
	9	35	30	0,14	25	0,29	15	0,58	8	0,78	5	0,86
	10	35	30	0,14	18	0,49	10	0,72	8	0,77	5	0,86
	11	40	40	0	30	0,25	30	0,25	18	0,55	12	0,70
	12	?	"	0	"	0	"	0	"	0	"	0
	13	50	50	0	32	0,36	30	0,40	28	0,44	25	0,50
	14	35	35	0	20	0,43	10	0,72	0	1	-	-
	15	60	60	0	60	0	60	0	50	0,17	45	0,25
	16	100	100	0	90	0,10	70	0,30	60	0,40	50	0,50
17	30	30	0	30	0	20	0,33	10	0,66	8	0,74	
18	Tu1:40	40	0	35	0,13	30	0,25	10	0,75	5	0,88	
18	Tu2:100	100	0	40	0,60	20	0,80	0	1	-	-	
19	50	50	0	40	0,20	30	0,40	20	0,60	10	0,80	
			IR:	0,02	IR:	0,23	IR:	0,45	IR:	0,65	IR:	0,70
GRUPO TESTIGO	1'	40	40	0	35	0,13	25	0,38	18	0,55	12	0,70
	2'	45	45	0	45	0	35	0,23	25	0,45	15	0,66
	3'	35	35	0	35	0	35	0	35	0	30	0,15
	4'	35	35	0	35	0	25	0,29	18	0,49	15	0,57
	5'	Tu1:25	25	0	20	0,20	16	0,36	7	0,72	0	1
	5'	Tu2:20	20	0	15	0,25	10	0,50	8	0,60	5	0,75
	6'	60	60	0	60	0	50	0,17	40	0,33	30	0,50
	7'	30	30	0	30	0	25	0,17	15	0,50	0	1
	8'	25	25	0	25	0	20	0,20	14	0,44	10	0,60
	9'	20	20	0	20	0	16	0,20	10	0,50	0	1
	10'	80	80	0	75	0,07	60	0,25	50	0,38	20	0,75
	11'	120	110	0,09	100	0,17	90	0,25	80	0,33	70	0,42
	12'	25	25	0	25	0	20	0,20	16	0,36	8	0,68
	13'	20	20	0	20	0	20	0	20	0	20	0
	14'	15	15	0	15	0	10	0,33	8	0,47	5	0,66
	15'	160	160	0	160	0	140	0,13	120	0,25	100	0,38
	16'	20	20	0	20	0	20	0	20	0	20	0
	17'	Tu1:45	40	0,12	40	0,12	30	0,33	20	0,56	15	0,66
17'	Tu2:120	120	0	100	0,16	50	0,58	20	0,83	0	1	
18'	50	50	0	40	0,20	35	0,30	25	0,50	20	0,60	
			IR:	0,01	IR:	0,06	IR:	0,24	IR:	0,41	IR:	0,60
RPM			1,0		1,2		1,4		1,7		1,3	

tumor medía 12 mm, luego

$$\Delta = 12-40=-28$$

El hecho de que un tumor se reduzca 28 mm, no es explicativo si no lo relacionamos con el tamaño que tenía inicialmente, por ello el incremento (IR en nuestro caso) se define como

$$IR = \frac{F-I}{I}$$

Según ello, se cumple que:

Cuando $F < I$, $IR < 0$, el IR indica con signo negativo la reducción habida. En el ejemplo anterior:

$$IR = \frac{12-40}{40} = -0,70$$

indica que ha habido una reducción del 70% ($-0,70 \times 100 = -70$).

Cuando $F = I$, $IR = 0$, la reducción ha sido nula.

Cuando $F > I$, $IR > 0$, el IR indica con signo positivo el incremento, es decir, el aumento.

Cuando $F=0$, $IR=-1$, indica reducción completa (-100%).

Dado que el "incremento" esperado por nosotros era la reducción tumoral ($F < I$), podemos cambiar el signo inicial de forma que

$$IR = - \frac{F - I}{I}$$

De esta forma, en el cuadro representamos el incremento

habido (IR) de la siguiente forma:

- 1) Disminución de la tumoración = Signo positivo = reducción positiva.
- 2) Remisión completa de la tumoración = 1 = reducción máxima.
- 3) Aumento de la tumoración = Signo negativo = reducción negativa.

Es de señalar que el tercer supuesto no se dió en ningún caso.

Una vez establecidos los \overline{IR} para cada dosis de radiación, podemos asignar un valor numérico a la diferente reducción tumoral obtenida en cada grupo. Los \overline{IR} expresan, según hemos visto, la reducción porcentual que sufre la tumoración a las diferentes dosis de radiación, por lo tanto, el valor $(1-\overline{IR})$ expresará el porcentaje de tumoración restante en un momento dado. Así, si consideramos las reducciones obtenidas p. ej. para 40 Gy vemos (Cuadro 7) que:

\overline{IR} gr. testigo: 0,41 , , $1-\overline{IR} = 0,59$ (tumor restante: 59%)

\overline{IR} gr. experimental: 0,65 , , $1-\overline{IR} = 0,35$ (tumor restante: 35%).

Podemos definir una "Relación de Potenciación por el Misonidazol" (RPM) en función del tumor restante en ambos grupos frente a una dosis determinada, y que viene dada por la relación:

$$RPM = \frac{1-\overline{IR} \text{ en el grupo testigo}}{1-\overline{IR} \text{ en el grupo experimental}}$$

De entre otras posibles hemos elegido esta relación ya que, de esta forma, cuando exista una potenciación nula obtendremos

una RPM = 1; cuando exista una potenciación efectiva, la RPM será superior a 1. Lógicamente, si existiera la posibilidad no solamente de potenciación nula sino de aumento de la radiorresistencia tumoral, el valor de RPM sería inferior a 1. Estos valores numéricos están de acuerdo con el criterio más extendido para expresar la RPM.

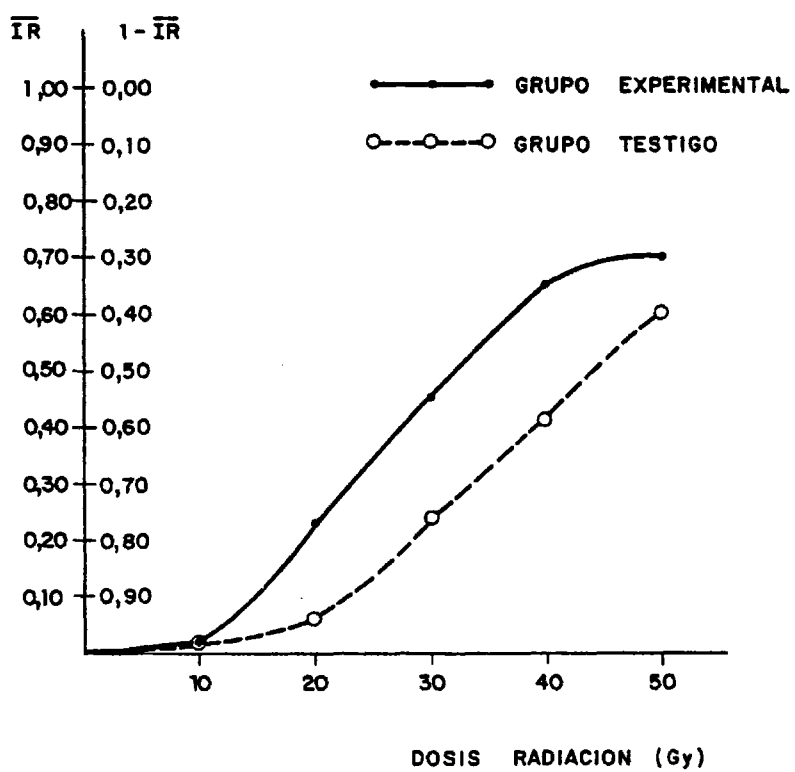
Tal como vemos en el Cuadro 7, el \bar{IR} es superior en el grupo experimental para cualquiera de las dosis consideradas. En la Figura 8 se representan gráficamente estas diferencias ($\chi^2 = 21,148$).

Las RPM son superiores a 1. Obsérvese que van en orden creciente (1,0 - 1,2 - 1,4 - 1,7) a medida que aumenta la dosis recibida (Fig.9). Sin embargo, a partir de 50 Gy, la RPM decae nuevamente. Esto es lógico, puesto que con altas dosis puede conseguirse la reducción tumoral sin el empleo de radiosensibilizadores, cuya razón de ser estriba precisamente en la posibilidad de emplear dosis de radiación menores de las habituales y en conseguir una mayor reducción del tumor al emplear la máxima dosis permisible en aquellos casos en que habitualmente el tratamiento fracasaría por la presencia de células hipóxicas.

Obtenemos, pues, que el efecto potenciador del misonidazol en nuestra casuística es máximo para una dosis tumor de 40 Gy. Dado que solamente 4 pacientes superaron durante la administración del radiosensibilizador la dosis de radiación de 50 Gy, esta es la dosis tope fijada para establecer la comparación.

Al valorar los \bar{IR} obtenidos con una determinada dosis de radiación para las diferentes dosis de misonidazol hemos descartado la dosis de 0,55 g./m² ya que la manifiesta toxicidad de la misma

Fig. 8. COMPARACION DE LOS $\bar{I}R$ PARA CADA DOSIS DE RADIACION CONSIDERADA.



$$\chi^2 = 21,148 \quad p < 0,01$$

elimina la posibilidad de su uso terapéutico. Sorprendentemente en contramos (Cuadro 8) que el índice de reducción es prácticamente i gual para una dosis de radiación de 10 Gy, pero es mayor para una dosis de misonidazol de 0,45 g./m² que para la de 0,50 g./m² frente a las restantes dosis de radiación consideradas. En la Figura 10 podemos ver una representación gráfica de este hecho.

CUADRO 8. COMPARACION DE LOS $\bar{I}R$ OBTENIDOS CON DIFERENTE DOSIFICACION DE MISONIDAZOL.

DOSIS (Gy) :		10	20	30	40	50
DOSIS DE MISONIDAZOL (g./m ²)		$\bar{I}R$	$\bar{I}R$	$\bar{I}R$	$\bar{I}R$	$\bar{I}R$
	0,45	0	0,22	0,55	0,75	1
	0,50	0,04	0,23	0,44	0,65	0,73

Sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos con ambas dosis, por lo que probablemente el efecto potenciador del misonidazol sea igual en los dos casos. ($\chi^2 = 0,068$).

Fig. 9. REPRESENTACION DE LAS DIFERENTES RPM PARA DOSIS CRECIENTES DE RADIACION.

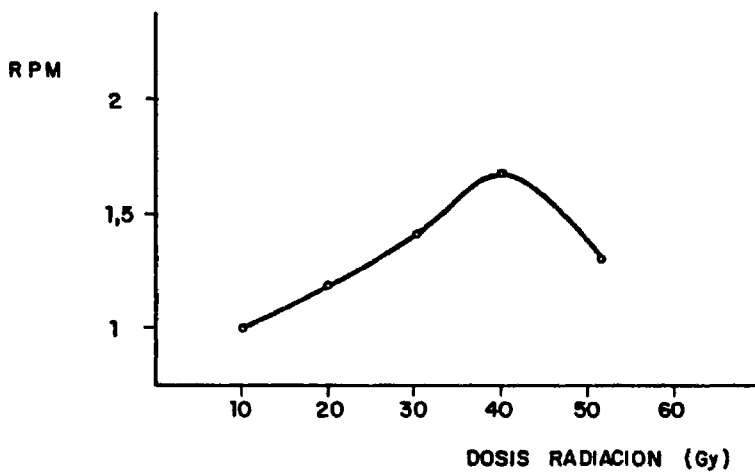
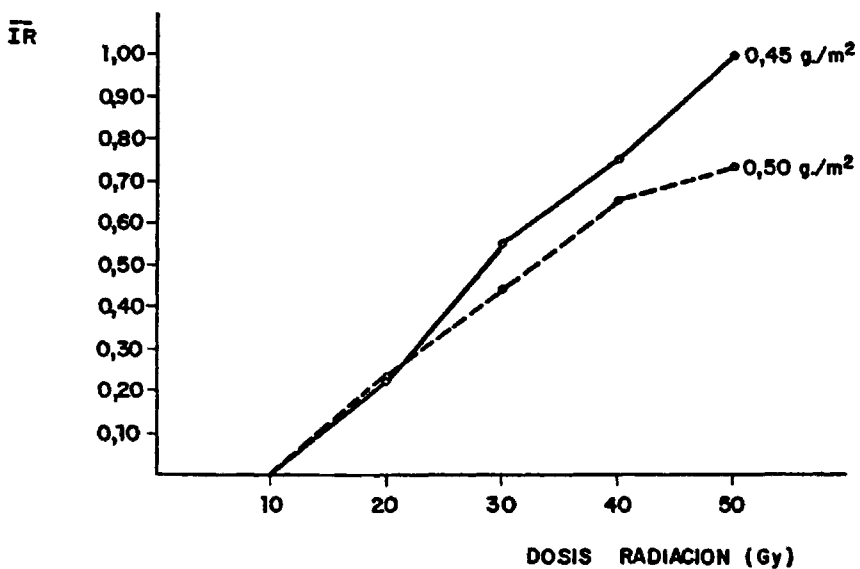


Fig.10. COMPARACION DE LOS VALORES MEDIOS DE LOS IR PARA DIFERENTES DOSIS DE MISONIDAZOL A IGUALDAD DE DOSIS DE RADIACION.



Hemos obtenido ya las RPM correspondientes a la reducción tumoral en función del porcentaje de tumor restante ($1-\bar{IR}$) frente a determinadas dosis de radiación absorbida, por comparación de ambos grupos.

Tal como dijimos páginas atrás, podemos establecer las RPM en función de las diferencias de dosis de radiación necesaria para obtener un mismo efecto en los dos grupos. Para ello, comparamos (Cuadro 9) las dosis de radiación frente a las que el tumor no varía (remisión nula, R.N.), se reduce a 2/3 de su tamaño original, a 1/3 y, finalmente, se produce la remisión completa (R.C.).

Las RPM obtenidas de esta segunda forma, vienen dadas por la relación $\frac{\text{Dosis en el gr. testigo}}{\text{Dosis en el gr. experimental}}$, que nos define la potenciación de la radiación efectuada por el misonidazol para cada reducción considerada. Este es el concepto clásico de "relación de potenciación" o "enhancement ratio" (ER) de los autores anglosajones.

Según esta relación, y al igual que ocurría en la primera forma de comparación, cuando exista una potenciación nula obtendremos una RPM = 1, es decir, hace falta la misma dosis de radiación con o sin misonidazol para obtener un mismo efecto. Cuando exista una potenciación efectiva, la RPM será superior a 1.

Comprobamos que en este caso las RPM son también mayores con las dosis iniciales. En la Figura 11 puede verse una representación gráfica de las diferencias encontradas. Las RPM oscilan (Figura 12) entre 1,3 y 1,6, y se han obtenido de la relación citada empleando los valores de las dosis medias ($\chi^2 = 13,766$ con $p < 0,01$)

CUADRO 9. COMPARACION DE LAS DOSIS DE RADIACION NECESARIAS PARA OBTENER UN MISMO EFECTO EN LOS DOS GRUPOS.

	CASO N°	REMISION NULA	REMISION A 2/3	REMISION A 1/2	REMISION A 1/3	REMISION COMPLETA
GRUPO EXPERIMENTAL	1	22	23	25	27	38
	2 TU1	19	22	25	27	37
	2 TU2	20	30	35	40	47
	3	10	27	32	40	47
	4 TU1	10	23	32	41	-
	4 TU2	23	41	-	-	-
	5 TU1	3	6	10	15	19
	5 TU2	3	22	27	33	39
	6	5	25	29	37	45
	7	3	24	40	52	-
	8	-	-	-	-	-
	9	3	20	30	40	45
	10	3	9	18	27	50
	11	5	33	45	54	-
	12	47	-	-	-	-
	13	12	20	45	-	-
	14	8	15	22	27	37
	15	17	57	-	-	-
	16	21	35	46	-	-
17	15	25	35	45	55	
18 TU1	10	35	45	50	57	
18 TU2	7	15	22	32	43	
19	9	28	35	45	55	
		$\bar{D} = 12,5$	$\bar{D} = 25,5$	$\bar{D} = 31,5$	$\bar{D} = 37,2$	$\bar{D} = 43,8$
GRUPO TESTIGO	1'	15	25	35	45	-
	2'	20	35	41	54	-
	3'	40	61	-	-	-
	4'	20	40	50	65	-
	5' TU1	10	22	35	40	50
	5' TU2	10	23	30	42	58,5
	6'	20	40	63	-	-
	7'	20	35	40	43	50
	8'	20	32	50	60,7	-
	9'	20	32	40	45	50
	10'	10	33	43	46	66
	11'	5	40	53	-	-
	12'	20	40	45	60	-
	13'	50	58,5	-	-	-
	14'	20	30	40	54	-
	15'	20	50	-	-	-
	16'	54	-	-	-	-
	17' TU1	3	30	38	48,6	-
17' TU2	10	24	28	33	46,2	
18'	10	28	40	55	70	
		$\bar{D} = 19,8$	$\bar{D} = 35,7$	$\bar{D} = 41,9$	$\bar{D} = 49,4$	$\bar{D} = 55,8$
R. P. M.	1,6	1,4	1,3	1,3	1,3	

Fig. 11 .COMPARACION DE DOSIS NECESARIAS PARA OBTENER UN MISMO EFECTO.

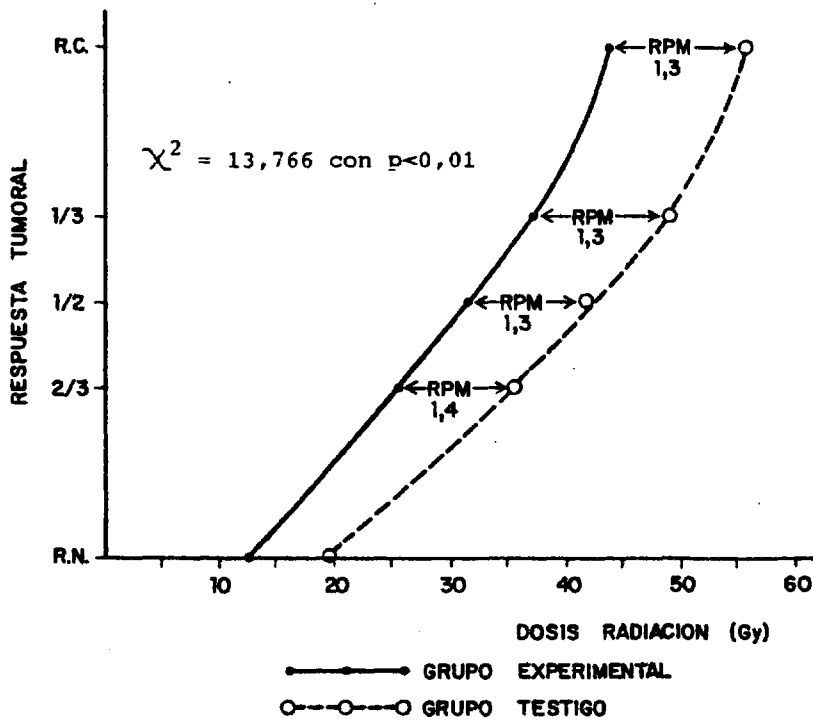
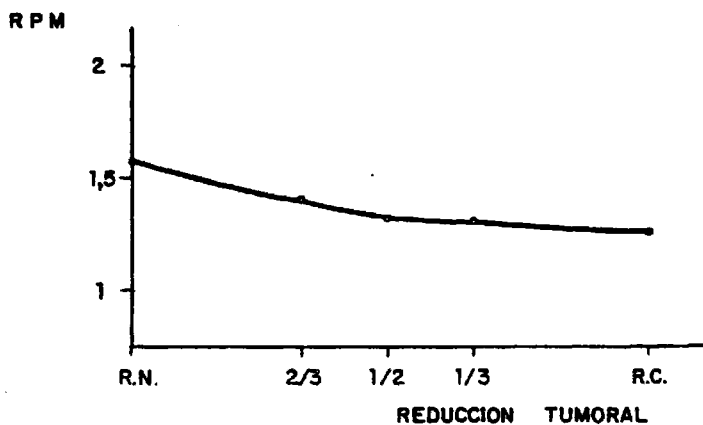


Fig. 12 .REPRESENTACION DE LAS DIFERENTES RPM EN FUNCION DE LA REDUCCION TUMORAL OBTENIDA.



Con respecto a las reacciones locales presentadas en ambos grupos (Cuadro 10) observamos que todos los pacientes del grupo experimental presentaron reacción durante el tratamiento y, por tanto, al final del mismo. Las reacciones no llegaron a sobrepasar los límites de la buena tolerancia por parte del paciente. No se presentó ningún caso de dermatitis húmeda. Sin embargo, al final del tratamiento todos los pacientes de este grupo presentaron pigmentación en diversos grados, mientras que en el grupo testigo solo 7 pacientes presentaron este tipo de reacción al final del tratamiento, mientras que otros 8 del mismo grupo tuvieron reacción más suave (eritema y descamación seca). Un caso presentó dermatitis húmeda y leve. En dos pacientes del grupo testigo no se apreció reacción cutánea al final del tratamiento. No existen, pues, diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la intensidad de la reacción cutánea local ($\chi^2 = 0,073$).

Las reacciones colaterales fueron las esperadas o, al menos, no constituyeron una sorpresa. Tan solo hubo 1 caso de neuropatía central severa cuando llevaba ingeridos 18,4 g. Además de las reacciones previstas se presentaron otras en forma de la ya descrita neuropatía central, 2 casos de depresión psíquica evidente y 2 casos de hiporexia. En el grupo testigo se presentaron 5 casos de hiporexia y 1 con un cuadro de cefaleas que cedían con analgésicos. Estas reacciones se recogen en el Cuadro 11 como "otros".

La neuropatía periférica se presentó en 14 casos, de intensidad moderada, si bien no consideramos afectada a la paciente n° 11, T.S.M., cuya valoración y seguimiento inmediato no fueron posibles, tal como se explica en el protocolo correspondiente. Con

CUADRO 10. REACCION CUTANEA EN ZONA IRRADIADA

GRUPO EXPERIMENTAL	DOSIS DIARIA DE MISONIDAZOL (g./m ²)	ERITEMA		DESCAMACION SECA		DERMATITIS HUMEDA LEVE		DERMATITIS HUMEDA EXTENSA		PIGMENTACION LIGERA		PIGMENTACION INTENSA		TOTAL	
		DURANTE T.T.O.	FIN T.T.O.	DURANTE T.T.O.	FIN T.T.O.	DURANTE T.T.O.	FIN T.T.O.	DURANTE T.T.O.	FIN T.T.O.	DURANTE T.T.O.	FIN T.T.O.	DURANTE T.T.O.	FIN T.T.O.	DURANTE T.T.O.	FIN T.T.O.
		0,45	-	-	2	-	-	-	-	-	3	5	-	-	5
0,50	1	-	1	-	-	-	-	-	2	4	1	1	5	5	
0,55	3	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	1	4	4	
0,50	1	-	-	-	-	-	-	-	2	3	2	2	5	5	
TOTAL	5	-	3	-	-	-	-	-	7	15	4	4	19	19	
GRUPO TESTIGO	9	4	-	4	-	1	-	-	2	6	3	1	14	16	

GRUPO EXPERIMENTAL	DOSIS DIARIA DE MISONIDAZOL (g./m ²)	CAIDA PELO			ERITEMA			PRURITO			NAUSEAS			VOMITOS			NEUROPATIA PERIFERICA			HIPOTENSION			OTROS		
		+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
	0,45	4	-	-	1	-	-	-	-	-	2	2	-	-	1	-	1	2	1	-	-	-	-	-	1
	0,50	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	1	1
	0,55	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	1	1
	0,50	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-
	TOTAL	5			2			2			5			1			13			-			5		
GRUPO TESTIGO	SIN MISONIDAZOL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	-
	TOTAL	-			-			-			3			-			-			-			6		

+ = LIGERO ++ = MODERADO +++ = INTENSO

CUADRO II. REACCIONES SECUNDARIAS GENERALES.

sideramos, por tanto, que fueron 13 los pacientes que presentaron neuropatía periférica. Este importante efecto secundario apareció en nueve casos entre 2 y 4 semanas después de terminado el tratamiento (pacientes n° 2, 3, 5, 6, 8, 9, 14, 17 y 19). Los demás efectos secundarios conocidos del misonidazol (Cuadro 11) también se presentaron con diferente intensidad, salvo la hipotensión, que no se presentó en ningún caso. Existe, pues, diferencias significativas ($\chi^2 = 15,14$ con $p < 0,05$) en cuanto a la aparición de efectos secundarios no habituales.

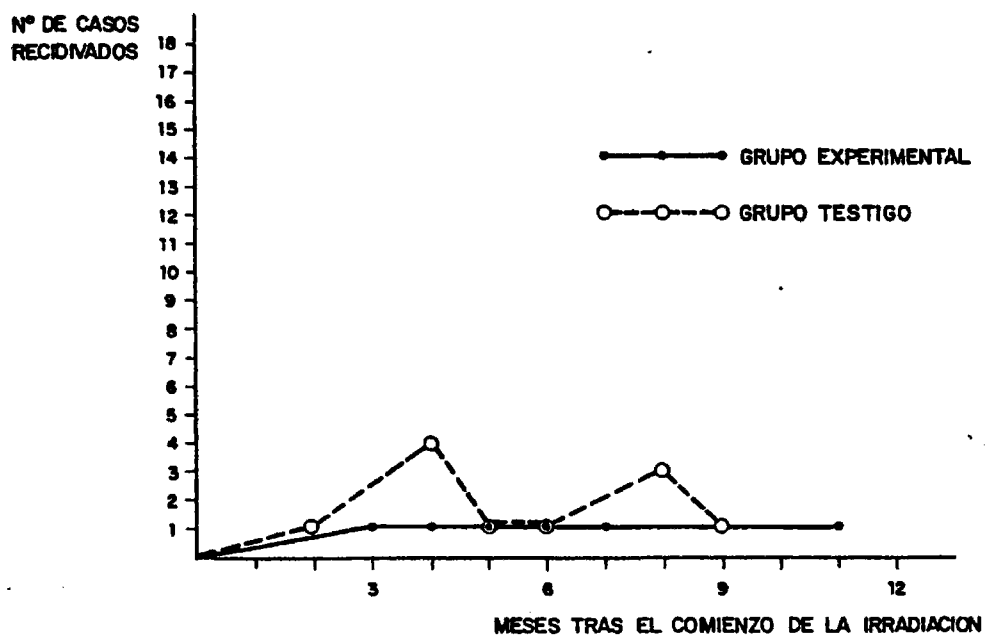
El cuadro hemático no sufrió variaciones.

Los pacientes de ambos grupos siguieron siendo controlados durante el tiempo transcurrido tras el final del tratamiento, tal como estaba previsto y hacemos habitualmente. Esto nos permitió comprobar que a los 6 meses del tratamiento ningún paciente presentaba signos de neurotoxicidad, excepto el n° 13, M.R.V., que presentó parestesias hasta pasados 7 meses desde el comienzo del tratamiento.

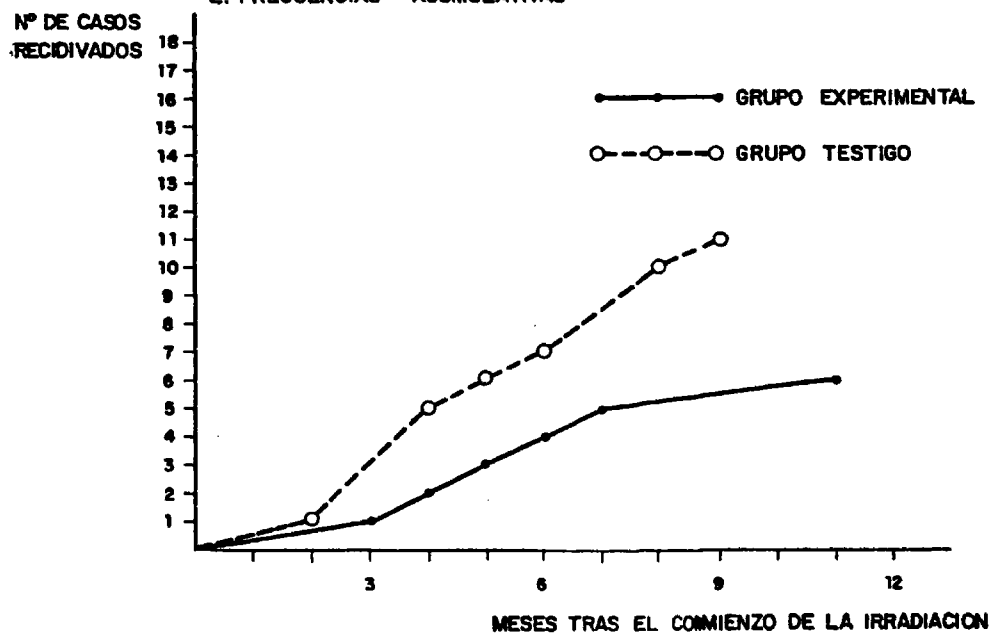
Hay una frecuencia discretamente mayor de recidivas en el grupo testigo que en el experimental. Hemos considerado recidiva el aumento de tamaño de cualquier tumor que se hubiese reducido por lo menos a la mitad durante el tratamiento o que hubiera desaparecido del todo. Tal como vemos en la Figura 13.1 las recidivas se produjeron de forma arbitraria en el grupo experimental mientras que en el testigo se observan dos máximos (4 y 3 casos respectivamente) al 4° y 8° mes de comenzado el tratamiento. En la Figura 13.2 se ve el número total de recidivas en ambos grupos (6 en el experimental y 11 en el testigo) al cabo de 1 año.

Fig. 13 FRECUENCIA DE RECIDIVA DE LOS TUMORES PRIMITIVOS.
TIEMPO MAXIMO DE CONTROL : 1 AÑO.

1. FRECUENCIAS ABSOLUTAS :



2. FRECUENCIAS ACUMULATIVAS :



Como se ha dicho anteriormente, en los pacientes n°6, 7, 8, y 10 se realizó estudio farmacocinético del misonidazol* a fin de determinar cualquier cambio que hubiera podido ocurrir en la vida media del producto, ya fuera un aumento del metabolismo, y por tanto de la eliminación, debido quizás a inducción enzimática, o un efecto acumulativo. Precisamente por esta última razón el estudio se realizó en la sexta (última) semana del tratamiento, de forma que el efecto acumulativo del producto, si lo hubiera, debería manifestarse forzosamente.

Los pacientes habían recibido en el momento de iniciar el estudio unas dosis acumulativas de misonidazol de 20 g. (n°6 y 7) y 22,5 g. (n°8 y 10).

Para la extracción de los 10 ml. de sangre de cada muestra se emplearon tubos de cristal al vacío (vacutainer) que contenían oxalato amónico y potásico como anticoagulante y nos fueron suministrados por productos Roche S.A.

Inmediatamente después de la extracción, el tubo se invertía varias veces para asegurar la incoagulabilidad. Después de centrifugarlo a 2.500 r.p.m. extrafamos el plasma que se guardaba a -18°C antes de transcurrir una hora desde la extracción.

Cada muestra se identificó en la etiqueta de cada tubo con las iniciales del paciente, la fecha y la hora de la extracción.

*La parte analítica de este estudio fué realizada por los doctores P. Heizmann, D. Hartmann y D.E. Schwartz, de Hoffmann-La Roche. Grenzach.

La extracción de las muestras se realizó de acuerdo al siguiente esquema:

Día del estudio	Administración del misonidazol (hora)	Hora de extracción. Entre paréntesis horas después de la última dosis.
1		7,00 (0 h. control)
	7,10	
		11,10 (4 h.)
		13,10 (6h.)
		15,10 (8 h.)
		19,10 (12 h.)
2		7,10 (24 h.)
	7,15	
3		7,10 (24 h.)
	7,15	
4		7,10 (24 h.)
	7,15	
5		7,10 (24 h.)
	7,15	
		11,10 (4 h.)
		13,10 (6 h.)
		15,10 (8 h.)
		19,10 (12 h.)
6		7,10 (24 h.)

Los días primero y quinto del ensayo la toma de muestras se efectuó 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración del misonidazol, y el segundo, tercer y cuarto días a las 24 horas después de la dosis precedente.

Una vez obtenidas todas las muestras, fueron enviadas con la correspondiente protección térmica a Basilea para su análisis por los dres. Heizmann y Schwartz.

El análisis del misonidazol y del RO- 05 - 9963 se realizó usando el método HPLC (Workmann 1978) modificado por Heizmann. La sensibilidad límite del método para 1 ml. de plasma era de 0,25 mcg. y 0,20 mcg. para el RO - 07 - 0582 y el RO - 05 - 9963 respectivamente. Su precisión fué de $\pm 5\%$ para ambos compuestos.

La concentración plasmática de ambos productos fué tratada mediante regresión no lineal (Metzler 1974), usando $1/C_p$ como factor de ponderación. El modelo fundamental es un sistema monocompartimental con primer orden de absorción (función Bateman) para el misonidazol y para la subsiguiente formación de RO-05 - 9963. A todos los pacientes se les colocó una constante de absorción $K_A = 1,5 \text{ h}^{-1}$, correspondiente a un $t_{\max} \approx 2$ horas.

No se incluyen en los cálculos los datos del metabolito del paciente J.F.V. que mostraba unas fluctuaciones verdaderamente raras (valores a las 24 horas más altos que a las 12 h.)

El Cuadro 12 muestra los niveles plasmáticos de misonidazol (RO-07-0582) y su metabolito RO-05-9963 medidos durante la semana de tratamiento.

El Cuadro 13 contiene un resumen de los parámetros farmacocinéticos más relevantes.

Las curvas, calculadas individualmente para cada paciente

Paciente		1(6) A.H.J.		2(7) J.C.C.		3(8) J.F.V.		4(10) D.M.A.	
Sexo/edad/peso/talla		H/45/61/152		V/51/51/164		V/58/62/169		H/48/84/150	
a. kg cm									
a. kg cm									
Dosis (mg/kg)		13,1		15,7		14,5		10,7	
Tiempo tras la administración diaria (horas)		7-0582 (mcg/ml)	5-9963 (mcg/ml)	7-0582 (mcg/ml)	5-9963 (mcg/ml)	7-0582 (mcg/ml)	5-9963 (mcg/ml)	7-0582 (mcg/ml)	5-9963 (mcg/ml)
día 1	0	0,30	-	-	-	-	-	0,36	-
	4	21,94	1,96	15,42	4,36	19,12	1,83	20,72	1,68
	6	17,93	2,34	10,68	4,61	14,66	1,58	23,51	2,48
	8	15,90	2,41	8,27	4,21	12,62	1,40	19,01	2,24
	12	11,21	2,18	4,65	3,01	9,92	1,09	11,91	1,77
día 2	24	4,55	1,23	6,91**	1,31**	3,96	1,28	5,37	1,08
día 3	24*	5,80	1,37	0,99	0,99	4,02	1,61	7,35	1,31
día 4	24*	6,34	1,31	1,07	1,17	4,42	1,74	7,21	1,30
día 5	24*	5,92	1,12	1,32	1,19	4,64	1,66	7,04	1,23
	4	26,88	2,59	17,38	4,63	19,69	2,31	26,11	2,38
	6	22,82	2,81	12,97	4,57	15,30	1,90	22,36	2,46
	8	15,40	2,50	6,03	3,09	13,44	1,76	19,24	2,48
	12	10,86	2,04	3,36	2,02	10,58	1,41	15,48	2,06
día 6	24*	6,70	1,57	1,33	1,02	4,06	1,78	6,71	1,25

* Valores usados para calcular las concentraciones mínimas medias, \bar{C}_{\min} (ver Cuadro 13)

**Muestra tomada por error 10 minutos después de la administración.

CUADRO 12. Concentraciones plasmáticas de misonidazol y RO-05-9963. -

Compuesto analizado	Parámetros farmacocinéticos	Pacientes sexo/edad/peso/talla			
		A.H.J. H/45/61/152	J.C.C. V/51/51/164	J.F.V. V/58/62/169	D.M.A. H/48/84/150
Misonidazol RO-07-0582	K_{el} (h^{-1})	0,075	0,15	0,079	0,069
	$t_{1/2}$ (h)	9,2	4,6	8,8	10,0
	V (l)	30,0	33,0	41,0	32,0
	V/BW (l/kg)	0,49	0,65	0,66	0,38
	\bar{C}_{min} (mcg/ml) _{+DS}	6,2 _{+0,4}	1,2 _{+0,2}	4,3 _{+0,3}	7,1 _{+0,3}
Metabolito RO-05-9963	K_{el} (h^{-1})	0,21	0,20	-	0,23
	$t_{1/2}$ (h)	3,3	3,5	-	3,0
	\bar{C}_{min} (mcg/ml) _{+DS}	1,3 _{+0,2}	1,1 _{+0,1}	1,7 _{+0,08}	1,3 _{+0,04}

- El volumen aparente de distribución del RO-05-9963 no se ha calculado ya que estos valores dependen por completo del porcentaje de misonidazol convertido en este metabolito.
 - La paciente D.M.A. presentaba una relación talla/peso extremadamente anormal. Como el misonidazol se distribuye escasamente en el tejido adiposo, esto podría explicar el relativamente pequeño volumen de distribución en relación con el peso corporal (V/BW) medido en esta paciente.
- K_{el} = constante de eliminación. $t_{1/2}$ = vida media plasmática. V = volumen aparente de distribución de misonidazol suponiendo un 100% de capacidad biológica. V/BW = V referido al peso corporal. \bar{C}_{min} = concentración mínima media en estado estacionario medida 24 horas después de la dosis. El estado estacionario se supuso alcanzado tras la segunda dosis.

usando los parámetros del Cuadro 13 junto con los puntos de los datos experimentales, se pueden ver en las figuras 15, 16, 17 y 18.

Debido a que el medicamento había sido administrado durante las cinco semanas precedentes a este estudio, de lunes a viernes, con una pausa de dos días, sábado y domingo, algunas muestras de plasma tomadas al comienzo del estudio contienen pequeñas cantidades de producto (ver cuadro 12). Tres de los pacientes constituían un grupo bastante homogéneo, mientras que el paciente n°7 (n°2 en este estudio) presentaba un metabolismo inusualmente rápido. Por ello, los resultados de este paciente deberán ser considerados aparte.

La vida media del misonidazol en plasma fué de 8,8 a 10 horas, lo cual coincide con los hallazgos previos obtenidos en estudios realizados con dosis únicas (Heizmann 1980, Lenox 1975, Flockhart 1978, Strong 1979).

Los niveles mínimos variaron entre 4 y 7 mcg/ml.

A las cuatro horas de la administración, momento en que se aplicó la radioterapia, los niveles plasmáticos de misonidazol en los cuatro pacientes se situaron entre 15,4 y 21,9 mcg/ml y los de su metabolito entre 1,68 y 4,36 mcg/ml. A lo largo de la semana se apreció un aumento de la concentración del misonidazol y el metabolito que osciló entre 3-26% y 6-42% respectivamente.

El paciente n°2, metabolizaba el medicamento más rápidamente. En este paciente se apreció una vida media más corta y unos niveles plasmáticos menores. Era fumador y bebedor moderado. En vista del pequeño número de pacientes estudiados no es posible juzgar la representatividad de este caso en una colectividad más amplia. Además, algunos casos observados



teriormente (Notter, Dische 1979) mostraban una eliminación más rápida en la mujer que en el hombre y, desde luego, un caso extremo como el del paciente en cuestión no se había encontrado nunca.

Fig. 15: PACIENTE A. H. J.

CURVAS DE NIVEL PLASMÁTICO CALCULADAS CON PARAMETROS (VER CUADRO 13) OBTENIDOS DE TODOS LOS PUNTOS MEDIDOS.

○—○ MISONIDAZOL
x-----x METABOLITO Ro 5-9963

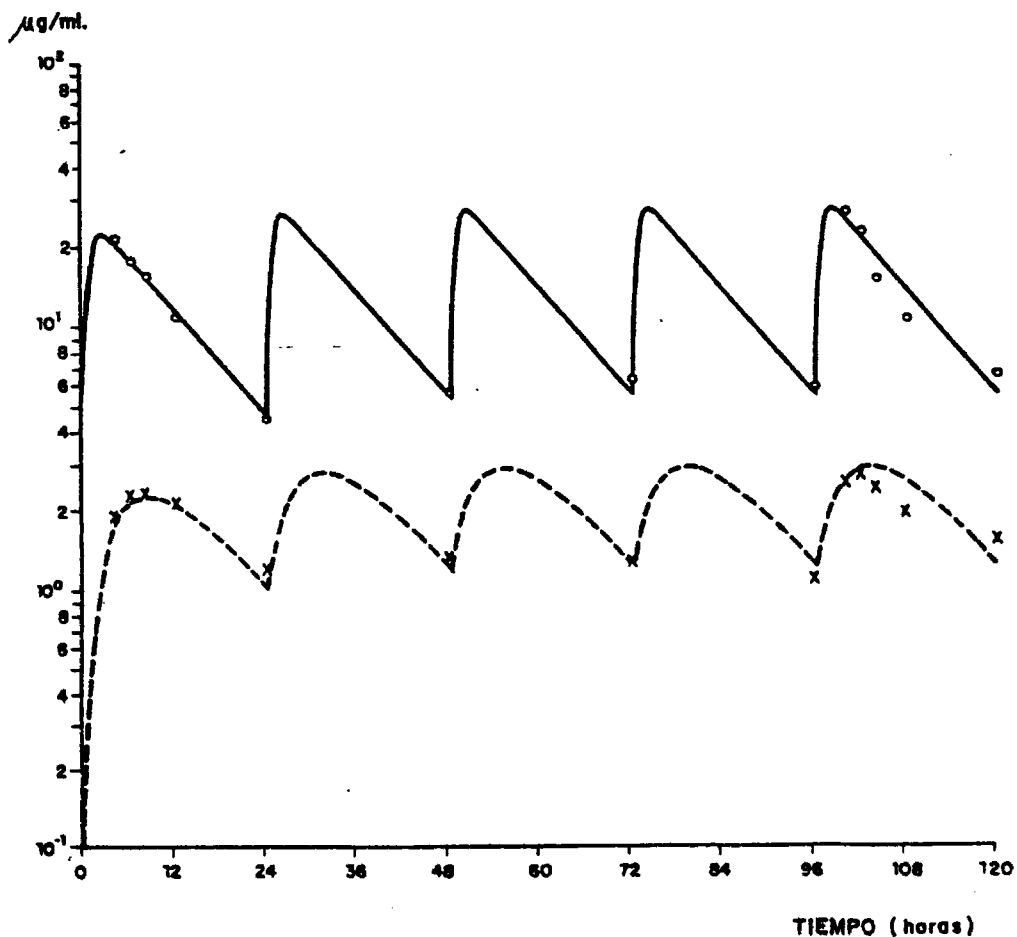


Fig 16: PACIENTE J. C. C.

CURVAS DE NIVEL PLASMATICO CALCULADAS CON PARAMETROS (VER CUADRO 13) OBTENIDOS DE TODOS LOS PUNTOS MEDIDOS.

○——○ MISONIDAZOL
x-----x METABOLITO Ro 5-9963

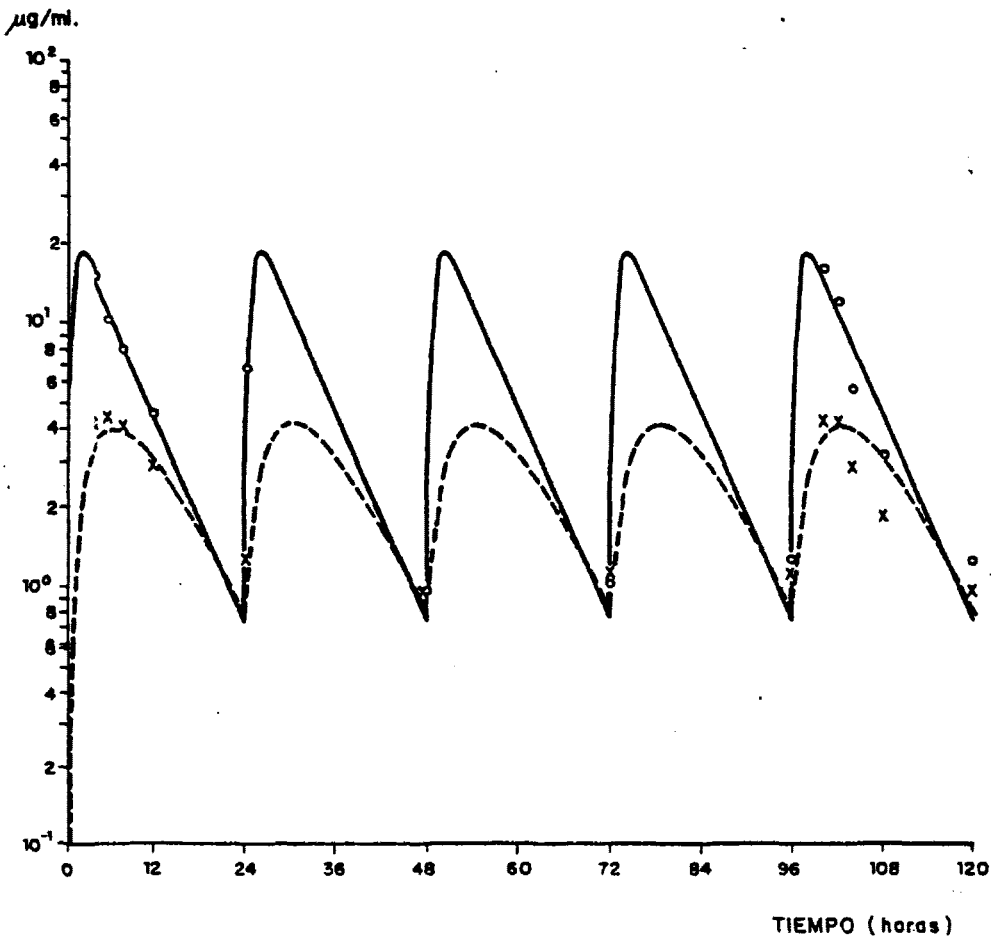


Fig. 17: PACIENTE J. F. V.

CURVAS DE NIVEL PLASMATICO CALCULADAS CON PARAMETROS (VER CUADRO 13) OBTENIDOS DE TODOS LOS PUNTOS MEDIDOS.

—○— MISONIDAZOL
x---x METABOLITO Ro 5-9963

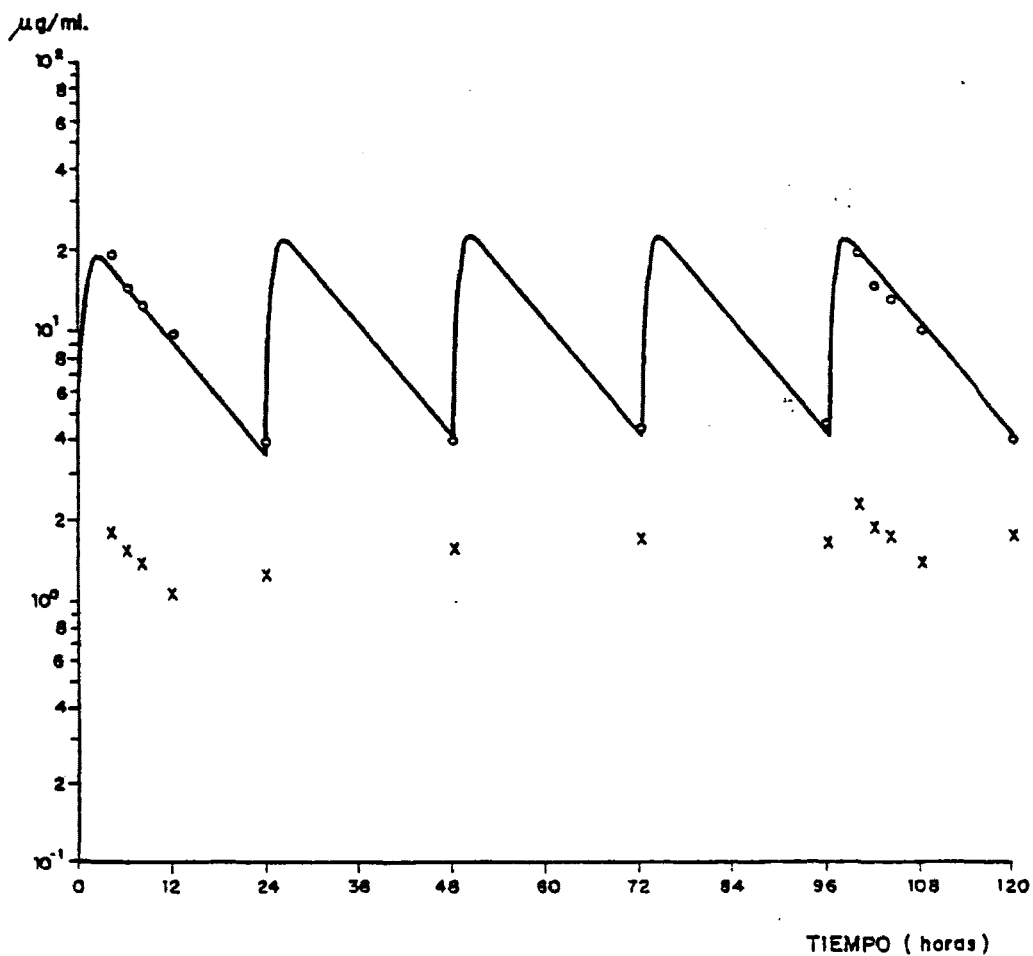
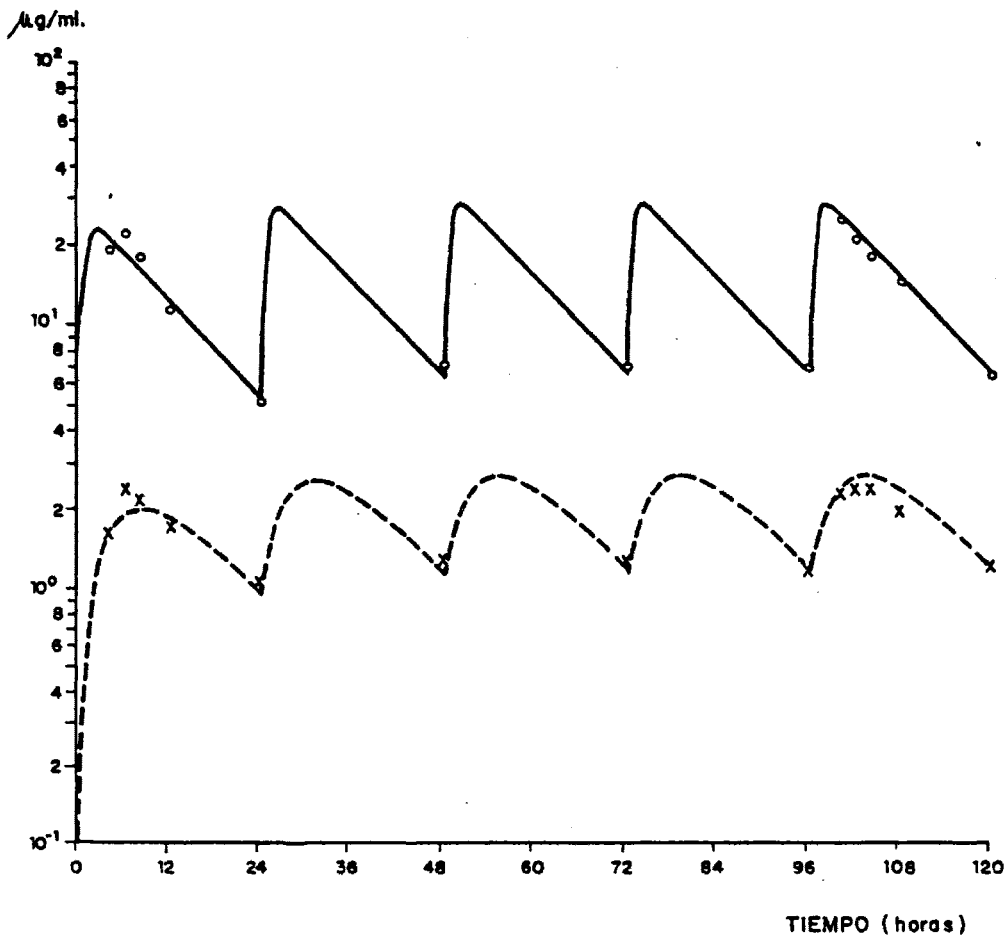


Fig. 18: PACIENTE D. M. A.

CURVAS DE NIVEL PLASMATICO CALCULADAS CON PARAMETROS (VER CUADRO 13) OBTENIDOS DE TODOS LOS PUNTOS MEDIDOS.

—○— MISONIDAZOL
- - - x - - - METABOLITO Ro 5-9963



DISCUSION

Es evidente que el misonidazol produce un aumento de la radiosensibilidad tumoral, reflejada en una disminución de la dosis de radiación necesaria para producir un determinado efecto (Cuadro 9) cuando el radiosensibilizador está presente, y en la mayor reducción tumoral obtenida (Cuadro 7) por una misma dosis de radiación cuando esto ocurre.

Cabía esperar que, debido al fenómeno de la reoxigenación, la potenciación de las RI por el misonidazol debía ser prácticamente nula en un tiempo de prostracción tan largo como el empleado por nosotros en este estudio. Según nuestros resultados esto no es así. El misonidazol produce un aumento efectivo de la radiosensibilidad tumoral durante todo el tratamiento pero, eso sí, la potenciación es mayor durante la primera mitad del tratamiento. Ello es lógico, puesto que las dosis altas, como ya dijimos, pueden por sí solas esterilizar el tumor, y más aún si este ha sido sensibilizado efectivamente al comienzo de la irradiación y, además, la reoxigenación interdosis contribuye también probablemente a que el radiosensibilizador resulte superfluo en las últimas semanas.

Por otra parte, durante la fase inicial de la irradiación el tumor está intacto, es decir, contiene en principio muchas más células hipóxicas susceptibles de ser sensibilizadas, por lo que es lógico que el tamaño tumoral decrezca más rápidamente durante las primeras semanas del tratamiento.

Parece claro que el misonidazol posee una capacidad sensibilizadora de los tumores frente a las RI y que la potenciación

que experimenta la radiación , expresada en forma de "relación de potenciación" alcanza valores de 1,7 en lo referente a la reducción tumoral para una determinada dosis de radiación, y de 1,3 a 1,4 si comparamos las dosis necesarias para obtener un mismo efecto en ausencia o presencia de misonidazol.

La reducción tumoral inducida por el producto parece estable, ya que la frecuencia de recidivas en el grupo experimental ha sido menor durante este primer año observado. Lógicamente, si el producto es efectivo, la destrucción primaria completa del tumor lleva implícita la ausencia de recidiva entendiendo como tal la reactivación de grupos celulares tumorales que habían permanecido en silencio mitótico durante un tiempo.

Con respecto a las reacciones locales al tratamiento, parecen no estar influenciadas por el medicamento. En ningún caso nos vimos obligados a suspender el tratamiento radiológico por alteraciones de la piel tratada. Por lo tanto, parece ser que las células sanas no resultan expuestas en mayor grado por la presencia del misonidazol. Al cabo de un año del tratamiento ningún paciente ha presentado signos de fibrosis ni alteraciones cutáneas más intensas que las halladas habitualmente.

La reacción cutánea inmediata mostró quizá un aumento de la pigmentación local en los pacientes del grupo experimental. Aunque dudamos de su significación, este hecho podría estar en relación con la alteración del riego vascular de la dermis que, tras la vasodilatación inicial y el consiguiente eritema, podría provocar la aparición de zonas cutáneas de anoxia y, por tanto, un aumento de la radiosensibilidad en presencia de misonidazol.

El uso en clínica del misonidazol debe estar condicionado a

la valoración del posible beneficio a obtener frente a los riesgos indudables que presenta en cuanto a las reacciones secundarias generales. Si bien solamente dos pacientes presentaron signos de probable intolerancia en forma de prurito - que cedió espontáneamente -, y otros dos presentaron eritemas en zonas no radiadas, trece de los pacientes del grupo experimental presentaron neuropatía en diversos grados. Es indudable la responsabilidad directa del misonidazol ya que ninguno de los pacientes del grupo testigo presentó signos neurológicos semejantes ni suelen presentarse habitualmente en el tratamiento de tumores de las localizaciones halladas en este trabajo. En la mayor parte de los casos la neuropatía comenzó a manifestarse como parestesias en dedos de las manos y pies, a veces con sensación quemante en plantas y palmas.

La aparición de esta suave neuropatía periférica no justificaría los reparos que se han hecho al uso indiscriminado del misonidazol en la clínica. Sin embargo, resulta lógico pensar que la severa alteración neurológica que presentó el paciente número 1 fue debida al producto, ya que carecía de antecedentes neurológicos, no era gran bebedor de alcohol y el cuadro cedió tras la suspensión de la administración del misonidazol.

Los resultados obtenidos con las diferentes dosis empleadas por nosotros, muestran como ya vimos que no existen diferencias entre las tres (0,45 0,50 y 0,55 g/m²/día) en cuanto a capacidad radiosensibilizadora. Por otra parte, no existe ninguna explicación biológica que justifique la mayor actividad de la dosis de 0,45 g/m² frente a la inmediatamente superior, por lo que consideramos que el número de pacientes que recibieron dicha dosis no es suficiente para establecer una conclusión. Probablemente,

y dada la escasa diferencia entre las tres dosis, las tres posean una actividad sensibilizadora semejante, máxime teniendo en cuenta que la vida media metabólica del misonidazol puede variar de un sujeto a otro dentro de unos límites que pueden igualar los efectos biológicos de las tres. En principio la dosis idónea debe ser la más alta posible, limitada por la tolerancia. En nuestro caso, esta dosis es la de $0,50 \text{ g/m}^2$, que fue administrada a diez pacientes sin presentar ningún problema persistente.

El resto de los efectos secundarios constatados y no habituales en radioterapia no supusieron ningún trastorno serio y regresaron espontáneamente o con medicación sintomática. Entre ellos se encuentra la caída ligera de pelo en zona no radiada que pudo comprobarse en varios de nuestros pacientes y que cesó tras el tratamiento. Las náuseas y vómitos pudieron controlarse bien con antieméticos.

Los resultados del estudio farmacocinético muestran una vida media de 8,8 a 10 horas y unos niveles plasmáticos semejantes a los encontrados previamente, lo cual significa que no existe efecto acumulativo ni mecanismos de inducción enzimática implicados en el control metabólico del misonidazol, si bien los resultados obtenidos en el paciente J.C.C. indican una eliminación anormalmente elevada, aunque por el momento deba considerarse como un caso aislado.

Finalmente, queremos apuntar el hecho de que la neuropatía inducida por el misonidazol no regresaba tras la administración de complejos vitamínicos del grupo B. En el Cuadro 14 se muestra la duración de los síntomas en los pacientes que recibieron tratamiento vitamínico y en aquellos que no recibieron tratamiento

alguno. Como vemos, la duración media de la sintomatología neurológica en el grupo de los no tratados fue de 16,2 semanas, mien

CUADRO 14. DURACION DE LA NEUROPATIA PERIFERICA EN LOS PACIENTES TRATADOS Y NO TRATADOS CON VITAMINA B.

	N° SERIE	PACIENTE	APARICION SINTOMAS (SEMANA)	DESAPARICION SINTOMAS (SEMANA)
SIN TRATAMIENTO	1	A.D.D.	4	19
	2	C.D.H.	8	20
	5	P.C.S.	9	14
	9	M.P.G.	10	18
	17	M.J.M.	9	18
	18	B.P.T.	5	8
CON TRATAMIENTO	3	P.G.C.	9	16
	6	A.H.J.	8	24
	8	J.F.V.	9	22
	10	D.M.A.	3	18
	13	M.R.V.	4	30
	14	Z.P.P.	8	18
	19	L.U.H.	9	14

tras que este tiempo fue de 20 semanas para el grupo de los tratados.

No encontramos una razón que explique la aparición tardía de la sintomatología neurológica que, como hemos visto, tuvo lugar en muchos casos hasta 4 semanas después de terminada la administración del misonidazol.

CONCLUSIONES

- 1.- En este trabajo hemos tratado con radiaciones ionizantes un total de 37 pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeza, cuello y cuello uterino, a los que se dividió en dos grupos entre los que no existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, localización y extensión del tumor y anatomía patológica del mismo.
- 2.- En los últimos años, una gran cantidad de sustancias han demostrado tener efecto oxígeno-mimético al encontrarse presentes en las células tumorales hipóxicas durante la irradiación, suprimiendo así la radiorresistencia de las mismas y, lo que es lo mismo, potenciando el efecto de las radiaciones. Este hecho ha llevado a la aparición en el campo de la experimentación de los derivados nitroimidazólicos, compuestos de alto potencial de reducción y, por tanto, de gran poder oxidante.
- 3.- Para comprobar el efecto radiosensibilizador de los derivados nitroimidazólicos, uno de nuestros grupos, formado por 19 pacientes, recibió telecobaltoterapia combinada con la administración diaria por vía oral de Misonidazol (Ro-07-0582), el principal representante de la última generación de derivados 2-nitroimidazólicos, cuyo efecto en la clínica humana no había sido aún estudiado.
- 4.- Los resultados obtenidos muestran que la dosis máxima aplicable de misonidazol en un fraccionamiento de cinco días por semana durante seis semanas es de $0,50 \text{ g./m}^2/\text{día}$, por la intensidad de las reacciones secundarias que se producen por encima de dicha dosis.

- 5.- La vida media plasmática del misonidazol, tras la administración durante seis semanas de la dosis citada, es de 8,8 a 10 horas y no sufre variación, lo que descarta la existencia de inducción enzimática, no observándose tampoco efecto acumulativo.
- 6.- La administración del misonidazol conlleva la aparición de efectos secundarios no habituales en Radioterapia, entre los que destaca una cierta neurotoxicidad que puede incluso condicionar la aparición de neuropatía periférica o central, y que es reversible a la dosis citada.
- 7.- Los efectos secundarios locales que se presentan habitualmente en los tratamientos radiológicos no son potenciados por el misonidazol, puesto que las reacciones no presentaban diferencias estadísticamente significativas en uno y otro grupo. Esto indica también que las células sanas bien oxigenadas no resultan expuestas en mayor grado a los efectos de las radiaciones ionizantes por acción del misonidazol.
- 8.- Comparando las reducciones tumorales obtenidas en ambos grupos frente a una misma dosis de radiación, se observa un aumento de la reducción tumoral en el grupo al que se administró el misonidazol. Hemos establecido una "Relación de Potenciación por el Misonidazol", cuyos valores oscilan entre 1,2 y 1,7.
- 9.- Las dosis de radiación necesarias para obtener un mismo efecto en los dos grupos son sensiblemente menores en el grupo que recibió misonidazol. Los valores de la "Relación de Po -

tenciación por el Misonidazol" al establecer esta comparación oscilan entre 1,3 y 1,6.

- 10.-La potenciación de las radiaciones inducida por las dos dosis de misonidazol utilizables en clínica humana con el fraccionamiento empleado por nosotros, 0,45 y 0,50 g./m²/día, es prácticamente igual, ya que no existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos con el empleo de ambas.
- 11.-El uso de misonidazol como radiosensibilizador a las dosis indicadas, en combinación con un fraccionamiento de la radiación de cinco días por semana durante seis semanas, puede permitir un rebajamiento sustancial de la dosis de radiación necesaria para el control de las neoplasias malignas.

125

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, G.E. y DEWEY, D.L.: "Hidrated electrons and radiobiological sensitization". Biochem. Biophys. Res. Com. 12, 473-474. 1963.
- y COOKE, M.S.: "Electron-affinic sensitization. I. A structural basis for chemical radiosensitizers in bacteria" Int. J. Rad. Biol. 15, 457-471.1969.
- et al.: "Electron-affinic sensitization.II. Para-nitroacetophenone, a radiosensitizer for anoxic bacterial and mammalian cells". Int. J. Radiat. Biol. 19, 575.1971.
- et al.: "Electron-affinic sensitization. VII. A correlation between structures, one-electron reduction potentials, and efficiencies of nitroimidazoles as hypoxic cells radiosensitizers". Radiat. Res. 67, 9-20.1976.
- et al.: "Biological basis of radiosensitization by hypoxic-cell radiosensitizers". Chemotherapy. Vol7. Ed. by K. Hellmann and T.A. Connors. Mew York.1976.
- ALPER, T.: "The modification of damage caused by primary ionization of biological targets". Radiat. Res. 5, 573-586.1956.
- AMES, G.E.: "Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test". Mutation Res. 31, 347-364.1975.
- ANCEL, P. y VITEMBERGER, P.: "Sur la radiosensibilité cellulaire" C.R. Soc. Biol. 92,517.1925.
- ASMUS, D. et al.: "Pulsradiolytische Untersuchung einiger elementarprozesse der nitrobenzolreduktion". Ber. Bunsen. Phys. Chem. 70, 862-868.1966.

- ASQUITH, J.C. et al.: "Para-nitroacetophenone, an anoxic radiosensitizer for bacterial and mammalian cells". Abstract, Internat. Congress of Radiat. Res. July 1970.
- et al.: "Radiosensitization of hypoxic cells by metronidazole (Flagyl)". Brit. J. Radiol. 46, 648-650.1973
- et al.: "Metronidazole (Flagyl). A radiosensitizer of hypoxic cells". Brit. J. Radiol. 47, 474-481.1974.
- et al.: "Electron-affinic sensitization. V. Radiosensitization of hypoxic bacteria and mammalian cells in vitro by some nitroimidazoles and nitropyrazoles". Radiat. Res. 60, 108-118.1974.
- BANE, H.N. et al.: "Combination therapy of malignant tumors with ionizing radiations and chemicals: a review". Cancer Res. 17, 551-556.1957.
- BARENSEN, G.W.: "Possibilities for the application of fast neutrons in radiotherapy: recovery and oxygen enhancement of radiation induced damage in relation to Linear Energy Transfer". Europ. J. Cancer. 2, 333-345.1966.
- BARNES, J.H. et al.: "Radiosensitization of bacterial cells by carbonyl compounds". Int. J. Rad. Biol. 15, 285-288. 1969.
- BATES, Thelma: "The treatment of stage 3 carcinoma of the cervix by external radiotherapy and high pressure oxygen". Brit. J. Radiol. 42, 266-269. 1969
- BEGG, A.C. et al.: "Demonstration of radiosensitization of hypoxic cells in solid tumours by metronidazole". Brit. J. Radiol. 47, 399-404. 1974.

- BELLI, J.A. y HELLMAN, S.: "Hypoxic cell radiosensitizers". N. Engl. J. Med. 294, 1399-1400. Editorial. 1976.
- BERGONIE, J. y TRIBONDEAU, L.: "De quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle". C. R. Acad. Sci. (Paris). 143, 983. 1906.
- BERRY, R.J. and ASQUITH, J.C.: "Cell-cycle dependent and hypoxic radiosensitizers", en "Advances in Chemical Radiosensitization". Int. Atom. Energy Agency. Vienna, 25-36. 1974.
- BERRY, G.: "A clinical appraisal of hyperbaric oxygen in head and neck cancer". Brit. J. Radiol. 51, 150. 1978.
- BIAGLOW, J.E.: "Cellular electron transfer and radical mechanisms for drugs metabolism". Radiat. Res. 86, 212-242. 1981.
- BLAKELY, Eleanor et al.: "Survival of human kidney cells and oxygen effect in oxygen, neon and argon beams". Radiat. Res. 67, 605. 1976.
- BLEEHEN, N.M. et al.: "The interaction of the hypoxic cell sensitizer Ro-07-0582 and hyperthermia on EMT6 tumours cells in vitro and in vivo". Br. J. Cancer. 35, 199. 1977.
- BOSILJANOFF, P. et al.: "In-vivo-Untersuchungen uber die relative Strahlenempfindlichkeit hypoxischer Tumorzellen". Strahlentherapie 153, 178-189. 1977.
- BRIDGES, B.A.: "Sensitization of Escherichia coli to gamma-radiation by N-ethylmaleimide". Nature 4748, 415. 1960.

- BROWN, J.M.: "Selective radiosensitization of the hypoxic cells of mouse tumors with the nitroimidazoles Metronidazole and Ro-7-0582". *Radiat. Res.* 64, 633-647. 1975.
- : "Evidence for acutely hypoxic cells in mouse tumours and a possible mechanism of reoxygenation". *Brit. J. Radiol.* 52, 650-656. 1979.
- BRUCKNER, V.: "Photosensitizers and radiosensitizers in dermatology and oncology". *S. Afr. Med. J.* 56, 528-531. 1979.
- CADE, I.S. y McEWEN, J.B.: "Megavoltage radiotherapy in hyperbaric oxygen—a controlled trial". *Cancer*, 20, 817-821. 1967.
- y McEWEN, J.B.: "Clinical trials of radiotherapy in hyperbaric oxygen at Portsmouth (1964-1976)". *Clinical Radiology*, 29, 333-338. 1978.
- CAIRNIE, A.B.: "Cell proliferation studies in the intestinal epithelium of the rat: Response to continuous irradiation". *Radiat. Res.* 32, 240-264. 1967.
- CARSTEN, A.L. y NOONAN, T.R.: "Recovery from partial-body X-irradiation as measured by lethality of two exposures". *Radiat. Res.* 11, 165-176. 1959.
- CATER, D.B. y PHILLIPS, A.F.: "Measurement of electrode potentials in living and dead tissues". *Nature*, 4420, 121. Julio 1954.
- CHAPMAN, J.D. et al.: "Radiosensitization of mammalian cells by p-nitroacetophenone. I. Characterisation in asynchronous and synchronous populations". *Int. J. Radiat. Biol.* 19, 561. 1971
- et al.: "Chemical radioprotection and radiosensitization of mammalian cells growing in vitro". *Radiat. Res.* 56, 291-306. 1973a.

CHAPMAN, J.D. et al.: "Effectiveness of nitrofurans derivatives in sensitising hypoxic mammalian cells to X-rays". *Brit. J. Radiol.* 46, 623. 1973b.

— y URTASUN, R.C.: "The application in radiation therapy of substances which modify cellular radiation response". *Cancer* 40, 484-488. 1977.

CHARTON, M.: "Electrical effects of ortho substituents in imidazoles and benzimidazoles". *J. Org. Chem.* 30, 3346-3350. 1965.

CHESSIN, H.: "Radiosensitization, mutagenicity and toxicity of *Escherichia coli* by several nitrofurans and nitroimidazoles". *Radiat. Res.* 75, 424-431. 1978.

CHIN, J.B. et al.: "Screening for the mutagenicity of nitro-group containing hypoxic cell sensitizers using *S. typhimurium* strains TA 100 and TA 98". *Mutation Res.* 58, 1-10. 1978.

CHURCHILL-DAVIDSON, I. et al.: "High pressure oxygen and radiotherapy". *Lancet* 1, 1091. 1955.

COHEN, S.M. et al.: "Carcinogenicity of 5-nitrofurans, 5-nitroimidazoles, 4-nitrobenzenes and related compounds". *J. Nat. Cancer Inst.* 51, 403. 1973

COLE, A. et al.: "Low-voltage electron beam irradiation of normal and 5-bromouridine deoxyriboside-treated L-P₅₉ mouse fibroblast cells in vitro". *Nature* 199, 780-782. 1963.

COOKE, Barbara y JOHNSON, Margaret: "Sensitisation of hypoxic mammalian cells in vitro by some unusual nitroxyl compounds". *Radiat Res.* 59, abstract C-8-5. 1974.

- COOKE, Barbara et al.: "Polyfunctional radiosensitizers. I. Effects of a nitroxyl biradical on the survival of mammalian cells in vitro". *Radiat. Res.* 65, 152-162. 1976.
- CORDIER, P. y GROSSWEINER, L.I.: "Pulse radiolysis of aqueous fluorescein". *Journal Phys Chem.* 72, 2018-2026. 1968.
- COXON, A. y FALLIS, C.A.: "Metronidazole neuropathy". *J. Neurol. Psychiat.* 39, 403. 1976.
- CRABTREE, H.G. y CRAMER, W.: "The action of radium on cancer cells II. Some factors determining the susceptibility of cancer cells to radium". *Proc. Roy. Soc. London B113*, 238. 1933.
- CRAMP, W.A.: "Radiosensitization by cooper ions, and consequent reversal of the oxygen effect". *Nature* 206, 636, 637 1965.
- DENEKAMP, J. et al.: "Recovery and repopulation in mouse skin as a function of time after X-irradiation". *Radiat. Res.* 37, 361-370. 1969.
- _____ : "The cellular proliferation kinetics of animal tumours". *Cancer Res.* 30, 393-400. 1970.
- _____ et al.: "Response of mouse epidermal cells to single and divided doses of fast neutrons". *Radiat. Res.* 45, 80-84. 1971.
- _____ y MICHAEL, B.D.: "Preferential sensitisation of hypoxic cells to radiation in vivo". *Nature (New Biology)* 239, 21. 1972.
- _____ et al.: "Hypoxic cell radiosensitizers: Comparative tests of some electron-affinic compounds using epidermal cell survival in vivo". *Radiat. Res.* 60, 119-132. 1974.

DENEKAMP, Juliana y HARRIS, Susan: "Tests of two electron-affinic radiosensitizers in vivo using regrowth of an experimental carcinoma". Radiat. Res. 61, 191-203. 1975

_____ y HARRIS, Susan: "The response of a transplantable tumour to fractionated irradiation. Part. I. X-rays and the hypoxic cell sensitizer Ro-07-0582". Radiat. Res. 66, 66. 1976.

_____ et al.: "The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation. Part. II. Fast neutrons". Radiat. Res. 68, 93-103. 1976.

_____ et al.: "The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation. Part. III. Fast neutrons plus the radiosensitizer Ro-07-0582". Radiat. Res. 70, 425-432 1977.

DEUTSCHE, G. et al.: "Human studies with "high dose" metronidazole: A non-toxic radiosensitizer of hypoxic cells". Brit. J. Cancer 31, 75. 1975.

DEWEY, D.L. y MICHAEL, B.D.: "The mechanism of radiosensitisation by iodoacetamide". Biochem. Biophys. Res. Com. 21, 392-396. 1965.

DISCHE, S. et al.: "The neurotoxicity of misonidazole: pooling of data from five centres". Brit. J. Radiol. 51, 1023-1024. Correspondence. 1978.

_____ et al.: "The optimum regime for the administration of misonidazole and the establishment of multi-centre clinical trials". 8th L.H. Gray Conference, Cambridge. England, 1977.

- DISCHE, S. et al.: "Clinical testing of the radiosensitizer Ro-07-0582. Experience with multiple doses". Br. J. Cancer. 35, 567. 1977.
- et al.: "A drug for trial in radiotherapy and oncology". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 5, 851. 1979b
- : "Hyperbaric oxygen: the Medical Research Council trials and their clinical significance". Brit. J. Radiol. 51, 888-894. 1979a.
- DOWDY, A.H. et al.: "The protective action of anoxic anoxia against total-body irradiation of mammals". Radiology 55, 879. 1950
- ELKIND, M.M. y SUTTON, Harriet: "X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture". Nature, 184, 1293-1295. 1959.
- et al.: "Radiation response of mammalian cells grown in culture. V. Temperature dependence of the repair of X-rays damage in surviving cells (aerobic and hypoxic)". Radiat Res. 25, 359-376. 1965.
- ELLIS, F.: "Discussion on the chemical factors modifying radiotherapeutic response". Proc. Roy. Soc. Med. XLIII, sectional pages 13-18 (399-404) 1950.
- ELLIS, R.E. et al.: "The response of a C3H mammary tumour to single and split dose irradiations with 15 MeV electrons". Br. J. Radiol. 39, 158. 1966.
- EMMERSON, P.T. y HOWARD-FLANDERS, P.: "Sensitization of anoxic bacteria to X-rays by Di-t-butyl nitroxide and analogues". Nature 204, 1005, 1006. 1964.

EMMERSON, P.T. y HOWARD-FLANDERS, P.: "Preferential sensitization of anoxic bacteria to X-rays by organic nitroxide-free radicals". Radiat. Res. 26, 54-62. 1965.

EPP, E.R. et al.: "The oxygen effect in bacterial cells irradiated with high intensity pulsed electrons". Radiat. Res. 34, 320-325. 1968.

— et al.: "Oxygen diffusion times in bacterial cells irradiated with high intensity pulsed electrons: new upper limit to the lifetime of oxygen sensitive species suspected to be induced at critical sites in bacterial cells". Radiat Res. 54, 171-180. 1973.

EVANS, T.C. et al.: "Temperature and radiosensitivity of skin of newborn rats. Effect of decreased circulation and breathing during irradiation". Radiology 38, 201.1942.

EVANS, T.C. y BERGSJO, P.: "Influence of anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix". Radiology 84, 709-716. 1965.

FIELD, S.B. et al.: "The relative effects of fast neutrons and X rays on tumour and normal tissue in the rat". Br.J.Radiol. 40, 834-842. 1967.

FLETCHER, G.L. et al.: "Hyperbaric oxygen as a radiotherapeutic adjuvant in advanced carcinoma of the uterine cervix. Preliminary results of a randomized trial". Cancer, 39, 617-623. 1977.

FLOCKHART, I.R. et al.: "Pharmacokinetic and metabolic studies of the hypoxic cell radiosensitizer misomidazole". Xenob. 8, 97-105. 1978.

- FLOCKHART, I.R.: "A metabolite of the 2-nitroimidazole misonidazole with radiosensitizing properties". *Int. J. Radiat. Biol.*, 34, 91-94. 1978.
- FOSTER, J.L. and WILLSON, R.L.: "Radiosensitization of anoxic cells by metronidazole". *Brit. J. Radiol.*, 46, 234. 1973.
- FOSTER, J.L. et al.: "Serum concentration measurements in man of the radiosensitizer Ro 07-0582: Some preliminary results". *Brit. J. Cancer* 31, 679. 1975.
- FOWLER, J.F. et al.: "Fractionation with X rays and neutrons in mice: response of skin and C3H mammary tumours". *Brit. J. Radiol.*, 45, 237-249. 1972.
- et al.: "Optimum fractionation in X-ray treatment of C3H mouse mammary tumours". *Brit. J. Radiol.*, 47, 781-789. 1974.
- et al.: "Optimum fractionation of C3H mouse mammary carcinoma using X-rays, the hypoxic-cell radiosensitizer Ro 07-0582, or fast neutrons". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1, 579. 1976.
- et al.: "Optimum fractionation of the C3H mouse mammary carcinoma using X-rays, the hypoxic-cell radiosensitizer Ro-07-0582, or fast neutrons". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1, 579-592. 1976.
- y DENEKAMP J.: "A review of hypoxic cell radiosensitization in experimental tumors". *Pharmacol. Ther.*, 7, 413-444. 1979.
- FRANKO, A. J., and SUTHERLAND, R. M.: "Oxygen diffusion distance

- and development of necrosis in multicell spheroids". *Radial. Res.*, 79, 439-453. 1979.
- FRANKO, A. J., and SUTHERLAND, R. M.: "Radiation survival of Cells from spherids grown in different oxygen concentrations". *Radiat. Res.*, 79, 454-467. 1979.
- FRANKS, W. R. et al.: "Effect of radiation, lactate, and iodoacetic acid on tumors". *Am. J. Cancer*, 22, 601-605. 1934.
- GEARD, CH. R. et al.: "Cytological effects of 1-(2-Nitro-1-imidazolyl)-3-methoxy-2-propanol (Misonidazole) on hypoxic mammalian cells in vitro". *Cancer, Res.*, 38, 644-649. 1978.
- GEWEHR, K. et al.: "Measurements of in vivo effects of an electron-affinic radiosensitizer using a double tracer technique". *Strahlentherapie* 156, 554-560. 1980.
- GOLDACRE, R. J. y SYLVEN, B.: "On the access of blood-borne dyes to various tumour regions". *Brit. J. Cancer*, 16, 306-322. 1962.
- GRAY, L. H. et al.: "The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy". *Brit. J. Radiol.*, 26, 638-648. 1953.
- et al.: "Clinical testing of the radiosensitizer Ro 07-0582. I. Dose tolerance, serum and tumour concentration". *Clin. Radiol.*, 27, 151. 1976.
- GRDINA, J. et al.: "Radiation response of clonogenic cell populations separated from a fibrosarcoma". *Radiat. Res.*, 63, 483-493. 1975.
- et al.: "Radiation response of cell populations irradiated in situ and separated from a fibrosarcoma". *Radiat. Res.*, 66, 634-643. 1976.

- GREENSTOCK, C. L. y DUNLOP, I.: "Pulse radiolysis studies of nitrofurans. Chemical radiosensitization". *Radiat. Res.*, 56, 428-440. 1973.
- _____ et al.: "Pulse radiolysis and ESR studies of the electron-affinie properties or nitroheterocyclic Radiosensitizers". *Radiat. Res.*, 66, 472-484. 1976.
- _____ .: "Redox processes in radiation Biology and Cancer". *Radiat. Res.*, 86, 196-211. 1981.
- HAGEMANN, R. F. y CONCANNON, J. P.: "Mechanism of intestinal radiosensitization by actinomycin D". *Bru..J. Radiol.*, 46, 302-308. 1973.
- HALL, E. J. et al.: "Extreme hypoxia: its effect on the survival of mammalian cells irradiated at high and Low dose-rates". *Br. J. Radiol.*, 39, 302-307. 1966.
- HALL, E. J.: "A determination of the oxygen enhancement ratio for 252Cf using cultured mammalian cells". *Brit. J. Radiol.*, 45, 284-288. 1972.
- _____ et al.: "Radiobiological studies with Cyclotron-produced neutrons currently used for Radiotherapy". *I.N.T J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1, 33-41. 1975.
- HAMILTON, L.: "Changes in Survival after X-Irradiation of Xenopus Embryos at Different Phases of the Cell Cycle". *Radiat. Res.*, 37, 173-180. 1969.
- HARRIS, J. W., y POWER, J. A.: "Diamide. A New Radiosensitizer for Anoxic Cells". *Radiat. Res.*, 56, 97-109. 1973.
- _____ et al.: "Radiosensitization of Hypoxic Mammalian Cells

- by Diamide. I. Effects of Experimental Conditions on Survival". *Radiat. Res.*, 64, 270-280. 1975.
- HARRIS, J. W. et al.: "Radiosensitization of Hypoxic Mammalian Cells by Diamide. II. Studies of Mechanism". *Radiat. Res.*, 70, 585-596. 1977.
- HAWKES, M. J. et al.: "The response of C3H mammary tumours to irradiation in single and fractionated doses". *Br. J. Radiol.*, 41, 134-141. 1968.
- HAYNES, M. J. y INCH, W. R.: "Effect of Metronidazole on the Radio-curability and Oxygenation of the C3HBA Tumor". *Radial. Res.*, 68, 184-189. 1976.
- HAYON, E.: "Radiation Sensitization Reactions of N-Ethylmaleimide with Model Compounds". *Radiat. Res.*, 50, 464-478. 1972.
- HEINTZ, R. y WEBER, V.: "Tissue and organ distribution of ²-C¹⁴ labelled misonidazole Ro-07-0582 and its labelled metabolites in the pregnant pigmented rat following single i-v and oral administration". *Comunicación interna ROCHE*, 1980.
- HEIZMAN, P. et al.: "Simple dose pharmacokinetics of misonidazole in man following intravenous and oral administration". *Comunicación interna ROCHE S.A.*, 1980.
- HENK, J. M. et al.: "Hyperbaric oxygen in radiotherapy of head and neck carcinoma. Interim report of a controlled trial". *Clinical Radiology*, 21, 223-231. 1970.
- HERMES, A. F. y BARENSEN, G. W.: "Changes of cell proliferation characteristics in a rat. Rhabdomyosarcoma before and after X-irradiation". *Europ. J. Cancer*, 5, 173-189. 1969.

- HEWITT, H. B. y WILSON, C. W.: "A survival curve por mammalian leukaemia cells irradiated in vivo (implications for the treatment of mouse leukaemia by whole-body irradiation)". Br. J. Cancer, 13, 69-75. 1959.
- _____ et al.: "Survival curves for clonogenic cells of a murine keratinizing squamous carcinoma irradiated in vivo or under hypoxic conditions". Int. J. Radiat. Biol., 12, 535-549. 1967.
- HILL, R. P. et al.: "The effect of anaemia on the fraction of hypoxic cells in an experimental tumour". Brit. of Radiol., 44, 299-304. 1971.
- _____ y FOWLER, J. F.: "Radiosensitising and cytocidal effects on hypoxic cells of Ro-07-0582, and repair of X-ray injury, in an experimental mouse tumour". Brit. J. Cancer, 35, 461. 1977.
- _____ y BUSH, R. S.: "A new method of determining the fraction of hypoxic cells in a transplantable murine sarcoma". Radiat. Res., 70, 141-153. 1977.
- HOFER, K.G. et al.: "Radiosensitization of hypoxic tumor cells by simultaneous administration of hyperthermia and nitroimidazoles". Radiat. Res., 70, 362-377. 1977.
- HOWARD-FLANDERS, P. y ALPER, T.: "The sensitivity of microorganisms to irradiation under controlled gas conditions". Radiat. Res., 7, 518-540. 1957a.
- _____ : "Effect of nitric oxide on the radiosensitivity of bacteria". Nature, 180, 1191-1192. 1957 b.

- HOWARD-FLANDERS, P. y MOORE, D.: "The time interval after pulsed irradiation within which injury to bacteria can be modified by dissolved oxygen. 1. A search for an effect of oxygen 0,02 second after pulsed irradiation". Radiat. Res., 9,422-437. 1958.
- HOWES, A. E. et al.: "An estimation of changes in the proportions and absolute numbers of hypoxic cells after irradiation of transplanted C3H mouse mammary tumours". Br. J. Radiol., 42,441-447. 1969.
- HURLEY, R. A. et al.: "The results of radiotherapy with high pressure oxigen in carcinoma of the pharynx, larynx and oral cavity". Brit. J. Radiol., 45, 98-109. 1972.
- INGS, M. J. et al.: "The metabolism of metronidazole (1-2'-Hydroxyethyl-2-Methyl-5-Nitroimidazole)". Biochem. Pharmacol., 15, 515-519. 1966.
- JANZEN, E. G.: "Substituent effects on electron spin resonance spectra and stability of free radicals". Accounts. Chem. Res., 2, 279-288. 1969.
- JOHANSEN, I. et al.: "Additive effects shown by combinations of nitroxyl and electron-affinic hypoxic cell sensitizers". Radiat. Res., 70, 597-603. 1977.
- JOHNSON, R. J. R.: "Preliminary observations and results with the use of hyperbaric oxygen and cobalt 60 teletherapy in the treatment of carcinoma of the cervix". National. Cancer. Institute Mammograph., 24, 83-91. 1967.
- JOLLY, J.: "Action des rayons X sur les cellules. Modirications de la radiosensibilité par ligature des connexions vasculaires". C. R. Soc. Biol., 91, 351. 1924.

- JOSEPHY, P. D. et al.: "Cytotoxicity of the Radiosensitizer Misonidazole". Radiat. Res., 74, 472. 1978.
- KALLMAN, R. F.: "The phenomenon of reoxygenation and its implications for fractionated radiotherapy". Radiology. 105, 135-142. 1972.
- KNIGHT, R. C.: "Mechanism of action of nitroimidazole antimicrobial and antitumour radiosensitizing drugs. Effects of reduced misonidazole on DNA". Int. J. Radiat. Biol., 36, 367-377, 1979.
- KOCH, C. J. y PAINTER, R. B.: "The effect of extreme hypoxia on the repair of DNA single-strand breaks in mammalian cells". Radiat. Res., 63, 256-269. 1975.
- y HARRIS, J. W.: "Synergistic chemical radiosensitization of hypoxic mammalian cells". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1, 487-489. 1976.
- et al.: "The effect of extreme hypoxia and glucose on the repair of potentially lethal and sublethal radiation damage by mammalian cells". Radiat. Res., 70, 542-551. 1977.
- et al.: "Combined Radiation Protective and Radiation. Sensitizing agents. II Radiosensitivity of hypoxic or aerobic Chinese Hamster. Fibroblast in cysteamine and misonidazole: Implications for the oxygen effect. (With Appendix on calculation of Dose-Modifying factors)". Radiat. Res., 87, 265-283. 1981.
- KOGELNIK, H. D. et al.: "Clinical experience with the radiosensitizer misonidazole". Strahlentherapie., 75, 115-119. 1979.
- et al.: "Klinische Erfahrungen bei taglicher Gabe von misonidazol". Strahlentherapie, 156, 759-764. 1980.
- KORBELIK, M. et al.: "Radiation Enhanced Cytotoxicity of misonidazole". Radiat. Res., 88, 343-353. 1981.

- LACASSAGNE, A.: "Chute de la sensibilité aux rayons X chez souris nouveau-née en état d'asphyxie". C. R. Acad. Sci. 215, 231. 1942.
- LAJTHA, L. G. et al.: "Some radiobiological considerations in radiotherapy". Brit. J. Radiol., 34, 252-257. 1961.
- LATORRE T., Elizabeth.: "Radiobiología médica". Ed. Ac. Madrid 1979.
- LEA, D. E.: "Actions of Radiations on Living cells". Cambridge University Press. London 1946. 2nd ed., Cambridge 1955.
- LEFEBVRE, I. y HESSELTINE, H. C.: "The peripheral white blood cells and metronidazole". Jama, 194, 127-130. 1965.
- LEGRYS, G. A. y HALL, R. J.: "The oxygen effect and X-ray sensitivity in synchronously dividing cultures of chinese hamster cells". Radiation Res., 37, 161-172. 1969.
- LENOX, I. et al.: "Serum concentration measurements in man of the radiosensitizer Ro-07-0582: Some preliminary results". Brit. J. Cancer, 32, 679-683. 1975.
- LEWIS, B. V. et al.: "Attempted suicide with Flagyl". J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commow., 72, 806-807. 1965.
- LILIE, J. et al.: "Pulsradiolytische Untersuchung des Acetoinradikals und des Diacetylanions in wabriger Losung". Ber. Bunsen. Phys. Chem., 72, 529-533. 1968.
- LING, C. C. et al.: "Interaction of misonidazole and oxygen in the radiosensitization of mammalian cells". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 6, 583-589. 1980.
- LITTBRAND, B. y REVESZ, L.: "The effect of oxygen on cellular survival and recovery after radiation". Br. J. Radiol. 42, 914-924. 1969.

- LOHMAN, P. H. M. et al.: "The influence of 5-Bromodeoxyuridine on the induction of breaks in the Deoxyribonucleic acid of cultivated human cells by X-Irradiation and Ultraviolet, Light". *Radiat. Res.*, 52, 627-641. 1972.
- LYNCH, J. P. y HOWARD-FLANDERS, P.: "Effect of pretreatment with nitric oxide and N-Ethylmaleimide on the level of sulphhyd--ryl compounds in bacteria and on their sensitivity to X-ir radiation under anoxia". *Nature*, 194, 1247-1249. 1962.
- MCDONALD, C. C. et al.: "An electron spin resonance study of some complexes of iron, Nitric oxide, and Anionic Ligands". *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3319-3326. 1965.
- MCFADZEAN, J. A.: "Metronidazol: A review". May and Buker Ltd. *Bull* 9, 75-79. 1971.
- MCNALLY, N. J.: "Recovery from sub-lethal damage by hypoxic tumour cells *in vivo*". *Brit. J. Radiol.*, 45, 116-120. 1972.
- MCNALLY, N. J. et al.: "Radiosensitization by misonidazole (Ro 07-0582). The importance of timing and tumor concentration of sensitizer". *Radiat. Res.*, 73, 568-580. 1978.
- METZLER, C. M. et al.: "A package of computer programs for pharma cokinetic modeling". *Biometrics*, 30, 562. 1974.
- MILLER, R. C. y HALL, E. J.: "Oncogenic transformation "in vitro" by the hypoxic cell sensitizer misonidazole". *Brit. J. of Can cer.*, 38, 411-417. 1978.
- MILNE, N. et al.: "Factors afeccting hypoxic KHT tumor cells in mice breathing O₂, O₂ + CO₂, or hyperbaric oxygen with or without anesthesia". *Radiology*, 106, 663-671. 1973.

- MITCHELL, J. S.: "Clinical trials tetra-sodium 2-methyl-1 :4-naphtho-hidroquinone diphosphate, in conjunction with X-ray -- therapy". Brit. J. Cancer, 2, 351-359. 1948.
- MOHINDRA, J. K. y RAUTH, A. M.: "Increased cell killinf by metronidazole and nitrofurazone of hypoxic compared to aerobic mammalian cells". Cancer Res. 36, 930-936. 1976.
- MORRISETT, J. D. y DROTT, H. R.: "Oxidation of the sulphhydryl and disulfide groups by the Nitroxyl radical*". J. Biol. Chem. 244, 5083-5084. 1969.
- MOTTRAM, J. C.: "On the skin reactions to radium exposure and their avoidance in therapy? an experimental investigation". Brit. J. Radiol. 29, 351 1924.
- _____ et al.: "The combination of aniline dyes and radiation in the treatment of tumours". Brit. Med. J. 1, 149-150. 1929.
- _____ y EIDINOW, A.: "On the effect of anaemia on the reactions of the skin and of tumours to radium exposure". Brit. J. Surg. 19, 481. 1932.
- _____ : " A factor of importance in the radio-sensitivity of tumours". Brit. J. Radiol. 9, 606. 1936.
- NEARY, G. J. et al.: "Chromosome aberrations and the theory or RBE III. Evidence from experiments with soft X-rays, and a consideration of the effects of hard X-rays". Int. J. Radiat. Biol. 12, 317-345. 1967.
- NOTTER, G. et al.: "Plasma concentrations of misonidazol". Para ser publicado en "Strahlentherapie".

NYGAARD, O. F. y BIAGLOW, J. E.: "Metabolic limitations in the use of anoxic radiosensitizers". *Radiat. Res.* 59, 159. 1974.

OLIVE, P. L. et al.: "The effect of Triacetoneamine-N-Oxyl on oxygenation and radiocurability of a mouse mammary carcinoma". *Radiat. Res.* 52, 618-626. 1972.

OVERGAARD, J.: "Effect of misonidazole and hyperthermia on the radiosensitivity of a C3H mouse mammary carcinoma and its surrounding normal tissue". *Br. J. Cancer.* 41, 10-21. 1980.

PARKER, LESLIE. et al.: "Sensitization of anoxic mammalian cells to X-rays by Triacetoneamine N-Oxyl. Survival and toxicity studies". *Radiation. Res.* 38, 493-500. 1969.

PETERS, L. J.: "Modification of the radiocurability of a syngeneic murine squamous carcinoma by its site of growth, by electron-affinic drugs and by ICRF 159". *Brit. J. Radiol.* 49, 708. 1976.

PETTERSEN, E. O.: "Radiosensitizing and toxic effects of the 2-Nitroimidazole Ro-07-0582 in different phases of the cell cycle of extremely hypoxic human cells in vitro". *Radiat. Res.* 73, 180-191. 1978.

PLENK, H. P.: "Hyperbaric radiation therapy. Preliminary results of a randomized study of cancer of the urinary bladder and review of the "oxygen experience". *The American Journal of Roentgenology.* 114, 152-157. 1972.

POWERS, W. E. y TOLMACH, L. J.: "A multicomponent X-ray survival curve for mouse Lymphosarcoma cells irradiated in vivo". *Nature.* 197, 710-711. 1963.

- PROSSER, J. D. y HESKETH, L. C.: "Hypoxic-cell sensitizers and sister chromatid exchanges". Brit. Radiol. 53, 376-377. 1980.
- PUCH, T. T. y MARCUS, T. I.: "Action of X-rays on mammalian cells". J. Exp. Med. 103, 653. 1956.
- RAJU, M. R. et al.: "The use of hypoxic cell radiosensitizers with Mixed X and a radiations". Radiat. Res. 71, 233-239. 1977.
- RAUTH, A. M. y KAUFMAN, K.: "In vivo testing of hypoxic radiosensitizers using the KHT murine tumour assayed by the lung-colony technique". Brit. J. Radiol. 48, 209-220. 1975.
- . : "In vivo testing of metronidazole as a hypoxic cell radiosensitizer". Excerpta Medica. 176-184. 1977.
- READ, J.: "The lateral distribution of ions across the track of an ionizing particle. Part II. the equilibrium distribution". Brit. Journ. Rad. 24, 345. 1951.
- . : "The effect of ionizing radiations on the broad bean root. Part X. The dependence of the X-ray sensitivity on dissolved oxygen". Brit. Journ. Rad. 25, 89. 1952a.
- . et al.: "The effect of ionizing radiations on the broad bean root". Br. J. Radiol. 25, 651. 1952b.
- RICHMOND, R. C. y POWERS, E. L.: "Radiation sensitization of bacterial spores by cis-Dichlorodiammineplatinum(II)". Radiat. Res. 68, 251-257. 1976.
- . et al.: "Radiation-induced DNA damage and lethality en E. coli as modified by the antitumor agent cis-Dichlorodiammineplatinum(II)". Radiat. Res. 71, 447-460. 1977.

ROCHE PRODUCTS LTD. CLINICAL RESEARCH DEPARTMENT: "Investigational drug brochure. Misonidazole (Ro-07-0582)". First version. Welwyn Garden city. England. Noviembre 1977.

ROFSTAD, E. K. y BRUSTAD, T.: "The radiosensitizing effect of me
tronidazole and misonidazole (Ro-07-0582) on a human malign
nant melanoma grown in the athymic mutant nude mouse". Br.
J. Radiol. 51, 381-386. 1978.

— y BRUSTAD, T.: "Radiosensitizing effect of misoni-
dazole in fractionated gamma-ray treatment of a human malign
nant melanoma grown in athymic nude mice". Brit. J. Radiol.
52, 393-397. 1979.

— y BRUSTAD, T.: "Radiosensitization by misonidazole
of a human malignant melanoma grown in athymic nude mice".
Br. J. Radiol. 53, 678-686. 1980.

— y BRUSTAD, T.: "Radiosensitizing effect of misoni-
dazole in acute and fractionated irradiation of a human os-
teosarcoma xenograft". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6,
1163-1167. 1980b.

— .: "Radiation Response of the cells of a Human Ma-
lignant Melanome Xenograft. Effect of Hypoxic cell Radiosen-
sitzers". Radiat. Res. 87, 670-683. 1981.

ROGERS, W. et al.: "Tumor blood flow. II. Distribution of blood
Flow in experimental tumors". Angiology. 20, 374-386. 1969.

SAUNDERS, M. I. et al.: "The neurotoxicity of misonidazole and its
relationship to dose, half-life and concentration in the se-
rum". 8th L H Gray Conference, Cambridge, England, September
1977.

SCHWARTZ, G.: "Über Desensibilisierung gegen Rontgen und Radiumstrahlen". Munchen med. Wehnschr. 56, 1217. 1909.

SEALY, R.: "A preliminary clinical study in the use of misonidazole in cancer of the head and neck". 8th L H Gray Conference, Cambridge, England, September 1977.

SHELDON, P. W. et al.: "Radiosensitisation of C3H mouse mammary tumours by a 2-nitroimidazole drug". Brit. J. Cancer. 30, 560. 1974.

— y SMITH, A. M.: "Modest radiosensitisation of solid tumours in C3H mice by NDPP". Brit. J. Cancer. 31, 81. 1975.

SHENOY, M. A. et al.: "Time-resolved Oxygen effects in irradiated bacteria and mammalian cells: A Rapid-Mix study". Radiat. Res. 62, 498-512. 1975.

STEEL, G. G. y LAMERTON, L. F.: "The growth rate of human tumours". Br. J. Cancer. 20, 74-82. 1966.

STONE, HELEN B. y WITHERS, H. R.: "Tumor and normal tissue response to metronidazole and irradiation in mice". Radiology 113, 441-444. November 1974.

— y WITHERS, H. R.: "Enhancement of the radioresponse of a Murine tumour by a Nitroimidazole". Brit. J. Radiol. 48, 411-412. 1975.

STRATFORD, I. J. y ADAMS, G. E.: "Effect of hyperthermia on differential cytotoxicity of a hypoxic cell radiosensitizer, Ro-07-0582, on mammalian cells in vitro". Br. J. Cancer. 35, 307. 1977.

- STRONG, J. M. et al.: "Pharmacokinetic studies of parenteral metronidazole in monkeys and man". Proc. Amer. Ass. Cancer. Res. 20, Abstr. 809. 1979.
- SUTHERLAND, R. et al.: "Radiation sensitization and Cytotoxicity of Metronidazole in an In Vitro tumor model". S. M. Finegold Ed. Excerpta Medica, Amsterdam 193-203. 1977.
- SUZUKI, N. et al.: "Radiosensitization of mouse Spermatogenic Stem cells by Ro-07-0582". Radiat. Res. 69, 598-601. 1977.
- TANNOCK, I. F. y STEEL, G. G.: "Quantitative techniques for study of the Anatomy and Function of Small Blood Vessels in tumors". J. Nat. Cancer. Inst. 42, 771-782. 1969.
- y STEEL, G.G.: "Tumor Growth and cell Kinetics in chronically Hypoxic Animals". J. Nat. Cancer. Inst. 45, 123-133. 1970.
- et al.: "Oxygen diffusion and the distribution of cellular radiosensitivity in tumours". Brit. J. Radiol. 45, 515-524. 1972.
- TAYLOR, Jo Ann T.: "Metronidazole and transient Leukopenia". Jama. 194, 1331-1332. 1965.
- TERZAGHI, MARGARET y LITTLE, J. B.: "X-radiation-induced transformation in a C3H Mouse Embryoderived cell line". Cancer. Res. 36, 1367-1374. 1976.
- THOMLINSON, R. H. y GRAY, L. H.: "The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for Radiotherapy". Br. J. Cancer. 9, 539-549. 1955.

THOMLINSON, R. H.: "An experimental method for comparing treatments of intact malignant tumours in animals and its application to the use of oxygen in radiotherapy". Br. J. Cancer. 14, 555-576 1960.

— .: "Effect of fractionated irradiation on proportion of anoxic cells in an intact experimental tumour". Br. J. Radiol. 39, 158. 1966.

— et al.: "Clinical testing of the radiosensitiser Ro-07-0582. III. Response of tumours". Clin. Radiol. 27, 167. 1976.

THOMSON, J. E. y RAUTH, A. M.: "A comparison of the effectiveness of NF-167 and Metronidazole as Hypoxic cell sensitizers of KHT Tumour cells in vitro". Radiat. Es. 60, 489-500. 1974.

TILL, J. E. y McCULLOCH, E. A.: "A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells". Radiat. Res. 14, 213-222. 1961.

TOMMASINO, L. et al.: "A New approach to the analysis of survival data". Radiat. Res. 77, 128-148. 1979.

TURNER, A. R. et al.: "Cytotoxic and radiosensitizing effects of metronidazole on hematopoiesis in normal and tumor-bearing mice". Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6, 1157-1162. 1980.

URTASUN, R. et al.: "Radiation and high-dose metronidazole in supratentorial Glioblastomas". N. Engl. J. Med. 294, 1364-1367. 1976.

— y STURMWIND, J.: "High-dose" metronidazole: A preliminary pharmacological study prior to its investigational Use in Clinical Radiotherapy Trials". Brit. J. Radiol. 47, 297-299. (Correspondence). 1974.

URTASUN, R. C. et al.: "Phase I study of high dose metronidazole, an "in vivo" and "in vitro" specific radiosensitiser of hypoxic cells". Radiology 117, 129. 1975.

——— et al.: "The use of high dose metronidazole in clinical Oncology". S. M. Finegold Ed. Excerpta Medica, Amsterdam. 185-192. 1977.

——— y CHAPMAN, J. D.: "Distribution and tolerance of misonidazole in humans". 8th L H Gray Conference, Cambridge, England, September 1977.

VAN DEN BRENK, H. A. S. et al.: "Enhancement of radiosensitivity of skin of patients by high pressure oxygen". Brit. J. Radiol. 38, 857-864. 1965.

——— et al.: "Hyperbaric oxygen in radiation therapy an investigation of dose-effect relationships in tumor response and tissue damage". Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 102, 8-26. 1968.

VAN PUTTEN, L. M.: "Tumour Reoxygenation During fractionated Radiotherapy; studies with a transplantable mouse Osteosarcoma". Europ. J. Cancer. 4, 173-182. 1968 a.

——— y KALLMAN, R. F.: "Oxygenation status of a transplantable tumor during fractionated radiation Therapy". J. Nat. Cancer Inst. 40, 441-451. 1968 b.

——— y SMINK, T.: "Effect of Ro-07-0582 and radiation on a poorly re-oxygenating mouse osteosarcoma". In "Modification of Radiosensitivity of Biological Systems". Int. atom. Energy Agency, Vienna pp 179-190. 1976.

- VARGHESE, A. J. et al.: "Hypoxia-dependent reduction of 1-(2-Nitro-1-imidazolyl)-3-methoxy-2-propanol by Chinese Hamster ovary cells and KHT tumor cells in vitro and in vivo". *Cancer. Res.* 36, 3761-3765. 1976.
- WASSERMAN, T. H. et al.: "Initial United States Clinical and pharmacologic evaluation of misonidazole (Ro-07-0582), an hypoxic cell radiosensitizer". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5, 775-786. 1979.
- WATSON, E. R. et al.: "Hyperbaric oxygen and radiotherapy: a Medical Research Council trial in carcinoma of the cervix". *Brit. J. Radiol.* 51, 879-887. 1978.
- WHILLANS, D. W. y ADAMS, G. E.: "Electron-Affinic Sensitization. VI. A Pulse Radiolysis and ESR Comparison of Some 2- and 5-Nitroimidazoles". *Radiat. Res.* 62, 407-421. 1975.
- WILLSON, R. L.: "Metronidazole (Flagyl) in Cancer Radiotherapy: A Historical Introduction". S. M. Finegold Ed. *Excerpta Medica*, Amsterdam. 147-175. 1977.
- WITHERS, H. R. et al.: "The dose-survival relationship for irradiation of epithelial cells of mouse skin". *Br. J. Radiol.* 40, 187-194. 1967.
- WHITMORE, G. F. et al.: "Studies on the radiosensitising action of NDPP, a sensitiser of hypoxic cells". *Radiat. Res.* 61, 227. 1975.
- WONG, T. W. et al.: "Studies on the toxicity and radiosensitizing ability of misonidazole under conditions of prolonged incubation". *Radiat. Res.* 75, 541-555. 1978.

- WORKMAN, P. et al.: "Estimation of the hypoxic cell sensitizer misonidazole and its O-desmethylated metabolites in biological materials by reversed-phase high-performance liquid chromatography". J. Chromatogr. 145, 507-512. 1978.
- WRITHT, E. A. y HOWARD-FLANDERS, P.: "The influence of oxygen on the radiosensitivity of mammalian tissues". Acta Radiol. (Stockholm). 48, 26. 1957.
- YUHAS, J. M. et al.: "Combined use of Radioprotective and Radiosensitizing drugs in experimental Radiotherapy. Radiat. Res. 70, 433-443. 1977.
- y LI, A. P.: "In vitro studies on the Radioresistance of Oxidic and Hypoxic cells in the presence of both Radiotective and Radiosensitizing Drugs". Radiat. Res. 75, 563-572. 1978.
- ZERMENO, A. COLE, A.: "Radiosensitive Structure of Metaphase and interphase Hamster cells as Studied by Low-Voltage Electron Beam Irradiation". Radiation Res. 39, 669-684. 1969.

154

ALBERTO POVEDA PIEROLA

POTENCIACION FARMACOLOGICA DE LOS EFECTOS DE LA RADIACIONES
IONIZANTES EN EL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS:
RADIOSENSIBILIZACION.

2ª PARTE.

PROTOCOLOS DE LOS PACIENTES.

Director: prof. Dr. Miguel GIL GAYARRE
Catedrático de Radiología y
Medicina Física.
Facultad de Medicina.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Medicina
Departamento de Radiología y Fisioterapia
Cátedra de Radiología y Medicina Física

1982

152

Presentamos a continuación los datos obtenidos durante el tratamiento y seguimiento de los pacientes. Cada protocolo consta de un resumen de la historia clínica y seis páginas de recogida de datos en el caso de los pacientes del grupo experimental. La evolución de los pacientes del grupo testigo y sus datos fundamentales se recogen en un resumen de su historia clínica y dos hojas-cuestionario.

158

I N D I C E

	<u>Página</u>
GRUPO EXPERIMENTAL	1
Paciente nº 1. A.D.D.	2
" nº 2. C.D.H.	9
" nº 3. P.G.C.	16
" nº 4. B.C.V.	23
" nº 5. P.C.S.	30
" nº 6. A.H.J.	37
" nº 7. J.C.C.	44
" nº 8. J.F.V.	51
" nº 9. M.P.G.	58
" nº 10. D.M.A.	65
" nº 11. T.S.M.	72
" nº 12. D.R.B.	79
" nº 13. M.R.V.	86
" nº 14. Z.P.P.	93
" nº 15. J.M.O.	100
" nº 16. J.G.M.	107
" nº 17. M.J.M.	114
" nº 18. B.P.T.	121
" nº 19. L.U.H.	128
GRUPO TESTIGO	135
Paciente nº 1'. J.M.L.	136
" nº 2'. F.T.G.	139

	<u>Página</u>
Paciente nº 3'. J.M.S.	142
" nº 4'. D.M.A.	145
" nº 5'. T.B.V.	148
" nº 6'. G.C.G.	151
" nº 7'. M.M.S.	154
" nº 8'. A.S.M.	157
" nº 9'. A.G.F.	160
" nº 10'. A.G.C.	163
" nº 11'. P.L.M.	166
" nº 12'. B.G.A.	169
" nº 13'. G.F.M.	172
" nº 14'. V.M.M.	175
" nº 15'. C.P.F.	178
" nº 16'. F.N.P.	181
" nº 17'. M.CH.A.	184
" nº 18'. L.L.M.	187

61

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 1
Ha nº. C-88.272

Nombre: A.D.D. Sexo: V Edad: 63
Estado Civil: C Profesión: Mozo de almacén.
Fecha de consulta: 10/09/79

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 78 años por cardiopatía. Madre fallecida a los 88 años por accidente.
Hermanos: 1 fallecido a los 48 años Ca. de esófago, 7 viven sanos. 7 hijos viven sanos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Niega toda patología médica o quirúrgica. Fumador de 40 cigarrillos/día desde hace 10 años. Bebedor de 1/2 litro de vino al día.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde hace 4 meses nota sensación de cuerpo extraño en faringa, tratada sin resultado con antibióticos. Visto recientemente en consulta ORL, se le envía para tratamiento radiológico. Ha perdido en los últimos meses casi 8 Kg. de peso, presenta disfagia con otalgia izquierda. No astenia, no disnea.

EXPLORACION CLINICA

Regular estado general, coloración normal de piel y mucosas. No adenopatías cervicales y axilares. Oroscopia Simple: faltan piezas, resto normal. Exploración ORL: Deformación de epiglotis con una lesión ulcero-vegetante a nivel de vallécula que alcanza la epiglotis, se toma biopsia. Exploración neurológica: neurológicamente normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: normal. Cuello lateral: Edema de epiglotis, con lesión evidente. Tránsito esofágico cervical: no se aprecia fistula.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide bien diferenciado.

DIAGNOSTICO

Cs. epidermoide de vallécula.
O.N.S.: 146,3 Extensión: T₃ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,45 g./m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 1 Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
A.D.D.	<u>1</u>	<u>02/03/16</u>	<u>C-88.272</u>
Sup. corporal	<u>1.84</u> m ²	Talla <u>178</u> cm	Peso <u>68.0</u> Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Orofaringe: vallécula extendido a epiglotis</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>10/09/79</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>2</u>	<u>1</u> 4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>Carcinoma epidermoide</u>
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>0</u> M <u>0</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco	Fumador	1=poco
	2=moderado <u>1</u>		2=moderado <u>3</u>
	3=mucho		3=mucho
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1=sí <u>1</u>
Malnutrición	1=sí <u>—</u>	Diabetes	1=latente
			2=manifiesta <u>—</u>
Anemia Tipo:	_____		
Medicación previa:	_____		

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES	
	1-previa
	2-presente durante el tratamiento
1	_____
2	_____
3	_____

ESTUDIOS ESPECIALES
<u>Radiología de tórax. Radiología del raquis cervical. Gammagrafia hepática</u>

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 1 Datos 2

Fecha :		<u>24/09/79</u>	<u>16/10/79</u>	<u>26/10/79</u>
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Vallécula</u>	a-p	<u>40</u> mm	<u>12</u> mm	<u>00</u> mm
Método de medida: <u>Exploración ORL</u>	d-i	<u>30</u> mm	<u>10</u> mm	<u>00</u> mm
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	<u>24/09/79</u>	<u>26/10/79</u>	<u>Co-60</u>	
Nº de sesiones	<u>37</u>			
D _c por sesión	<u>1,20 Gy</u>			
D. tumor total	<u>44,4 Gy</u>			
MEDICACION CONCOMITANTE				
	Nombre y grupo farmacológico	Dosis diaria		
1	_____	_____		
2	_____	_____		
3	_____	_____		
TOLERANCIA				
	1 = No efectos secundarios			
	2 = Efectos secundarios bien tolerados			
	3 = Efectos secundarios mal tolerados <u>3</u>			
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
	1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo			
	2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>2</u>			
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
Severa reacción adversa al RO-07-0582 en forma de neuropatía central inter- sa y polineuritis de marcado predominio sensitivo.				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,45</u>			T. arterial sist.	<u>140</u>
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,80</u>			T. arterial diast.	<u>90</u>
Dosis total administrada en gr./m ² <u>10,00</u>			Pulso	<u>84</u>
Dosis total administrada en gr. <u>18,40</u>				

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 1 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION	SEMANA						
	Dosis acumulada (en Gy)						
	TU 1	7	18	28	38		
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,0	8,0	12,0	16,0		
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1		
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa 2 = Remisión parcial 3 = Sin variación 4 = Incremento tumoral							
	TU 1	3	3	2	1		
	TU 2						
REACCION CUTANEA (Sona irradiada)							
0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa		0	0	1	2		
EFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No 1=ligera 2=moderada 3=intensa 4=total		0	0	1	1		
Neuropatía 0=No periférica 1=en dedos 2=en manos y/o pies 3=msa allá de manos y pies 4=Imposible valorar		0	0	0	1		
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	1		
Furito (en piel no tratada)		0	0	0	0		
Náuseas 0= No 1= ligero 2= moderado 3= intenso		0	0	1	1		
Vómitos		0	0	0	0		
Otros efectos:							
Desorientación temporoespacial		0	0	0	3		
1							
2							
3							
T. arterial sist.		130	120	140	130		
T. arterial diast.		90	90	80	80		
Pulso		84	80	84	84		

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 1

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>2</u>
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	<u>140</u>	<u>130</u>	<u>140</u>	<u>140</u>	<u>150</u>	<u>155</u>
T. arterial diast.	<u>80</u>	<u>90</u>	<u>90</u>	<u>80</u>	<u>90</u>	<u>90</u>
Pulso						
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
Método de medida:						
TU 1 <u>Exploración O.R.L.</u>	<u>10/04/80</u>					
TU 2						
Progresión tumoral confirmada <u>6</u> meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Laringnectomía horizontal supra-glótica.</u>						
Muerte del paciente <u>--</u> meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no <u> </u>						
Causa de la muerte: <u> </u>						

NOTAS

El día 27/10/79 tiene un cuadro severo de demencia con desorientación temporoespacial. A la exploración neurológica:

Motores oculares normales.
Fondo de ojo normal.
Reflejos osteotendinosos conservados y simétricos.
Reflejo cutáneo-plantar flexor bilateralmente.
Sensibilidad táctil: dolorosa y ligeramente disminuida en MID y MSI.
Sensibilidad artrocinética y vibratoria normales.
Fuerza muscular disminuida en miembros inferiores.
Romberg y Barany negativos.
No disdiadococinesia en la prueba de las marionetas.
No hay signos extrapiramidales.

Se realiza estudio de L.C.R. Tomografía Axial Computarizada cerebral. Angiogramografía cerebral. Todos dieron resultados normales.

Se suspende tratamiento radioterápico (D. tumor total 44,4 Gy) y administración de misonidazol y se pide batería analítica completa según protocolo y radiología de tórax y tránsito esofágico cervical.

Dos días más tarde había desaparecido aparentemente el cuadro de desorientación y el lenguaje era normal.

El Servicio de ORL informa una discreta deformación de epiglotis y desaparición total de la lesión neoplásica.

En Enero-80 (3 meses después del tratamiento) el estado general era perfecto y no había señal de recidiva, adenopatías ni metástasis.

En Marzo-80 se descubre una recidiva local confirmada por biopsia. No se evidencian adenopatías ni otras localizaciones metastásicas.

El 10-Abril-80 se practicó laringuectomía horizontal supraglótica.

1 año después del comienzo de la irradiación no hay signos de actividad neoplásica.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 1 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento	Mitad del tratamiento	Fin tratamiento	4 semanas tras el fin de tto.
	11 09 79	16 10 79	03 11 79	23 11 79
V.S.G. 1ª hora mm.	10	28	37	13
2ª hora mm.	22	52	57	29
Hemoglobina g.º/o	16,7	16,4	15,9	13,9
Hemafes Mill./mm ³	4,9	5,0	4,9	4,1
Leucocitos Mil./mm ³	9,6	4,9	4,0	3,1
Linfocitos º/o	34,0	34,0	32,0	23,0
Neutrófilos º/o	63,0	62,0	67,0	74,0
Plaquetas Mil./mm ³		211,0	181,0	242,0
Reticulocitos º/oo				
Protrombina º/o	100	60		100
Bilirrubina mg.º/o	1,5	0,9	1,0	0,8
Fosf. alcalina UI/l	249	213	198	179
T.G.O. UI/l	28	20	30	10
T.G.P. UI/l	20	25	30	13
Creatinina mg.º/o	0,7	1,0	1,4	0,5
Ac? Urico mg.º/o			7,3	
K mEq./l		4,3		4,7
Na mEq./l		143		139
Ca mg.º/o	11,1	10,5	9,8	9,8
Glucosa mg.º/o	95	89	88	88
ORINA				
Hb/Hemafes	1	1	1	1
Proteinas	1	1	0	0
Glucosa	0	1	0	0

Paciente nº 2
Hs nº H- 57.402

Nombre: C.D.H. Sexo: H. Edad: 66
Estado civil: S Profesión: costurera.
Fecha de consulta: 24/09/79

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre vive sano. Madre vive diabética. No hermanos. No antecedentes TBC ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. no recuerda, solamente sarampión. Niega otra patología médica o quirúrgica, excepto estreñimiento y aerofagia habituales.
Menarquia: 12 años, eumenorreica, menopausia: 43 años. Fumadora de 20 cigarrillos /día tabaco rubiq. No bebe alcohol.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde hace 3 meses nota disfagia para sólidos que en la actualidad es también para líquidos. Se trató como amigdalitis en varias ocasiones. Vista actualmente por su especialista en ORL, se le envía para tratamiento.

EXPLORACION CLINICA

Buen aspecto general, coloración normal de piel y mucosas.
Adenopatía submandibular izquierda, dura pero móvil, no dolorosa, de aparición reciente de aproximadamente 1,5 cm. de diámetro. Oroscofia simple: lesión ulcerosa en pilar anterior de amígdala izquierda, con lesión de biopsia. La tumoración se extiende hasta el surco gingivo-lingual.
Exploración neurológica: normal.

EXPLORACION ANALITICA:

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: No imágenes metastásicas. Ramas mandibulares: No imágenes osteolíticas.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide bien diferenciado.

DIAGNOSTICO

Ca. de amígdala izquierda.
O.M.S.: 146.0 Extensión: T₃ N₁ Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,45 g./m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 2 Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>C.D.H.</u>	<u>2</u>	<u>13/04/13</u>	<u>H-57.402</u>
Sup. corporal	<u>1,69</u> m ²	Talla <u>154</u> cm	Peso <u>71,5</u> Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Amigdalaz izquierda, pilar anterior y parte de la lengua.</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>17 / 09 / 79</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervencion	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>2</u>	<u>1</u> 4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>Carcinoma epidermoide.</u>
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>1</u> M <u>0</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho	Fumador	1=poco 2=moderado <u>1</u> 3=mucho
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí —	Enfermedad vascular periférica	1=sí —
Malnutrición	1=sí —	Diabetes	1=latente 2=manifiesta
Anemia Tipo: _____			
Medicación previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES	
	1=previa 2=presente durante el tratamiento
1 <u>Gastritis y aerofagia</u>	<u>1</u>
2 <u>Artrosis</u>	<u>1</u>
3 <u>Mucositis</u>	<u>2</u>

ESTUDIOS ESPECIALES
<u>Radiología de torax. Radiología mandibula.</u>

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 2 Datos 2

Fecha :		05/10/79	29/10/79	16/11/79
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Amígdala</u>	a-p	<u>30</u> mm	<u>8</u> mm	<u>0</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u>	d-i	<u>20</u> mm	<u>5</u> mm	<u>0</u> mm
Localización TU 2: <u>Adenopatía submaxilar</u>	a-p	<u>15</u> mm	mm	<u>0</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa</u>	d-i	<u>15</u> mm	mm	<u>0</u> mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	<u>08/10/79</u>	<u>16/11/79</u>	<u>Telecobaltoterapia</u>	
Nº de sesiones	<u>30</u>			
D _t por sesión	<u>1,54 Gy (154 rad)</u>			
D. tumor total	<u>46,2 Gy (4.620 rad)</u>			
MEDICACION CONCOMITANTE				
	Nombre y grupo farmacológico	Dosis diaria		
1	<u>Metoclopramida</u>	<u>20 mg./día</u>		
2	_____	_____		
3	_____	_____		
TOLERANCIA				
	1 = No efectos secundarios			
	2 = Efectos secundarios bien tolerados			
	3 = Efectos secundarios mal tolerados			
			<u>1</u>	
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
	1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo			
	2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada			
			<u>1</u>	
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ²	<u>0,45</u>	T. arterial sist.	<u>160</u>	
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr.	<u>0,80</u>	T. arterial diast.	<u>80</u>	
Dosis total administrada en gr./m ²	<u>14,20</u>	Pulso	<u>84</u>	
Dosis total administrada en gr.	<u>24</u>			

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 2

Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)							
IRRADIACION	SEMANA	1	2	3	4	5	6
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	9	19	29	33	37	46
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,0	8,0	12,0	16,0	20,0	24,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO 1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL 1 = Remisión completa TU 1 2 = Remisión parcial 3 = Sin variación 4 = Incremento tumoral TU 2		3	3	2	2	1	1
REACCION CUTANEA (zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa		0	0	0	1	1	2
EFFECTOS SECUNDARIOS Caída de pelo 0=No 1=ligera 2=moderada 3=intensa 4=total		0	0	0	0	1	1
Neuropatía 0=No periférica 1=en dedos 2=en manos y/o pies 3=más allá de manos y pies 4=imposible valorar		0	0	0	0	0	0
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No 1= ligero		2	1	0	1	1	1
Vómitos 2= moderado 3= intenso		0	0	0	0	0	0
Otros efectos:							
1 _____		—	—	—	—	—	—
2 _____		—	—	—	—	—	—
3 _____		—	—	—	—	—	—
T. arterial sist.		160	160	160	150	150	150
T. arterial diast.		70	90	70	80	80	90
Pulso		82	84	80	82	80	82

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 2

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
2= Moderada						
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
3= más allá de manos y pies						
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	<u>150</u>	<u>150</u>	<u>150</u>	<u>150</u>	<u>150</u>	<u>155</u>
T. arterial diast.	<u>70</u>	<u>80</u>	<u>80</u>	<u>90</u>	<u>80</u>	<u>90</u>
Pulso	<u>82</u>	<u>84</u>	<u>80</u>	<u>82</u>	<u>82</u>	<u>84</u>
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS						
Método de medida:	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
TU 1 <u>Observación directa.</u>	<u>11/02/80</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	
TU 2 _____	_____		_____		_____	
Progresión tumoral confirmada <u>11</u> meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Implantación de 2 agujas de 2 mg. de Ra - 226 durante 167 horas con una dosis de 6.485 rads.</u>						
Muerte del paciente <u>--</u> meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no <u>---</u>						
Causa de la muerte: _____						

NOTAS

Entre 7 y 8 semanas después después de empezar el tratamiento, comienza con leves parestesias en dedos de los pies. El resto de la exploración neurológica es completamente normal. No se pone tratamiento.

En Febrero del 80 no presentaba recidiva, adenopatias ni metástasis(cuatro meses después de comenzado el tratamiento).

A los 6 meses de comenzado el tratamiento no habia signos de actividad tumoral.

En Septiembre del 80 (11 meses desde el comienzo del tratamiento), en una revisión rutina, se aprecia recidiva de 1,5 x 1 cm. en cara interna de encía iz quierda, delante de pilar anterior. Confirmada anatomopatológicamente, se realiza implantación de 2 agujas de Ra-226 sobre lesión.

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 2

Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento	Mitad del tratamiento	Fin tratamiento	4 semanas tras el fin de tto.
	20.09.79	29.10.79	16.11.79	15.12.79
V.S.G. 1ª hora mm.	13	21	10	11
2ª hora mm.	27	37	22	30
Hemoglobina g.°/o	14,6	14	13,6	15
Hematias Mil./mm ³	4,5	4,6	4,5	4,8
Leucocitos Mil./mm ³	8,6	5,4	7,1	7,5
Linfocitos °/o	55	28	27	36
Neutrófilos °/o	42	67	71	79
Plaquetas Mil./mm ³	254	352	356	371
Reticulocitos °/oo				
Protrombina °/o	100	100	92	100
Bilirrubina mg.°/o	0,4	0,6	0,6	0,5
Fosf. alcalina UI/l		238	182	236
T.G.O. UI/l	24	20	29	22
T.G.P. UI/l	26	27	23	24
Creatinina mg.°/o	0,5	1,0	0,7	0,7
Ac. Úrico mg.°/o		4,9		4,4
K mEq./l		4,9		4,8
Na mEq./l		141,0		138,0
Ca mg.°/o	10,4	10,6		10,9
Glucosa mg.°/o	102,0	108,0	106,0	93,0
ORINA				
Hb/Hematias	0	0	0	0
Proteinas	1	1	0	1
Glucosa	1	0	0	0

Paciente nº 3
Ha. nº: 12.039

Nombre: P.G.C. Sexo: V Edad: 65
E.Civil: V Profesión: Pensionista
Fecha de consulta: 02/10/79

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padres fallecidos senectud. Un hermano fallecido A.V. encefálico. Una hermana fallecida senectud. Un hermano vive sano. Esposa fallecida peritonitis hace 18 años. 10 hijos viven sanos. NO antecedentes TBC, diabéticos ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Enfermedades propias de la infancia. Gastritis crónica inespecífica (biopsia mucosa en 1978). Bronconeumonía en base izquierda a los 18 años. Fractura traumática de brazo derecho hace 14 años. Extirpación de glándula submaxilar derecha tras aplicación de Radioterapia antiinflamatoria en Agosto 1961 (A.P.: inflamación crónica inespecífica). Bebedor de 1 litro de vino al día. Fumador de 10 cigarrillos de tabaco negro con filtro al día.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde hace 2 años nota afonía progresiva de evolución lenta que no responde a los tratamientos efectuados. En el verano pasado la afonía se agudiza acompañándose de disfagia para sólidos y líquidos, con otalgia. Pérdida de peso importante en los últimos meses. No disnea, no astenia. Ingresó en Hospital en su provincia el 09/08/79.

EXPLORACION CLINICA

Enfermo atlético, bien hidratado, con buena coloración de piel y mucosas. Cráneo normal. Hipoacusia bilateral. Boca séptica en la que faltan algunas piezas dentarias y las restantes en mal estado. Edema y enrojecimiento de úvula y faringe. NO adenopatías submandibulares, cervicales, ni supraclaviculares. Abdomen normal. ORL: Tumoración que ocupa cara laríngea de epiglotis, ulcero-vegetante, que se extiende a su borde libre y base de lengua. Ocupación completa del seno piriforme izquierdo. INFORME NEUROLOGICO: Hipoacusia de percepción y transmisión en oído derecho. Pérdida de fuerza y amiotrofia en cintura escapular derecha y deltoides homolateral. Resto normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Cráneo normal. Columna cervical normal. Tórax: aumento del patrón vascular. Tractos fibrosos residuales. Tránsito esofágico: no hay paso de contraste a vías respiratorias.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Tras biopsia: Carcinoma epidermoide bien diferenciado (queratoblástico).

Con el diagnóstico de carcinoma de laringe inoperable se remite para tratamiento radiológico.

DIAGNOSTICO

Ca. de cara laríngea de epiglotis con invasión extralaríngea.

O.M.S.: 161.1

Extensión: T₄ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol 0.45 gr/m² día.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 3 Datos 1

Paciente Sexo (1-V 2-R) Fecha nacimiento N°paciente

P.G.C. 1 24/12/13 12039/223

Sup. corporal 1,74 m² Talla 165 cm Peso 66,3 Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO Cara laríngea de epiglotis.

INTERVENCION Fecha: <u>18/07/79</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>2</u>	<u>1</u> 4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>Carcinoma epidermoide.</u>

CLASIFICACION T 4 N 0 M 0

T N M 3ª edición (1.978)

OTRAS CLASIFICACIONES

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA

Bebedor de alcohol 1=poco 2=moderado <u>2</u> 3=mucho	Fumador 1=poco 2=moderado <u>1</u> 3=mucho
Otras causas 1=sí <u>—</u> (especificar en pág. 5)	Enfermedad vascular periférica 1=sí <u>—</u>
Malnutrición 1=sí <u>—</u>	Diabetes 1=latente 2=manifiesta <u>—</u>

Anemia Tipo: _____

Medicación previa: _____

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES 1=previa 2=presente durante el tratamiento

<u>1</u> Fractura de húmero derecho	<u>1</u>
<u>2</u> Hipoacusia de percepción y transmisión desde hace 50 años.	<u>1</u>
<u>3</u> _____	<u>—</u>

ESTUDIOS ESPECIALES

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 3

Datos 2

Fecha :		03/10/79	08/11/79	29/11/79
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Cara larin-</u>	a-p	<u>12</u> mm	<u>8</u> mm	<u>00</u> mm
<u>gea de epiglotis</u>				
Método de <u>Exploracion directa</u>	d-i	<u>20</u> mm	<u>10</u> mm	<u>00</u> mm
medida: <u>Tomografía y Radiogra</u>				
<u>fía lateral.</u>				
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de _____				
medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA				
Fecha comienzo	<u>15/10/79</u>	Fecha final	<u>23/11/79</u>	Tipo de radiación
				<u>Co-60</u>
Nº de sesiones	<u>10 A + 20 B</u>			
D _c por sesión	<u>A = 2,00 Gy</u>	<u>B = 1,35 Gy</u>		
D. tumor total	<u>47 Gy</u>			
MEDICACION CONCOMITANTE				
Nombre y grupo farmacológico				Dosis diaria
1 <u>Primperan .Metoclopramida.</u>				<u>30 mg./día</u>
2 <u>Urbason. Prednisona.</u>				<u>30 mg (1ª semana)</u>
3 _____				_____
TOLERANCIA				
1 = No efectos secundarios				
2 = Efectos secundarios bien tolerados				
3 = Efectos secundarios mal tolerados	<u>2</u>			
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo				
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada	<u>1</u>			
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ²	<u>0,45</u>	T. arterial sist.	<u>150</u>	
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr.	<u>0,80</u>	T. arterial diast.	<u>080</u>	
Dosis total administrada en gr./m ²	<u>13,79</u>	Pulso	<u>066</u>	
Dosis total administrada en gr.	<u>24</u>			

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 3

Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION							
SEMANA							
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	10	20	27	34	40	47
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,0	8,0	12,0	16,0	20,0	24,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa TU 1		3	2	2	2	2	1
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral TU 2							
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	0	1	1	5	5
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		0	0	0	0	0	0
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies		0	0	0	0	0	0
3=más allá de manos y pies							
4=Imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Húsoas							
0= No		1	1	0	0	0	0
1= ligero							
2= moderado		0	0	0	0	0	0
3= intenso							
Otros efectos:							
1 _____							
2 _____							
3 _____							
T. arterial sist.		130	150	130	155	150	150
T. arterial diast.		70	80	80	80	75	80
Pulso		60	66	84	64	66	60

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 3

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	<u>130</u>	<u>120</u>	<u>145</u>	<u>120</u>	<u>130</u>	<u>120</u>
T. arterial diast.	<u>80</u>	<u>70</u>	<u>80</u>	<u>70</u>	<u>80</u>	<u>70</u>
Pulso	<u>64</u>	<u>72</u>	<u>78</u>	<u>72</u>	<u>78</u>	<u>78</u>
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
Método de medida:						
TU 1 Exploración ORL y radiológica.	<u>11/03/80</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	
TU 2						
Progresión tumoral confirmada ___ meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente ___ meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no _____						
Causa de la muerte: _____						

NOTAS

En la 5ª a 6ª semana de tratamiento se apreció clínicamente arreflexia patelar a la que no se dió importancia. Posteriormente en la semana 9ª y 10ª manifestó parestesias en pie y dedos de las manos que han ido disminuyendo en las semanas 10 a 14. En la semana 14 persisten con una intensidad pequeña.

En la semana 18 no refiere parestesias.

Un año después del tratamiento no ha signos de recidiva.

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 3

Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento			Mitad del tratamiento			Fin tratamiento			4 semanas tras el fin de tto.		
	03	10	79	05	11	79	23	11	79	20	12	79
V.S.G. 1ª hora mm.	5			4			3			25		
2ª hora mm.	14			17			10			52		
Hemoglobina g.°/o	14,2			13,8			13,8			12,6		
Hematíes Mill./mm ³	5,4			4,9			4,8			4,5		
Leucocitos Mil./mm ³	5,0			7,80			6,0			7,60		
Linfocitos °/o	62,0			18,0			21,0			27,0		
Neutrófilos °/o	34,0			75,0			70,0			65,0		
Plaquetas Mil./mm ³	312,0			280,0			360,0			464,0		
Reticulocitos °/oo							7,0			18,0		
Protrombina °/o	100,0			100,0			120,0			92,0		
Bilirrubina mg.°/o	1,0			0,6			0,6			0,5		
Fosf. alcalina UI/l				23,0			25,0			24,0		
T.G.O. UI/l	20,4			6,6			7,8			6,8		
T.G.P. UI/l	8,6			6,2			12,2			8,7		
Creatinina mg.°/o	1,5			1,0			1,2			1,6		
Ac? Urico mg.°/o	5,5			4,8			4,4			4,9		
K mEq./l	4,09						4,34			4,60		
Na mEq./l	143,4						140,0			140,0		
Ca mg.°/o	10,0			10,70			9,90			9,60		
Glucosa mg.°/o	91,0			85,0			86,10			91,0		
ORINA												
Hb/Hematíes	0			0			0			0		
Proteínas	1			0			0			0		
Glucosa	0			0			0			0		

Paciente no 4
Ha. no: 12.045

Nombre: B.C.V. Sexo: V Edad: 60
E. Civil: C Profesión: Agricultor
Fecha de consulta: 02/10/79

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido ignora causa. Madre fallecida bronconeumonía. Un hermano fallecido en guerra. Un hermano fallecido melitococia. Cinco hermanos viven sanos. Esposa vive sana. Dos hijos fallecidos meningitis. Tres hijos viven sanos. No antecedentes diabéticos ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Enfermedades propias de la infancia. Varicocele testículo izquierdo intervenido en 1943. Apendicectomía en 1942. Intervenido catarata ojo izquierdo hace 2 años. TBC pulmonar diagnosticada y tratada hace 1 año, inactiva en la actualidad. Bebedor de gran cantidad de vino. Fumador 20 cigarrillos tabaco negro al día.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace más de dos años, notó lesión dolorosa en cara dorsal de región central de encía inferior, que se trató en varias ocasiones sin resultado, con progresión de la lesión. El 25/06/79 se le practica resección de adenopatía cervical derecha; cuya aparición databa de 6 meses antes, y biopsia de encía. Se le remite para tratamiento radiológico.

Actualmente presenta dolor intenso en zona de la lesión, imposibilidad para la masticación. Asintomático resto de anamnesis.

EXPLORACION CLINICA

Deficiente estado de nutrición. Adenopatias duras, de 1 cm. de diámetro, una a cada lado de región submandibular, fijas y adheridas en profundidad. No adenopatias cervicosupraclaviculares. Oroscopia: la encía inferior, en la que faltan la totalidad de piezas dentarias, está sustituida por una tumoración ulcerada que se extiende a suelo de la boca, de consistencia dura, que deja libres solamente los extremos de la encía. Lengua fija, abdomen tenso, se percute mate 4 traveses de dedo en hipocondrio derecho. INFORME NEUROLOGICO: Hiperestesia de la rama del trigémino (en relación con la tumoración). Amiotrofia hemilengua derecha.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: restos fibrosos cicatriciales. Pleuritis residual. Cráneo normal. Columna cervical: signos artrósicos. Ortopantomografía: osteolisis mandibular en rama izquierda.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide bien diferenciado. Sialinitis subaguda

DIAGNOSTICO

Ca. de encía inferior con invasión del suelo de la boca y hueso
O.M.S.: 144.1
Extensión: T₃ N₃ M₀

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0.45 gr/m², día

GRUPO EXPERIMENTAL

paciente nº 4

Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=M)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>B.C.V.</u>	<u>1</u>	<u>04/06/19</u>	<u>12045/229</u>
Sup. corporal	<u>1,44</u> m ²	Talla <u>154</u> cm	Peso <u>48,7</u> Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Encia inferior (ambos lados) y suelo de la boca</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>21 / 06/79</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>2</u>	4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>1</u>
	Carcinoma epidermoide
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>3</u> M <u>0</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>3</u>	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>2</u>
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1=sí <u>—</u>
Malnutrición	1=sí <u>—</u>	Diabetes	1=latente 2=manifiesta <u>—</u>
Anemia Tipo: _____			
Medicación previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES		1-previa 2-presente durante el tratamiento
1	<u>Tuberculosis fibrocavosa pulmonar bilateral</u>	<u>1</u>
2	_____	—
3	_____	—

ESTUDIOS ESPECIALES	

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 4 Datos 2

Fecha :		02/10/79	13/11/79	30/11/79
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: Encía infer.	a-p	24 mm	20 mm	20 mm
Método de medida: Exploración directa	d-i	87 mm	54 mm	32 mm
Localización TU 2: Adenopatía submandibular izda.	a-p	mm	mm	mm
Método de medida: Exploración directa	d-i	35 mm	35 mm	25 mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	22/10/79	30/11/79	Co-60	
Nº de sesiones	5A + 17B + 8C			
D _t por sesión	A= 2,00 Gy B= 1,35 Gy C= 1,00 Gy			
D. tumor total	41 Gy (40,95 Gy)			
MEDICACION CONCOMITANTE				
	Nombre y grupo farmacológico	Dosis diaria		
1	Primperan Metroclorpramida	30mg		
2	Distraneurine Vitamina B1	192mg		
3				
TOLERANCIA				
	1 = No efectos secundarios			
	2 = Efectos secundarios bien tolerados			
	3 = Efectos secundarios mal tolerados			1
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo				
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada 1				
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSIS DE MISONIDAZOL		PRE-TRATAMIENTO		
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² 0,45		T. arterial sist.	135	
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. 0,60		T. arterial diast.	85	
Dosis total administrada en gr./m ² 12,50		Pulso	84	
Dosis total administrada en gr. 18,00				

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 4 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION	SEMANA						
	Dosis acumulada (en Gy)						
	TU 1	10	17	23	31	36	41
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		3,0	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO 1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa	TU 1	3	2	2	2	2	2
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral	TU 2	3	3	3	2	2	2
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	0	1	1	5	5
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFFECTOS SECUNDARIOS							
C caída de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		0	0	0	1	1	1
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies		0	0	0	0	0	0
3=más allá de manos							
y pies							
4=Imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No		0	0	0	0	0	0
1= ligero							
Vómitos 2= moderado		0	0	0	0	0	0
Otros efectos: 3= intenso							
1							
2							
3							
T. arterial sist.		130	110	110	110	120	110
T. arterial diast.		80	70	60	70	70	60
Pulso		72	66	84	72	67	84

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 4

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				2	1	1
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2				2	2	1
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	5	5	2	5	5	5
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	1	1	1	1	0	0
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	0	0	0	0	0	0
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	115	110	110	120	120	115
T. arterial diast.	75	70	70	80	60	70
Pulso	72	78	72	84	80	78
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:		a-p (mm)		d-l (mm)	
Método de medida:						
TU 1 Exploración directa.	30/05/80		0		0	
TU 2	30/05/80		0		0	
Progresión tumoral confirmada -- meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente -- meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no _____						
Causa de la muerte: _____						

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 4

Datos 5

NOTAS

-El Primperan se empleó solamente la primera semana.

-La radioterapia se aplicó sobre los dos tumores con los mismos campos, que dando incluidos ambos en la misma curva de isodosis.

30/05/80.- Siete meses después de comenzado el tratamiento, no hay signos de recidiva.

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 4

Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento 17.10.79	Mitad del tratamiento 13.11.79	Fin tratamiento 30.11.79	4 semanas tras el fin de tto. 31.12.79
V.S.G. 1ª hora mm.	40	38	40	58
2ª hora mm.	64	70	76	97
Hemoglobina g.°/o	11,70	12,6	12,3	10,80
Hematias Mill./mm ³	4,3	4,5	4,5	3,9
Leucocitos Mil./mm ³	6,40	6,20	8,00	4,40
Linfocitos °/o	43	17	28	22,00
Neutrófilos °/o	55	66	56	61,0
Plaquetas Mil./mm ³	478,00	320,00	352,00	360,00
Reticulocitos °/oo			10,0	12,0
Protrombina °/o	85	78,0	107,0	107,0
Bilirrubina mg.°/o	0,3	0,3	0,4	0,4
Fosf. alcalina UI/l		42,0	44,0	48,0
T.G.O. UI/l	9,2	11,5	10,0	4,6
T.G.P. UI/l	4,1	7,9	3,3	6,3
Creatinina mg.°/o	1,0	1,3	1,5	1,0
Ac? Urico mg.°/o	4,9	7,6	6,7	5,0
K mEq./l	4,09	4,90	4,26	4,10
Na mEq./l	139,2	138,0	142,6	140,0
Ca mg.°/o	10,00	10,00	10,10	9,80
Glucosa mg.°/o	105,00	89,00	90,00	75,00
ORINA				
Nb/Hematias	0	0	0	0
Proteinas	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0

Paciente nº 5

Ha. nº. 12.057

Nombre: P.C.S. Sexo: H Edad: 44
E.Civil: C Profesión: S.L.
Fecha de consulta: 16/10/79

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 78 años broncopatia. Madre vive sana. 1 hermano vive sano 4 hijos viv sanos. No antecedentes diabéticos, TBC ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. sin secuelas. Parotiditis. Neumonía a los 8 años. Gastropatía hace 5 años. No intervenciones quirúrgicas. Menarquia: 13 años. Normorreica, G.A.V.: 4.0.4. (partos eutócicos). Última regla: comienza hoy. No ha fumado nunca ni bebe alcohol.

ENFERMEDAD ACTUAL

Dice que en mayo de hace 3 años tuvo rigidez del lado derecho del cuello tratada como torticollis. En mayo de este año se notó rigidez parecida en lado derecho de cuello con aparición de adenopatías retroauriculares y en fosa supraclavicular izquierda. Acude a consulta, siendo enviada a centro hospitalario de su provincia, donde se le practica biopsia y se le envía a nosotros para tratamiento radiológico. Actualmente presenta dolor en hombro izquierdo. No todía ni disfgia. Dolor a la movilización del cuello. No astenia, no anorexia, asintomática resto de anamnesis por aparatos.

EXPLORACION CLINICA

Moderada obesidad. Buena coloración de piel y mucosas. Oroscofia simple: mucosas normales. Masa compacta y dura que ocupa la región retroauricular derecha; en la que se apreciaba una adenopatía pequeña (menor de 1 cm. de diámetro) dura, dolorosa y fija. Fosa supraclavicular derecha normal, con gran rigidez de los músculos de la zona. Fosa izquierda ocupada por adenopatías que se extienden también por lado izquierdo de cuello. Permeabilidad nasal prácticamente anulada bilateralmente. Ptosis palpebral izquierda. ORL: Granulación en vértice que forman pared lateral-techo-pared anterior, que asoma por coana derecha. INFORME NEUROLOGICO: Síndrome de Horner izquierdo, quizá por atrapamiento del simpático y carótida externa izquierdas. No hay evidencia clínica de infiltración de la base del cráneo.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Cráneo L: normal. Hirtz: No afectación aparente de seno esfenoidal. Tomografías de cavum: Abombamiento de techo, pared posterior.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Biopsia de Cavum: Carcinoma epidermoide con infiltración linfocitaria, pobremente diferenciado (linfoepitelioma).

DIAGNOSTICO

Ca. de cavum con metástasis cervicales bilaterales.

O.M.S.: 147.1

Extensión: T₂ N₃ Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,45 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL		Paciente nº 5	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>P.C.S</u>	<u>2</u>	<u>04/05/35</u>	<u>12057/241</u>
Sup. corporal	<u>1,59</u> m ²	Talla <u>154</u> cm	Peso <u>60,7</u> Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cavum nasofaringeo con metastasis ganglionares</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>19/06/79</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervencion	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpacion parcial <u>2</u>	<u>2</u> 4=no consta A.P.
4=extirpacion total	<u>Carcinoma epidermoide con infiltra-</u>
CLASIFICACION T <u>2</u> N <u>3</u> M <u>0</u>	<u>cion linfocitaria (linfoepitelioma)</u>
	Clasif. TNM 3ª edicion (1.978)
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho
Otras causas (especificar en pag. 5)	1=sí <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1=sí <u>—</u>
Malnutrición	1=sí <u>—</u>	Diabetes	1=latente 2=manifiesta <u>—</u>
Anemia Tipo: _____			
Medicacion previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES		1-previa
		2-presente durante el tratamiento
1	<u>Neumonia a los 8 años</u>	<u>1</u>
2	_____	—
3	_____	—

ESTUDIOS ESPECIALES

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 5 Datos 2

Fecha :		<u>17/10/79</u>	<u>12/11/79</u>	<u>07/12/79</u>
		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
MEDIDAS TUMORALES				
Localización TU 1: <u>Cavum nasofaringeo.</u>	a-p	<u>28</u> mm	<u>00</u> mm	<u>00</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa O.R.L.</u>	d-i	<u>20</u> mm	<u>00</u> mm	<u>00</u> mm
Localización TU 2: <u>Cadena cervical derecha.</u>	a-p	<u>60</u> mm	<u>45</u> mm	<u>00</u> mm
Método de medida: <u>Directo</u>	d-i	<u>35</u> mm	<u>20</u> mm	<u>00</u> mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	<u>29/10/79</u>	<u>07/12/79</u>	<u>Co - 60</u>	
Nº de sesiones	<u>TU 1: 5 A + 12 B + 13 C</u>		<u>TU 2: 5 A' + 6B' + 7C'</u>	
D _t por sesión	<u>A= 0,7Gy B= 1,5Gy C= 1,0Gy</u>		<u>A'= 1,1Gy B'= 3,3Gy C'= 200Gy</u>	
D. tumor total	<u>TU 1 = 34,5 Gy</u>		<u>TU 2 = 39,4 Gy</u>	
MEDICACION CONCOMITANTE	Nombre y grupo farmacológico		Dosis diaria	
1	<u>Primperan</u>	<u>Metoclopramida</u>	<u>30 mg (1ª semana)</u>	
2				
3				
TOLERANCIA	1 = No efectos secundarios			
	2 = Efectos secundarios bien tolerados			
	3 = Efectos secundarios mal tolerados		<u>3</u>	
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO 1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo				
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>1</u>				
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,45</u>			T. arterial sist. <u>140</u>	
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,70</u>			T. arterial diast. <u>80</u>	
Dosis total administrada en gr./m ² <u>13,20</u>			Pulso <u>84</u>	
Dosis total administrada en gr. <u>21,0</u>				

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 5

Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION							
	SEMANA						
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	3	11	19	25	30	35
	TU 2	5	15	22	29	33	39
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		3,5	7,0	10,5	14,0	17,5	21,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa 2 = Remisión parcial 3 = Sin variación 4 = Incremento tumoral	TU 1	3	2	1	1	1	1
	TU 2	2	2	2	2	2	1
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)							
0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa		0	0	0	1	5	5
EFFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No 1=ligera 2=moderada 3=intensa 4=total		0	0	1	1	1	1
Neuropatía 0=No periférica 1=en dedos 2=en manos y/o pies 3=más allá de manos y pies 4=imposible valorar		0	0	0	0	0	0
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No 1= ligero		1	0	0	0	2	2
Vómitos 2= moderado 3= intenso		0	0	0	0	1	2
Otros efectos:							
1 _____		—	—	—	—	—	—
2 _____		—	—	—	—	—	—
3 _____		—	—	—	—	—	—
T. arterial sist.		170	120	150	130	130	150
T. arterial diast.		90	60	90	80	80	90
Pulso		80	79	72	72	82	72

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 5

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	<u>150</u>	<u>130</u>	<u>150</u>	<u>150</u>	<u>130</u>	<u>130</u>
T. arterial diást.	<u>80</u>	<u>70</u>	<u>90</u>	<u>80</u>	<u>70</u>	<u>70</u>
Pulso	<u>72</u>	<u>82</u>	<u>79</u>	<u>72</u>	<u>72</u>	<u>72</u>
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS						
Método de medida:	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
TU 1 <u>Exploración ORL y radiológica.</u>	<u>07/02/80</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	
TU 2 <u>Exploración directa.</u>	<u>07/02/80</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	
Progresión tumoral confirmada <u>05</u> meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Quimioterapia.</u>						
Muerte del paciente <u>10</u> meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no <u>2</u>						
Causa de la muerte: <u>Progresión tumoral.</u>						

NOTAS

En las semanas 9 y 10 la paciente manifiesta espontáneamente parestesias en pies con una evolución decreciente en su sintomatología. No son sensaciones excesivamente molestas.

En la semana 18 no hay parestesias ni signos de actividad tumoral.

En Marzo del 80 presenta recidiva con alteración de varios pases craneales. Comienza tratamiento quimioterápico.

En Junio del 80, aunque la exploración ORL era normal, presentaba signos de infiltración de base de cráneo.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 5 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento			Mitad del tratamiento			Fin tratamiento			4 semanas tras el fin de tto.		
	17	10	79	20	11	79	10	12	79	04	01	80
V.S.G. 1ª hora mm.	8			8			5			8		
2ª hora mm.	18			25			14			20		
Hemoglobina g.º/o	12,10			12,60			11,60			11,80		
Hematies Mill./mm ³	4,5			4,7			4,5			4,2		
Leucocitos Mil./mm ³	6,20			5,40			5,00			5,60		
Linfocitos º/o	29,00			9,00			20,00			15,00		
Neutrófilos º/o	68,00			80,00			74,00			82,00		
Plaquetas Mil./mm ³	180,00			400,00			296,00			400,00		
Reticulocitos º/oo				6,0			8,0			10,0		
Protrombina º/o	100,0			109,0			85,0			100,0		
Bilirrubina mg.º/o	0,7			0,5			0,6			1,0		
Fosf. alcalina UI/l	18,4			18,0			21,0					
T.G.O. UI/l	10,8			7,4			13,6			14,0		
T.G.P. UI/l	6,7			3,6			8,2			12,0		
Creatinina mg.º/o	0,8			1,0			1,7			0,8		
Ac: Úrico mg.º/o	2,4			3,0			2,3			3,0		
K mEq./l	4,40			4,70			3,70					
Na mEq./l	142,0			137,9			138,9					
Ca mg.º/o	9,60			11,50			10,50			8,40		
Glucosa mg.º/o	99,00			98,00			94,00			100,0		
ORINA												
Hb/Hematies	0			0			0			0		
Proteinas	0			0			0			0		
Glucosa	0			0			0			0		

Paciente nº 6
Hs. nº: 12.112

Nombre: A.H.J. Sexo: H Edad: 45
E. Civil: C Profesión: S.L.
Fecha de consulta: 18/12/79

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido hace 35-40 años hernia estrangulada. Madre fallecida hace 38 años hemorragia cerebral. Hermanos: Uno fallecido 19 años ignora causa, 2 fallecidos en infancia, 4 viven sanos, marido v.s. No antecedentes diabéticos- ni oncológicos, ni TBC.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. sin secuelas. Niega patología posterior e intervenciones quirúrgicas. Menarquia: 13 años. Normorreica. G.A.V.: 2.0.2, partos eutócicos Puerperios normales. Histerectomía en octubre 78 por enfermedad actual.

ENFERMEDAD ACTUAL

En verano de 1978, tras unos meses con baches amenorricos y otros desarreglos empezó a presentar metrorragias de cantidad variable e intermitentes. Vista en centro hospitalario de su provincia se le practicó tras biopsia histerectomía (WertheinMeigs) el 17/10/78. No se trató posteriormente con radioterapia 25/05/79: Nueva intervención por fistula urterovesical con neointerposición de uréter izquierdo en vejiga. A primeros de octubre del 79, al acudir a revisión, se le apreció según el informe una erosión en fondo vaginal y, tras biopsiarla, nos la remiten para tratamiento radiológico. Actualmente presentan buen estado general, no disuria, ritmo miccional normal. Hemorragia vaginal postcoital. No edemas. Resto de anamnesis por aparatos normal.

EXPLORACION CLINICA

Obesidad difusa moderada. Coloración normal de piel y mucosas. Abdomen globuloso, estrias gravídicas, cicatrices operatorias en buen estado. No adenopatias inguinales. Contornos de extremidades inferiores: D: 57 35 21, 5 cm.
I: 53 32 21 cm.

Exploración ginecológica: G.E. normales. Discreto cistocela. Se introduce espéculo con facilidad. Paredes vaginales de aspecto normal. En fondo, y desplazada a la izquierda, lesión exofítica sangrante rodeada de un halo erosivo de aproximadamente 2 cm. de diámetro total. Por tacto rectal se palpa la zona descrita muy dura y de unos 4 cm. de diámetro, con una prolongación en parametrio izquierdo cuyo limite no puede delimitarse. Parametrio izquierdo rígido y el derecho acortado y algo tenso. Informe neurológico: Normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad

EXPLORACION RADIOLOGICA

Serie metastásica negativa. Enema opaco: hipotonía cólica generalizada. Urografía normal. Cistografía: no hay afectación de vejiga. Tórax: normal. Ecografía: masa necrosada situada en cara postero-superior de vejiga, sin infiltrar ésta.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Biopsia fondo vaginal: Adenocarcinoma de cérvix bien diferenciado.

DIAGNOSTICO

Recidiva de una ca. de cuello uterino operado
O.M.S.: 180.9
Extensión: Tx Nx Mx; pT₂b pNx pMo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,50 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL		Paciente nº 6		Datos 1	
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente		
<u>A.H.J.</u>	<u>2</u>	<u>10/10/34</u>	<u>12112/296</u>		
Sup. corporal	<u>1,58</u> m ²	Talla	<u>152</u> cm	Peso	<u>61,5</u> Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Recidiva de un Ca de cuello uterino operado</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>07/11/79</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>2</u>	<u>1</u> 4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>Adenocarcinoma</u>
CLASIFICACION T <u>X</u> N <u>X</u> M <u>X</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES	
<u>IpT2b pNx pM0</u>	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=si <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1=si <u>—</u>
Malnutrición	1=si <u>—</u>	Diabetes	1=latente 2=manifiesta <u>—</u>
Anemia Tipo: _____			
Medicación previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES	1-previa 2-presente durante el tratamiento
1 _____	_____
2 _____	_____
3 _____	_____

ESTUDIOS ESPECIALES
<u>Estudio radiológico de tórax</u>
<u>Urografía I.V.</u>

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 6 Datos 2

Fecha :		24/12/79	29/01/80	18/02/80
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Pelvis menor</u>	a-p	<u>65</u> mm	<u>50</u> mm	<u>00</u> mm
Método de medida: <u>Ecografía</u>	d-i	<u>80</u> mm	<u>60</u> mm	<u>00</u> mm
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	<u>07/01/80</u>	<u>15/02/80</u>	<u>Co - 60</u>	
Nº de sesiones	<u>6A + 21B + 3C</u>			
D _c por sesión	<u>A= 1,2Gy B= 1,5Gy C= 2,0Gy</u>			
D. tumor total	<u>7,2 + 31,5 + 6 = 44,7 Gy</u>			
MEDICACION CONCOMITANTE				
	Nombre y grupo farmacológico	Dosis diaria		
1	_____	_____		
2	_____	_____		
3	_____	_____		
TOLERANCIA				
	1 = No efectos secundarios			
	2 = Efectos secundarios bien tolerados			
	3 = Efectos secundarios mal tolerados <u>1</u>			
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
	1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo			
	2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>1</u>			
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
	Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ²	<u>0,50</u>	T. arterial sist.	<u>100</u>
	Dosis diaria de misonidazol administrada en gr.	<u>0,80</u>	T. arterial diast.	<u>60</u>
	Dosis total administrada en gr./m ²	<u>15,19</u>	Pulso	<u>82</u>
	Dosis total administrada en gr.	<u>24,00</u>		

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 6 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION	SEMANA						
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	5	13	21	29	37	45
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,0	8,0	12,0	16,0	20,0	24,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa TU 1		3	2	2	2	2	1
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral TU 2							
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	0	0	0	0	5
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		0	0	0	0	0	0
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies		0	0	0	0	0	0
3=más allá de manos y pies							
4=Imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No		0	0	0	0	0	0
1= ligero		0	0	0	0	0	0
Vómitos 2= moderado		0	0	0	0	0	0
Otros efectos: 3= intenso							
1 _____							
2 _____							
3 _____							
T. arterial sist.		100	95	95	110	100	110
T. arterial diast.		60	60	75	70	60	60
Pulso		60	72	72	72	72	76

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 6 Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>0</u>
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	<u>100</u>	<u>110</u>	<u>110</u>	<u>110</u>		<u>110</u>
T. arterial diast.	<u>60</u>	<u>65</u>	<u>70</u>	<u>60</u>		<u>70</u>
Pulso	<u>62</u>	<u>66</u>	<u>72</u>	<u>60</u>		<u>72</u>
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:		a-p (mm)	d-i (mm)		
Método de medida:						
TU 1 Exploración ginecológica.	<u>11/08/80</u>		<u>0</u>	<u>0</u>		
TU 2 Ecografía.						
Progresión tumoral confirmada --- meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente --- meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no _____						
Causa de la muerte: _____						

NOTAS

- Aunque las dimensiones de la tumoración no habían variado mucho el 29/01/80, tanto la exploración clínica como la ecografía mostraban una gran disminución de la densidad y consistencia intratumoral.

- La pigmentación de la piel de los campos de tratamiento era casi inapreciable el último día (15/02/80). El mismo día la exploración clínica era negativa y la ecografía solo mostraba alguna sombra sospechosa cuya densidad y dimensiones no podían prácticamente definirse.

- En la 8ª semana la paciente presenta parestesias en dedos de las manos y en dedos y cara dorsal de ambos pies, de características muy similares a las de los pacientes anteriores.

- En la 10ª semana persisten las parestesias, con la misma intensidad. No se pone tratamiento.

- En la semana 14 han desaparecido las parestesias de las manos, persistiendo en ambos pies con menor intensidad, no valorable.

- En la semana 18 persisten parestesias en dedos de los pies esporádicamente, y de intensidad mínima.

- En esta paciente se realizó ESTUDIO FARMACOCINETICO.

- Siete meses después de iniciado el tratamiento, no hay signos de recidiva tumoral ni metástasis. Han desaparecido por completo las parestesias. (Agosto-80)

- Un año después de comenzado el tratamiento no hay signos de actividad tumoral (Enero -81).

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 6 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento 24. 12. 79	Mitad del tratamiento 25. 01. 80	Fin tratamiento 18. 02. 80	4 semanas tras el fin de tto. 14. 04. 80
V.S.G. 1ª hora mm.	13	9	10	15
2ª hora mm.	28	24	28	35
Hemoglobina g.°/o	13,00	11,88	12,24	11,44
Hematies Mill./mm ³	4,6	4,6	4,3	4,2
Leucocitos Mil./mm ³	7,50	3,60	3,50	3,10
Linfocitos °/o	43,00	37,00	20,00	46,00
Neutrófilos °/o	50,00	56,00	70,00	48,00
Plaquetas Mil./mm ³	292,00	180,00	400,00	304,00
Reticulocitos °/oo	13,3	5,0	13,3	12,5
Protrombina °/o	100,0	120,0		109,0
Bilirrubina mg.°/o	0,6	0,4	0,6	0,6
Fosf. alcalina UI/l	36,0	40,0	40,0	35,0
T.G.O. UI/l	4,0	12,0	7,6	4,2
T.G.P. UI/l	11,0	6,0	4,7	2,3
Creatinina mg.°/o	0,9	0,8	0,8	1,5
Ac: Urico mg.°/o	4,2	5,0	4,2	3,5
K mEq./l	4,40			4,70
Na mEq./l	139,1			146,0
Ca mg.°/o	8,80			9,20
Glucosa mg.°/o	90,00	88,00	92,00	109,00
ORINA				
Hb/Hematies	0	0	0	0
Proteinas	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0

Nombre: J.C.C. Sexo: V Edad: 50
E.Civil: C Profesión: Mecánico
Fecha de consulta: 19/12/79

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 62 años ¿Prostata?. Madre v.s. 86 años. 9 hermanos, 8 viven sanos, 1 murió en guerra. Dos hijos v.s

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. sin secuelas. Fractura de calcaneo mal consolidada hace 5 años, intervenido con injertos óseos hace 3 años. La herida está fistulizada actualmente. Niega otra patología médico-quirúrgica.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace 3 meses notó afonía y dolor irradiado a mastoides y lateral de cuello izquierdos. Tratado con antibióticos y medicación tópica no mejoró. Visto en centro hospitalario de su provincia se le hizo un estudio y biopsia, enviándolo a nosotros para tratamiento radiológico, por negarse a tratamiento quirúrgico. Actualmente refiere disfagia para sólidos y líquidos, no disfonía. Otagia oído izquierdo, no astenia, no disnea.

EXPLORACION CLINICA

Buen aspecto general, no adenopatias cervicosupraclaviculares. Boca séptica, lengua saburral; tumoración que sangra al contacto en pilar anterior de amígdala izquierda. Abdomen normal. ORL: Nariz normal. Lesión que invade 2/3 inferiores de amígdala izquierda; continuando a base de lengua. INFORME NEUROLOGICO: neurológicamente normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Cuello L: normal. Esófago cervical: no hay paso de contraste a vías aéreas.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado.

DIAGNOSTICO

Ca de amígdala izquierda propagado a base de lengua.
O.M.S.: 146.0 Extensión: T₃ No Mo

TRATAMIENTO

Telacobaltoterapia. Misonidazol, 0.50 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 7 Datos 1

Paciente Sexo (1=V 2=M) Fecha nacimiento N°paciente

J.C.C 1 16/09/28 12115/299

Sup. corporal 1,54 m² Talla 164 cm Peso 51,0 Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Amigdala izquierda</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>16/11/79</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>2</u>	4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>Carcinoma epidermoide</u>
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>0</u> M <u>0</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>1</u>	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>1</u>
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1=sí <u>—</u>
Malnutrición	1=sí <u>—</u>	Diabetes	1=latente 2=manifiesta <u>—</u>
Anemia Tipo: _____			
Medicación previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES		1-previa
		2-presente durante el tratamiento
<u>1</u>	<u>Fractura de calcáneo derecho</u>	<u>1</u>
<u>2</u>	<u>Actualmente fistula en pie derecho</u>	<u>2</u>
<u>3</u>	_____	<u>—</u>

ESTUDIOS ESPECIALES	
<u>Estudio radiológico del tórax</u>	
<u>Estudio radiológico de esófago cervical</u>	

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 7 Datos 2

Fecha :		21/12/79	17/01/80	18/02/80
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Amígdala izd</u>	a-p	<u>42</u> mm	<u>30</u> mm	<u>12</u> mm
Método de medida: <u>Inspección directa</u>	d-i	<u>25</u> mm	<u>9</u> mm	<u>4</u> mm
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	<u>07/01/80</u>	<u>15/02/80</u>	<u>Co - 60</u>	
Nº de sesiones	<u>6A + 14B + 10C</u>			
D _t por sesión	<u>A= 1,8 Gy B= 1,5 Gy C= 2,0 Gy</u>			
D. tumor total	<u>10,8 + 21 + 20 = 51,8 Gy</u>			
MEDICACION CONCOMITANTE				
	Nombre y grupo farmacológico		Dosis diaria	
1	<u>Britapen</u>	<u>Ampicilina</u>	<u>4 gr.</u>	
2	<u>Cibalgina</u>	<u>Pirazolona</u>	<u>(29/01/80 - 04/02/80)</u> <u>220mg.</u>	
3	_____	_____	<u>(10/01/80 - 19/01/80)</u>	
TOLERANCIA	1 - No efectos secundarios			
	2 - Efectos secundarios bien tolerados			
	3 - Efectos secundarios mal tolerados <u>1</u>			
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO 1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo				
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>1</u>				
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,50</u>			T. arterial sist.	<u>130</u>
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,80</u>			T. arterial diast.	<u>80</u>
Dosis total administrada en gr./m ² <u>15,58</u>			Pulso	<u>72</u>
Dosis total administrada en gr. <u>24,0</u>				

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 7 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION	SEMANA						
	Dosis acumulada (en Gy)						
	TU 1	8	15	24	32	42	52
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,0	8,0	12,0	16,0	20,0	24,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa TU 1		2	2	2	2	2	2
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral TU 2							
REACCION CUTANEA (zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	1	1	5	5	5
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		1	1	0	0	0	0
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies		0	0	0	0	0	0
3=más allá de manos y pies							
4=Imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No		0	0	0	0	0	0
1= ligero		0	0	0	0	0	0
Vómitos 2= moderado		0	0	0	0	0	0
Otros efectos: 3= intenso							
1 _____							
2 _____							
3 _____							
T. arterial sist.		140	140	145	110	125	135
T. arterial diast.		85	80	80	70	70	60
Pulso		68	66	85	72	69	76

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 7 Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>1</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación. seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>		
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	<u>130</u>	<u>130</u>	<u>135</u>	<u>125</u>	<u>130</u>	<u>135</u>
T. arterial diast.	<u>65</u>	<u>70</u>	<u>60</u>	<u>70</u>	<u>75</u>	<u>72</u>
Pulso	<u>74</u>	<u>76</u>	<u>74</u>	<u>70</u>	<u>78</u>	<u>70</u>
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
Método de medida:						
TU 1 <u>Exploración directa.</u>	<u>28/03/80</u>		<u>25</u>		<u>10</u>	
TU 2 _____	_____		_____		_____	
Progresión tumoral confirmada <u>03</u> meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Quimioterapia: Vincristina + Metotrexato + Bleomicina.</u>						
Muerte del paciente <u>06</u> meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no <u>2</u>						
Causa de la muerte: <u>Progresión tumoral.</u>						

NOTAS

En la semana 14 se observan signos de recidiva tumoral, con ulceración del tercio inferior del pilar amigdalario izquierdo e invasión de hipofaringe. No hay signos de neurotoxicidad.

El 01/04/80 comienza tratamiento con quimioterapia (Vincristina, Metotrexato y Bleomicina), poniéndose tres ciclos con intervalos de 15 días. No se consigue ningún efecto positivo.

El 20/06/80 es dado de alta en mal estado general, con intenso dolor en zona de lesión, que continúa creciendo, dificultando la alimentación normal.

En este paciente se realizó ESTUDIO FARMACOCINETICO.
Falleció 1 mes después de ser dado de alta.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 7 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento	Mitad del tratamiento	Fin tratamiento	4 semanas tras el fin de tto.
	24 . 12 . 79	25 . 01 . 80	18 . 02 . 80	12 . 03 . 80
V.S.G. 1ª hora mm.	4	7	38	38
2ª hora mm.	11	20	69	68
Hemoglobina g.°/o	13,04	13,47	13,00	12,92
Hemafes Mill./mm ³	4,7	4,8	4,4	4,2
Leucocitos Mil./mm ³	7,60	5,00	5,00	6,80
Linfocitos °/o	54,0	22,00	19,00	39,00
Neutrófilos °/o	40,0	71,00	78,00	58
Plaquetas Mil./mm ³	280,0	310,00	544,00	320,00
Reticulocitos °/oo	6,0	10,0	3,0	12,0
Protrombina °/o	93,0	109,0	100,0	100,0
Bilirrubina mg.°/o	0,5	0,5	0,4	0,5
Fosf. alcalina UI/l	23,0	19,0	33,0	33,0
T.G.O. UI/l	7,6	10,0	5,2	10,0
T.G.P. UI/l	8,0	4,0	5,7	9,0
Crestinina mg.°/o	0,8	0,8	0,9	1,2
Ac! Urico mg.°/o	4,8	4,1	3,0	3,4
K mEq./l	4,70			5,11
Na mEq./l	141,0			141,3
Ca mg.°/o	8,20			
Glucosa mg.°/o	96,0	90,0	89,0	94,0
ORINA				
Hb/Hemafes	0	0	0	0
Proteinas	0	1	1	0
Glucosa	0	0	0	0

0=Negativo
1=Indicios
2= + +
3= + + +

Paciente no 8
Ha no: 12.138

Nombre: J.F.V. Sexo: V Edad: 58
E. Civil: C Profesión: Pensionista
Fecha de consulta: 21/01/80

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido ca.gástrico 66 años. Madre fallecida senectud. Hermanos: 1 fallecido ca. de laringe. 2 viven sanos. 3 hijos v.s

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.S. sin secuelas. Catarros frecuentes. Diagnostico de bronquitis crónica hace 7 años. Diagnóstico de "gastritis" hace 15 años, no sigue tratamiento médico en la actualidad. Niega otra patología. Fumador de 20 cigarrillos negros con filtro/día hasta la intervención actual. Bebedor de vino 1/2 a 1 litro al día.

ENFERMEDAD ACTUAL

En mayo 1979 comenzó a notar disfonía y afonía progresivas, a lo que se añadió tres meses después disfagia para sólidos y líquidos con otalgia de predominio izquierdo. Todo ello se acompañó de hiporexia y pérdida de peso no valorado. Acude a consulta ORL en Nov. 79, siendo intervenido previa biopsia el 10/12/79. Acude a nosotros para tratamiento radiológico complementario. Actualmente no refiere molestias subjetivas salvo dolor en hombro derecho irradiado al brazo. Dice que la zona operada está muy dura. No tos espontánea ni a la deglución. No disnea, resto de anamnesis por aparatos normal.

EXPLORACION CLINICA

Hábito asténico. Coloración normal de piel y mucosas. Boca séptica, faltan muchas piezas, con mucosa normal, ligera hiperemia faríngea. No adenopatias. Cicatriz operatoria en buen estado, con empastamiento de toda la zona quirúrgica. Traqueostoma normal. Abdomen normal. ORL: Todo normal hasta esófago. Laringuectomía total. INFORME NEUROLOGICO: Neurológicamente normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: aumento patrón vascular, tractos fibrosos, enfisema. No metástasis. Tránsito esofágico: normal, no fistulación.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide bien diferenciado e invasor. Cadenas ganglionares libres.

DIAGNOSTICO

Ca. de cara laríngea de epiglotis operado
O.M.S. 161.1 Extensión To No Mo; pT₁b pNo pMo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,50 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL		Paciente nº 8		Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente	
<u>J.F.V</u>	<u>1</u>	<u>05/01/22</u>	<u>12138/19</u>	
Sup. corporal	<u>1,72</u> m ²	Talla	<u>169</u> cm	Peso <u>62,0</u> Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cara laríngea de epiglotis, bandas y borde libre operado</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>10/12/79</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>4</u>	<u>1</u> 4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>Carcinoma epidermoide</u>
CLASIFICACIONPT <u>1bpw 0 p N 0</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>2</u>	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>2</u>
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sf <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1=sf <u>—</u>
Malnutrición	1=sf <u>—</u>	Diabetes	1=latente 2=manifiesta <u>—</u>
Anemia Tipo: _____			
Medicación previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES		1-previa
		2-presente durante el tratamiento
1	<u>Bronquitis frecuente sin tratamiento actualmente</u>	<u>1</u>
2	_____	—
3	_____	—

ESTUDIOS ESPECIALES	
<u>Estudio radiológico de tórax</u>	
<u>Estudio de esófago cervical</u>	

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 8 Datos 2

Fecha :		<u>23/01/80</u>	<u>20/02/80</u>	<u>13/03/80</u>
MEDIDAS TUMORALES No es aplicable		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Total extirpación				
Localización TU 1:	a-p	<u>00</u> mm	<u>00</u> mm	<u>00</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa</u>	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Localización TU 2:	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida:	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA		Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación
		<u>28/01/80</u>	<u>07/03/80</u>	<u>Co - 60</u>
Nº de sesiones		<u>30</u>		
D _t por sesión		<u>1,5 Gy</u>		
D. tumor total		<u>45 Gy</u>		
MEDICACION CONCOMITANTE				
	Nombre y grupo farmacológico	Dosis diaria		
1	_____	_____		
2	_____	_____		
3	_____	_____		
TOLERANCIA				
1 = No efectos secundarios				
2 = Efectos secundarios bien tolerados				
3 = Efectos secundarios mal tolerados <u>1</u>				
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo				
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>1</u>				
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSES DE MISONIDAZOL		PRE-TRATAMIENTO		
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,50</u>		T. arterial sist.	<u>110</u>	
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,90</u>		T. arterial diast.	<u>70</u>	
Dosis total administrada en gr./m ² <u>15,69</u>		Pulso	<u>70</u>	
Dosis total administrada en gr. <u>27,00</u>				

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 8 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION	SEMANA						
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	7	15	22	30	37	45
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa TU 1		—	—	—	—	—	—
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación	TU 2	—	—	—	—	—	—
4 = Incremento tumoral							
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	1	1	1	1	1
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFFECTOS SECUNDARIOS							
Caida de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		0	0	0	0	0	0
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies		0	0	0	0	0	0
3=más allá de manos y pies							
4=Imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No		0	0	0	0	0	0
1= ligero							
Vómitos 2= moderado		0	0	0	0	0	0
Otros efectos: 3= intenso							
1 _____		—	—	—	—	—	—
2 _____		—	—	—	—	—	—
3 _____		—	—	—	—	—	—
T. arterial sist.		110	100	110	110	100	100
T. arterial diast.		70	60	50	70	60	70
Pulso		62	72	80	64	68	80

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 8

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				—	—	—
2= Remisión parcial				—	—	—
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	1	1	1	1	5	5
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	0	0	0	0	0	0
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	0	0	2	2	1	1
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	100	110	100	110	110	100
T. arterial diast.	60	65	65	65	70	70
Pulso	72	78	72	65	65	55
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS						
Método de medida:	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
TU 1 <u>Exploración ORL</u>	<u>07/08/80</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	
TU 2 _____	_____		_____		_____	
Progresión tumoral confirmada -- meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente -- meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no _____						
Causa de la muerte: _____						

NOTAS

- En la semana 18 presenta una tumoración en el tercio medio del lado derecho del cuello, de aparición reciente y crecimiento rápido. Se propone intervención quirúrgica. Persisten parestesias en pies, de intensidad no valorable.

- Se realiza termografía de región cervical, que resulta negativa.

- Se practica intervención quirúrgica el 25/06/80 (5 meses después de iniciado el tratamiento), con extirpación del nódulo descrito, cuyo informe A.P. es: Tejido fibroadiposo y muscular con reacción a cuerpo extraño, probablemente hilo de sutura. No hay parénquima linfoide.

- Siete meses después de iniciado el tratamiento, no hay signos de recidiva tumoral. Perfecto estado general. (Agosto-80)

- Dieciseis meses después de iniciado el tratamiento, no hay signos de recidiva ni metastásis.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 8 Datos 6
 CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento 22 . 01 . 80	Mitad del tratamiento 18 . 02 . 80	Fin tratamiento 07 . 03 . 80	4 semanas tras el fin de tto. 11 . 04 . 80
V.S.G. 1ª hora mm.	4	11	43	6
2ª hora mm.	10	30	72	20
Hemoglobina g.°/o	11,59	12,30	12,20	12,89
Hematies Mill./mm ³	4,6	4,2	4,0	4,3
Leucocitos Mil./mm ³	8,0	4,40	5,0	3,90
Linfocitos °/o	25,0	28,0	26,0	45,0
Neutrófilos °/o	58,0	70,0	58,0	44,0
Plaquetas Mil./mm ³	432,0	298,0	448,0	232,0
Reticulocitos °/oo	20,0	10,0	5,0	5,0
Protrombina °/o	85,0	100,0	100,0	120,0
Bilirrubina mg.°/o	0,4	0,4	0,5	0,5
Fosf. alcalina UI/l	34,0	37,0	27,0	54,0
T.G.O. UI/l	8,9	6,6	10,0	15,2
T.G.P. UI/l	10,7	3,3	8,0	8,5
Creatinina mg.°/o	0,8	0,8	1,0	0,8
Ac: Urico mg.°/o	5,0	5,2	3,9	4,7
K mEq./l			4,73	4,40
Na mEq./l			147,8	142,0
Ca mg.°/o			8,80	9,00
Glucosa mg.°/o	80,0	81,0	89,0	91,0
ORINA				
Hb/Hematies	0	0	0	0
Proteinas	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0

Paciente nº 9

Ha nº: 12.156

Nombre: M.P.G. Sexo: V Edad: 71
E. Civil: C Profesión: Industrial (vinos)
Fecha de consulta: 12/02/80

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 76 años. Madre fallecida 70 años. 5 hermanos: tres fallecidos ignora causa.

ANTECEDENTES PERSONALES

Niega toda patología médico-quirúrgica. Fumador de 20 cigarrillos negros con filtro/día hasta hace 8 años. Bebedor moderado de alcohol (3/4 l. de vino al día).

ENFERMEDAD ACTUAL

En junio 79 comenzó a notar afonía que cedió a los 3-4 meses tras varios tratamientos. Desde hace 2 meses presenta de nuevo afonía acompañada de disfagia ligera. Tos productiva de mediana intensidad, con expectoración blanquecina. Disnea de medianos esfuerzos. Buen apetito, no astenia y mantiene el peso. Visto en su provincia de origen, es enviado a Madrid para tratamiento radiológico. Actualmente presenta la sintomatología descrita.

EXPLORACION CLINICA

Discreto sobrepeso. Buena coloración de piel y mucosas, con cara discretamente congestiva. No se palpan adenopatías cervico-supraclaviculares, submandibulares ni axilares. Abdomen blando, depresible, no organomegalias. ORL: Tumoración de banda ventricular derecha, que procede de ventrículo, sobrepasa la línea media de epiglotis y parece llegar a cuerda aunque no se puede ver. INFORME NEUROLOGICO: Neurológicamente normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Laringe lateral: Tumoración que se dirige desde base de epiglotis hacia abajo. Tomografías de laringe: Tumoración que ocupa la banda derecha desplazando la hemilaringe completamente a la izquierda. Ocupación del seno piriforme derecho.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma indiferenciado, con escasa diferenciación queratoblástica.

DIAGNOSTICO

Ca de ventrículo laríngeo derecho que infiltra banda y seno piriforme y llegó a cuerda.
O.M.S.: 161.1 Extensión: T₄ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,50 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 9 Datos 1

Paciente Sexo (1=V 2=R) Fecha nacimiento N°paciente

M.P.G. 1 14/09/08 12156/37

Sup. corporal 1,91 m² Talla 169 cm Peso 81,0 Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO Ventriculo laríngeo, banda y seno piriforme derecho

INTERVENCION Fecha: <u>19/02/80</u>	ANATOMIA 1= <u>muy</u> diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2= <u>moderadamente</u> diferenciado
2=biopsia	3= <u>indiferenciado</u>
3=extirpación parcial <u>2</u>	4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>Carcinoma queratoblástico</u>

CLASIFICACION T 4 N 0 M 0

OTRAS CLASIFICACIONES

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA

Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3= <u>mucho</u> <u>2</u>	Fumador	1=poco 2=moderado 3= <u>mucho</u> <u>1</u>
Otras causas (especificar en pág. 5)	1= <u>si</u> <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1= <u>si</u> <u>—</u>
Malnutrición	1= <u>si</u> <u>—</u>	Diabetes	1= <u>latente</u> 2= <u>manifiesta</u> <u>—</u>

Anemia Tipo: _____

Medicación previa: _____

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES

1=previa
2=presente durante el tratamiento

1 <u>Neumonía hace 12 años</u>	<u>1</u>
2 _____	—
3 _____	—

ESTUDIOS ESPECIALES

Rx. tórax

Tránsito esofágico cervical

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 9 Datos 2

		Fecha :	<u>15/02/80</u>	<u>17/03/80</u>	<u>15/04/80</u>
MEDIDAS TUMORALES			Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: _____	a-p	<u>35</u>	mm	<u>25</u>	mm
Método de medida: _____	d-i	<u>10</u>	mm	<u>10</u>	mm
Localización TU 2: _____	a-p	_____	mm	_____	mm
Método de medida: _____	d-i	_____	mm	_____	mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	<u>25/02/80</u>	Fecha final	<u>04/04/80</u>	Tipo de radiación
Nº de sesiones	<u>5A + 20B + 5C</u>		<u>Co - 60</u>		
D _t por sesión	<u>A= 100rads (1 Gy) B= 1,5 Gy C= 2 Gy</u>				
D. tumor total	<u>5 + 30 + 10 = 45 Gy</u>				
MEDICACION CONCOMITANTE					
	Nombre y grupo farmacológico	Dosis diaria			
1	<u>Bigolyon compositum</u>	<u>15 c.c.</u>			
2	_____	<u>(29/02/80 - 10/03/80)</u>			
3	_____	_____			
TOLERANCIA					
1 = No efectos secundarios					
2 = Efectos secundarios bien tolerados					
3 = Efectos secundarios mal tolerados					
<u>2</u>					
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO					
1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo					
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>2</u>					
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada: <u>Hubo de continuar el tratamiento con Radioterapia por persistencia tumoral, hasta 60 Gy.</u>					
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO		
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,50</u>			T. arterial sist. <u>140</u>		
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,90</u>			T. arterial diast. <u>80</u>		
Dosis total administrada en gr./m ² <u>14,13</u>			Pulso <u>84</u>		
Dosis total administrada en gr. <u>27,00</u>					

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 9 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION							
Dosis acumulada (en Gy)	SEMANA						
	TU 1	5	13	20	27	35	45
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa	TU 1	2	2	2	2	2	2
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral	TU 2						
REACCION CUTANEA (zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	1	1	1	2	2
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		0	0	0	0	0	0
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies							
3=más allá de manos y pies		0	0	0	0	0	0
4=imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas		0	0	0	0	0	0
0= No							
1= ligero							
2= moderado		0	0	0	0	0	0
Vómitos		0	0	0	0	0	0
0= No							
1= ligero							
2= moderado							
3= intenso							
Otros efectos:							
1 Hiperexia (Anorexia moderada)		0	0	0	2	2	2
2 _____							
3 _____							
T. arterial sist.		130	135	145	135	125	120
T. arterial diast.		80	80	85	70	70	80
Pulso		80	84	80	84	80	80

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 9

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL 1= Remisión completa TU 1 2= Remisión parcial 3= Sin variación 4= Incremento tumoral TU 2				<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0= Ninguna 1= Eritema 2= Descamación seca 3= Dermatitis húmeda leve 4= Dermatitis húmeda extensa 5= Pigmentación ligera 6= Pigmentación intensa	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
CAIDA DE PELO 0= No 1= Ligera 2= Moderada 3= Intensa 4= Total	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
NEUROPATIA PERIFERICA 0= No 1= en dedos 2= en manos y/o pies 3= más allá de manos y pies 4= imposible valorar	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
T. arterial sist.	<u>130</u>	<u>130</u>	<u>135</u>	<u>140</u>	<u>135</u>	<u>140</u>
T. arterial diast.	<u>80</u>	<u>80</u>	<u>75</u>	<u>75</u>	<u>70</u>	<u>75</u>
Pulso	<u>80</u>	<u>82</u>	<u>80</u>	<u>82</u>	<u>80</u>	<u>82</u>
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida: TU 1 <u>Exploración ORL. Tomografías.</u> TU 2 _____	Fecha: <u>22/09/80</u>	a-p (mm) <u>3</u>	d-i (mm) <u>5</u>			
Progresión tumoral confirmada <u>07</u> meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Quimioterapia.</u>						
Muerte del paciente <u>10</u> meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no <u>2</u>						
Causa de la muerte: <u>Proceso gripal complicado con cardiopatía.</u>						

NOTAS

El 22/09/80, seis meses después de comenzado el tratamiento, continúa persistiendo una lesión polipoide.

La biopsia practicada el 30/09/80 da como resultado "Displasia epitelial grave". La laringoscopia directa practicada mostraba lesiones francamente tumorales. Se instaura tratamiento con Bleomicina.

Diciembre -80.- Fallece el paciente (no se pudo precisar fecha exacta) cuando padecía un proceso gripal.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 9 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento 20.02.80	Mitad del tratamiento 12.03.80	Fin tratamiento 07.04.80	4 semanas tras el fin de tto. 06.05.80
V.S.G. 1ª hora mm.	14	30	32	51
2ª hora mm.	39	60	63	88
Hemoglobina g.°/o	13,76	13,62	13,33	13,04
Hematies Mill./mm ³	4,8	4,9	4,8	4,9
Leucocitos Mil./mm ³	6,00	6,40	4,30	5,40
Linfocitos °/o	40,0	24,00	30,00	25,00
Neutrófilos °/o	54,00	64,00	68,00	58,00
Plaquetas Mil./mm ³	368,0	304,00	288,00	300,00
Reticulocitos °/oo	6,0	6,6	10,0	7,0
Protrombina °/o	85,0	100,0	100,0	100,0
Bilirrubina mg.°/o	0,5	0,4	0,5	0,5
Fosf. alcalina UI/1	30,0	34,0	5,0	34,0
T.G.O. UI/1	4,2	12,3	7,0	6,6
T.G.P. UI/1	2,8	9,5	4,0	6,0
Creatinina mg.°/o	1,4	1,2	0,8	0,8
Ac? Urico mg.°/o	5,5	4,8	5,7	5,3
K mEq./1		4,66		5,30
Na mEq./1		145,6		167,0
Ca mg.°/o			9,20	10,40
Glucosa mg.°/o	83,0	96,00	96,00	100
ORINA				
Hb/Hematies	0	0	0	0
Proteinas	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0

Paciente nº 10
Ha nº: 11.728

Nombre: D.M.A. Sexo: H Edad: 48
E. Civil: C Profesión: S.L.
Fecha de consulta: 10/03/80

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 33 años ulcus gástrico perforado. Madre fallecida cardiopatía 65 años. Dos hermanos viven sanos. Tres hijos viven sanos. No antecedentes diabéticos, T.B.C. ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. sin secuelas. Niega otra patología médico-quirúrgica. Menarquia: 12 años. tipo 4-5/28-30. G.A.V.: 3.0.3. Última regla: 06/03/80

ENFERMEDAD ACTUAL

En Agosto 78 se le realizó mastectomía derecha por carcinoma. Posteriormente fue tratada por nosotros con telecobaltoterapia sobre pared torácica y axila del 27 de septiembre al 6 de Noviembre de 1978, recibiendo una dosis tumor de 47 Gy. La consulta actual se debe a una revisión de rutina.

EXPLORACION CLINICA

Obesidad difusa importante. No se palpan adenopatías submandibulares, ni cervicales. En fosa supraclavicular derecha adenopatía dura, móvil, de 1,5 cm de diámetro; fosa izquierda libre. No adenopatías axilares. No dolor a la presión esternal ni a la percusión craneal y vertebral. Abdomen neurológico: Neurológicamente normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: NO imágenes metastásica. Cráneo: NO imágenes osteolíticas. Tomografías de esternón: NO imágenes osteolíticas. Mamografía izquierda: normal.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Tumor primitivo: Adenocarcinoma de mama con infiltración vascular masiva y metástasis axilares.

DIAGNOSTICO

Ca. de mama derecha operado e irradiado, con metástasis supraclaviculares en la actualidad.

G.M.S.: 174.4 Extensión: T₃ No No pT₃ pN₂ pMo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,50 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 10 Datos 1

Paciente Sexo (1=V 2=M) Fecha nacimiento N°paciente

D.M.A 2 24/04/32 11.728/301

Sup. corporal 1,79 m² Talla 150 cm Peso 84,4 Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO Metástasis supraclavicular izda. de un Adenocarcinoma de mama

INTERVENCION Fecha: / /	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial 1	4=no consta A.P.
4=extirpación total	Adenocarcinoma de mama.

CLASIFICACION T 0 N 3 M 0

OTRAS CLASIFICACIONES

Tumor primitivo (1.978) T3N0M0 , pT3 pN2 pM0

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA

Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí —	Enfermedad vascular periférica	1=sí —
Malnutrición	1=sí —	Diabetes	1=latente 2=manifiesta —

Anemia Tipo: _____

Medicación previa: _____

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES 1=previa
2=presente durante el tratamiento

1 _____

2 _____

3 _____

ESTUDIOS ESPECIALES

Rx. tórax

Rx. cráneo, Tomografía de esternón.

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 10

Datos 2

Fecha :		<u>18/03/80</u>	<u>11/04/80</u>	<u>02/05/80</u>
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: _____	a-p	<u>20</u> mm	<u>5</u> mm	<u>5</u> mm
Método de medida: <u>Inspección directa</u>	d-i	<u>35</u> mm	<u>10</u> mm	<u>5</u> mm
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA		Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación
		<u>24/03/80</u>	<u>02/05/80</u>	<u>Co - 60</u>
Nº de sesiones	<u>11A</u> + <u>19B</u>			
D _c por sesión	<u>A= 2Gy</u> <u>B= 1,5Gy</u>			
D. tumor total	<u>22 Gy</u> + <u>28 Gy</u> = <u>50 Gy</u>			
MEDICACION CONCOMITANTE				
Nombre y grupo farmacológico		Dosis diaria		
1	<u>Benadon</u> <u>Vitamina B6</u>	<u>600 mg.</u>		
2	_____	<u>(17/04/80 - 25/04/80)</u>		
3	_____	_____		
TOLERANCIA				
1 = No efectos secundarios				
2 = Efectos secundarios bien tolerados				
3 = Efectos secundarios mal tolerados <u>2</u>				
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO 1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo				
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>1</u>				
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSIS DE MISONIDAZOL		PRE-TRATAMIENTO		
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,50</u>		T. arterial sist. <u>130</u>		
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,90</u>		T. arterial diast. <u>70</u>		
Dosis total administrada en gr./m ² <u>15,08</u>		Pulso <u>80</u>		
Dosis total administrada en gr. <u>27,00</u>				

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 10 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION							
	SEMANA						
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	9	18	27	35	42	50
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO 1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa	TU 1	2	2	2	2	2	2
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral	TU 2	—	—	—	—	—	—
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	0	1	1	6	6
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		0	0	0	0	0	0
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies		0	0	2	2	1	1
3=más allá de manos y pies							
4=Imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No		0	0	0	0	0	0
1= ligero		0	0	0	0	0	0
Vómitos 2= moderado		0	0	0	0	0	0
Otros efectos: 3= intenso							
1	_____	—	—	—	—	—	—
2	_____	—	—	—	—	—	—
3	_____	—	—	—	—	—	—
T. arterial sist.		140	120	130	150	140	140
T. arterial diast.		70	60	70	80	70	65
Pulso		80	84	80	85	80	85

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 10

Datos 4

SEGUIMIENTO

Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>5</u>	<u>0</u>
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	<u>145</u>	<u>140</u>	<u>140</u>	<u>150</u>	<u>140</u>	<u>140</u>
T. arterial diast.	<u>80</u>	<u>75</u>	<u>80</u>	<u>80</u>	<u>75</u>	<u>75</u>
Pulso	<u>80</u>	<u>78</u>	<u>84</u>	<u>84</u>	<u>80</u>	<u>82</u>

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
Método de medida: TU 1 <u>Exploración directa.</u>	<u>30/10/80</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
TU 2 _____	_____	_____	_____

Progresión tumoral confirmada -- meses después del comienzo del tratamiento
 Tratamiento tras la progresión tumoral: _____

Muerte del paciente -- meses después del comienzo del tratamiento.
 Autopsia 1 = sí 2 = no _____
 Causa de la muerte: _____

NOTAS

- Al final de la 3ª semana refiere parestesias en manos y pies, de predominio nocturno.

- En la 4ª semana persisten las parestesias, que van cediendo progresivamente al administrarse 600 mg diarios de vitamina B6 (Benadon).

- Al final del tratamiento persisten las parestesias en dedos de los pies, con intensidad no valorable. En la última semana ha estado sin tratamiento alguno.

- Al final de la 7ª semana reaparecen las parestesias en manos y pies con intensidad creciente. En la 8ª semana presenta dolor quemante en plantas de los pies que la dificultan la marcha. En la 10ª semana presenta arreflexia osteotendinosa en las cuatro extremidades, con hipoestesia vibratoria en miembros inferiores. Se pone tratamiento con vitaminas B1-B12 y B6,. La adenopatía ha desaparecido por completo.

- En la semana 14 persisten las parestesias con intensidad no valorable.

- En la semana 18 no hay signos de neuropatía periférica.

- En esta paciente se realizó ESTUDIO FARMACOCINETICO.

15/05/81,- 14 meses después de comenzado el tratamiento el estado general es perfecto y no hay signos de actividad tumoral.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 10 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha -	Pre-tratamiento	Mitad del tratamiento	Fin tratamiento	4 semanas tras el fin de tto.
	18 03 80	11 04 80	02 05 80	28 05 80
V.S.G. 1ª hora mm.	10	15	20	18
2ª hora mm.	26	37	43	45
Hemoglobina g.°/o	13,18	13,91	12,31	12,17
Hematíes Mill./mm ³	5,1	4,5	4,5	5,0
Leucocitos Mil./mm ³	7,30	8,40	7,60	7,30
Linfocitos °/o	41,00	44,00	28,00	29,0
Neutrófilos °/o	51,00	52,00	57,00	65,0
Plaquetas Mil./mm ³	320,00	280,00	256,00	320,0
Reticulocitos °/oo	12,5	13,0	12,0	3,3
Protrombina °/o	100,0	100,0	100,0	109,0
Bilirrubina mg.°/o	0,6	0,4	0,4	0,6
Fosf. alcalina UI/l	22,0	26,0	27,0	28,0
T.G.O. UI/l	8,0	7,0	14,2	17,0
T.G.P. UI/l	3,0	5,2	7,6	8,0
Creatinina mg.°/o	1,2	0,7	0,6	0,6
Ac: Uríco mg.°/o	3,7	3,5	3,9	3,5
K mEq./l	4,5	4,1	4,5	4,53
Na mEq./l	142,0	140,0	138,0	143,4
Ca mg.°/o	9,50	8,90	9,00	9,10
Glucosa mg.°/o	106,0	104,0	98,0	106,0
ORINA				
Hb/Hematíes	0	0	0	0
Proteínas	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0

Paciente no 11
Ha no: 12.206

Nombre: T.S.M. Sexo: H Edad: 53
E. Civil: Profesión: Campesina
Fecha de consulta: 20/03/80

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido silicosis, ignora edad. Madre fallecida ictus cerebral. Hermanos: 2 fallecidos silicosis, 1 fallecido accidente. 2 viven sanos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Tosferina, Fiebre tifoidea en la infancia. Cores minor en la infancia. Niega intervenciones quirúrgicas, salvo extirpación hace 5 años de una adenopatía axilar derecha. Menarquia: 17 años 6-7/28. Casada a los 19 años. G.A.V.: 7.1.6

ENFERMEDAD ACTUAL

En Enero 80 y de forma brusca presentó metrorragia de sangre muy roja, no acompañada de otra sintomatología, muy intensa y cedió rápidamente con tratamiento médico. El 26/01/80 le hicieron un legrado con biopsia, y tras el resultado nos la envían para tratamiento radiológico.

Actualmente presenta dolor abdominal suprapúbico de tipo punzante, ligera metrorragia ocasionalmente. Ritmo miccional normal, pero con nicturia de 2-3 micciones. Ritmo intestinal normal.

EXPLORACION CLINICA

Buen aspecto general, coloración normal de piel y mucosas, boca séptica en la que faltan algunas piezas. No adenopatías cervicales, axilares ni supraclaviculares. Abdomen globuloso, normotónico, no organomegalias. No adenopatías inguinales. EXPLORACION GINECOLOGICA: Cérvix edematoso, con tumoración vegetante, sangrante en cuadrante superoexterno, invadiendo endocérnix y fondos de saco. Por tacto rectal tumoración de aproximadamente 4 cm. de diámetro a nivel de cuello. Parametrios libres. INFORME NEUROLOGICO: Neurológicamente normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: Proceso fibroso residual lóbulo medio derecho, no imágenes metastásicas. Abdomen simple: normal. Urografía i.v.: Normal. Ecografía pélvica: Tumoración en cara posterior de vejiga.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado.

DIAGNOSTICO

Ca. de cuello uterino
O.M.S.: 180.1 Extensión: T₂ Nx Mo

TRATAMIENTO

Curiterapia + Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,55 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 11 Datos 2

Fecha :		20/03/80	17/04/80	12/05/80
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Cérvix uteri</u> no.	a-p	<u>40</u> mm	<u>30</u> mm	<u>12</u> mm
Método de medida: <u>Ecografía de pelvis</u>	d-i	<u>30</u> mm	<u>25</u> mm	<u>10</u> mm
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	<u>31/03/80</u>	<u>09/05/80</u>	<u>Co - 60 + Radium</u>	
Nº de sesiones	<u>30 + 2 aplicaciones de Radium</u>			
D _t por sesión	<u>1 Gy + 12 Gy</u>			
D. tumor total	<u>30 Gy + 24 Gy = 54 Gy</u>			
MEDICACION CONCOMITANTE				
Nombre y grupo farmacológico		Dosis diaria		
1	<u>Primperan</u>	<u>Metroclorpramida</u>	<u>10 mg.</u>	
2	<u>Cromatombic</u>	<u>Extracto hepático-vits.B</u>	<u>2 c.c.</u>	
3	_____	_____	_____	
TOLERANCIA				
1 = No efectos secundarios				
2 = Efectos secundarios bien tolerados				
3 = Efectos secundarios mal tolerados <u>2</u>				
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo				
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>1</u>				
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada: <u>La irradiación con Co-60 se realizó de lunes a viernes, con administración de Misonidazol y una dosis día de 100 rads. El Radium se aplicó mediante colpostato vaginal y aplicador intracérvix los sábados 12 y 26 de abril, con una dosis de 1200rads cada vez.</u>				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,55</u>			T. arterial sist. <u>100</u>	
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,90</u>			T. arterial diast. <u>60</u>	
Dosis total administrada en gr./m ² <u>17,30</u>			Pulso <u>60</u>	
Dosis total administrada en gr. <u>27,00</u>				

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 11

Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)							
IRRADIACION	SEMANA	1	2	3	4	5	6
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	5	22	27	44	49	54
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa TU 1		3	2	2	2	2	2
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral TU 2							
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	0	0	0	1	1
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		0	0	0	0	0	0
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies							
3=más allá de manos y pies		0	1	1	1	1	2
4=Imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	1	3
Prurito (en piel no tratada)		0	2	0	0	0	0
Náuseas 0= No		0	0	0	2	2	2
1= ligero		0	0	0	0	0	0
Vómitos 2= moderado							
3= intenso							
Otros efectos:							
1 Hiporexia		2	2	2	0	0	0
2							
3							
T. arterial sist.		90	100	120	90	100	90
T. arterial diast.		55	60	70	60	60	60
Pulso		72	60	72	60	60	66

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 11

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL 1= Remisión completa TU 1 2= Remisión parcial 3= Sin variación 4= Incremento tumoral TU 2				—	—	—
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0= Ninguna 1= Eritema 2= Descamación seca 3= Dermatitis húmeda leve 4= Dermatitis húmeda extensa 5= Pigmentación ligera 6= Pigmentación intensa	5	—	—	—	—	—
CAIDA DE PELO 0= No 1= Ligera 2= Moderada 3= Intensa 4= Total	0	—	—	—	—	—
NEUROPATIA PERIFERICA 0= No 1= en dedos 2= en manos y/o pies 3= más allá de manos y pies 4= Imposible valorar	2	—	—	—	—	—
T. arterial sist.	100	—	—	—	—	—
T. arterial diast.	60	—	—	—	—	—
Pulso	60	—	—	—	—	—
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida:	Fecha:	a-p (mm)		d-i (mm)		
TU 1 _____	_____	_____		_____		
TU 2 _____	_____	_____		_____		
Progresión tumoral confirmada --- meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente --- meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no _____						
Causa de la muerte: _____						

NOTAS

- En la 2ª semana presenta prurito en dedos de ambas manos que ceden sin tratamiento al final de la 3ª semana.
- En la 4ª semana refiere parestesias en dedos de las manos y pies al contacto con el agua.
- En la 6ª semana presenta parestesias en dedos de las manos y en dedos y plantas de los pies. Presenta eritema en dedos de las manos y en plantas de los pies.
- Las náuseas cedieron fácilmente con la administración de metoclopramida.
- En la 7ª semana solicita el alta por motivos familiares. Posteriormente no acude a revisión.
- El 19/02/81 (11 meses del comienzo del tratamiento), se recibe una carta de la enferma que afirma encontrarse asintomática y trabaja normalmente. Según dice, está siendo controlada en su provincia de origen.

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 11

Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento	Mitad del tratamiento	Fin tratamiento	4 semanas tras el fin de tto.
26. 03. 80	26. 03. 80	21. 04. 80	13. 05. 80	
V.S.G. 1ª hora mm.	5	26	20	
2ª hora mm.	11	53	44	
Hemoglobina g.°/o	13,47	12,46	12,00	
Hematíes Mill./mm ³	5,0	4,6	4,4	
Leucocitos Mill./mm ³	5,90	3,30	3,10	
Linfocitos °/o	55,00	20,00	36,0	
Neutrófilos °/o	40,00	76,00	62,0	
Plaquetas Mill./mm ³	272,00	336,00	304,00	
Reticulocitos °/oo	6,0	12,5	8,0	
Protrombina °/o	100,0	120,0	120,0	
Bilirrubina mg.°/o	0,6	0,5	0,5	
Fosf. alcalina UI/l	42,0	30,0	32,0	
T.G.O. UI/l	3,8	6,7	5,7	
T.G.P. UI/l	1,4	2,8	3,3	
Creatinina mg.°/o	0,7	0,5	0,6	
Ac: Urico mg.°/o	4,1	6,0	3,9	
K mEq./l		4,73	4,40	
Na mEq./l		141,3	138,0	
Ca mg.°/o	8,20	9,60		
Glucosa mg.°/o	98,00	105,00	90,0	
ORINA				
Hb/Hematíes	1	0	0	
Proteínas	1	0	0	
Glucosa	0	0	0	

0=Negativo
1=Indicios
2= ++
3= +++

Paciente nº 12
Ha nº: 9.582

Nombre: D.R.B. Sexo: H Edad: 69
E. Civil: C Profesión: S.L.
Fecha de consulta: 17/03/80

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 55 años a.v. cerebral. Madre fallecida 80 años senectud. Hermanos: 1 fallecido cardiopatía. 4 viven sanos. Hijos: 4 fallecidos al nacimiento. 2 viven sanos. Marido v.s.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. no recuerda. Niega otra patología médico-quirúrgica salvo extirpación de una tumoración cervical izquierda. Menarquia: 13 años, tipo 5-6/28. Menopausia: 45 años G.A.V.: 6.0.2. Lactancia 18 y 13 meses respectivamente.

ENFERMEDAD ACTUAL

En Agosto-Septiembre 1971 había sido tratada por nosotros con Telecobaltoterapia y Radio por carcinoma epidermoide infiltrante de cérvix uterino.

Revisiones posteriores normales, por lo que en Junio 76 se le da de alta por cinco años. En la fecha de consulta actual se presenta a revisión antes del tiempo indicado por presentar dolor en ambas fosas lumbares irradiado a genitales, que se ha hecho más intenso en el último mes. Ha perdido peso, no sabe cuanto. Polaquiuria sin disuria, edema de pierna derecha.

EXPLORACION CLINICA

Obesidad difusa, palidez de piel y no de mucosas. Abdomen depresible, no doloroso, no organomegalias. EXPLORACION GINECOLOGICA: No se introduce espéculo por estenosis vaginal. Por tacto vaginal a 1 cm. de introito se palpan mamelones duros, fijos, que estenosan la vagina e impiden hacer un tacto normal. Por tacto rectal pelvis congelada. INFORME NEUROLOGICO: Temblor de finas oscilaciones en la mandíbula. Arreflexia osteotendinosa en los brazos, no en las piernas. Resto normal.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: Nódulos de pequeño tamaño en hemitórax izquierdo. Tomografías de tórax: se comprueba la existencia de los nódulos que no tienen aspecto metastásico. Urografía i.v: anulación renal derecha, marcada hidronefrosis izquierda. Masa radioopaca que comprime vejiga a nivel de útero. Ecografía: Utero aumentado de volumen, con abundante contenido líquido y aspecto tumoral, que deforma vejiga en pared posterior.

DIAGNOSTICO

Recidiva (pelvis congelada) de un ca. de cuello uterino irradiado hace 8 años.
O.M.S.: 180.9 T₃bN₂M₀

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,55 gr/ m² y día

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 12 Datos 2

Fecha :		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
MEDIDAS TUMORALES				
Localización TU 1: Pelvis completa	a-p	mm	mm	mm
Ca ⁺ Pag. 5				
Método de medida: Palpación + Ecografía.	d-i	mm	mm	mm
Localización TU 2:	a-p	mm	mm	mm
Método de medida:	d-i	mm	mm	mm
RADIOTERAPIA				
Fecha comienzo	07/04/80	Fecha final	16/05/80	Tipo de radiación
				Co - 60
Nº de sesiones	25A + 4B			
D _c por sesión	A= 160rads B= 200rads			
D. tumor total	4000rads + 800rads = 48 Gy			
MEDICACION CONCOMITANTE				
Nombre y grupo farmacológico		Dosis diaria		
1 Cromatombic	Extracto hepático + vits-B			
2 Micturol sedante	Cloranfemcol+Nitrofurantoina sulfa.	3 comp/		
3 Transfusión sangre completa	(29/04/80 y 17/05/80)	600 c.c.		
TOLERANCIA				
1 = No efectos secundarios				
2 = Efectos secundarios bien tolerados				
3 = Efectos secundarios mal tolerados		1		
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo				
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada 2				
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada: Mal estado progresivo de la enferma. Se suspendió el Misonidazol el 7/05/80 (miercoles de la 5ª semana). Había recibido en ese momento una dosis de 36 Gy y 20,7 gr. de Misonidazol.				
DOBIS DE MISONIDAZOL		PRE-TRATAMIENTO		
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ²	0,55	T. arterial sist.	160	
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr.	0,90	T. arterial diast.	90	
Dosis total administrada en gr./m ²	12,46	Pulso	82	
Dosis total administrada en gr.	20,70			

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 12 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)							
IRRADIACION	SEMANA	1	2	3	4	5	6
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	9	17	24	32	40	47
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,5	9,0	13,5	18,0	20,7	
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO 1 = sí 2 = no		1	1	1	1	2	2
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa	TU 1	3	3	3	3	3	
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral	TU 2						
REACCION CUTANEA (zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	0	0	1	1	5
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		0	0	0	0	0	0
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies		0	0	0	0	0	0
3=más allá de manos							
y pies							
4=imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No		0	0	0	0	0	0
1= ligero							
Vómitos 2= moderado		0	0	0	0	0	0
3= intenso							
Otros efectos:							
1 Hiporexia		3	3	3	3	3	3
2 Depresión psíquica		0	0	2	3	3	3
3							
T. arterial sist.		160	140	140	150	160	
T. arterial diast.		90	80	80	80	85	
Pulso		82	81	81	85	80	

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 12

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL 1= Remisión completa TU 1 2= Remisión parcial 3= Sin variación 4= Incremento tumoral TU 2				—	—	—
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0= Ninguna 1= Eritema 2= Descamación seca 3= Dermatitis húmeda leve 4= Dermatitis húmeda extensa 5= Pigmentación ligera 6= Pigmentación intensa	—	—	—	—	—	—
CAIDA DE PELO 0= No 1= Ligera 2= Moderada 3= Intensa 4= Total	—	—	—	—	—	—
NEUROPATIA PERIFERICA 0= No 1= en dedos 2= en manos y/o pies 3= más allá de manos y pies 4= Imposible valorar	—	—	—	—	—	—
T. arterial sist.	—	—	—	—	—	—
T. arterial diast.	—	—	—	—	—	—
Pulso	—	—	—	—	—	—
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida:	Fecha:	a-p (mm)		d-i (mm)		
TU 1 _____	_____	_____		_____		
TU 2 _____	_____	_____		_____		
Progresión tumoral confirmada _____ meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente <u>02</u> meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no <u>2</u>						
Causa de la muerte: <u>Tromboflebitis. Anemia. Cáncer uterino extenso.</u>						

NOTAS

- * El tumor ocupaba toda la pelvis sin poderse delimitar el tamaño.
- 29/04/80,- Transfusión de sangre completa (600 c.c.).
 - 02/05/80,- Se observa una tromboflebitis de pierna izquierda.
 - El día 7 - Mayo - 80 se suspende la administración del Misonidazol, por mal estado general de la paciente.
 - 17/05/80,- 2ª transfusión de sangre completa.
 - 19/05/80,- Se le da el alta a petición de la familia, para seguir tratamiento de la tromboflebitis. El estado general es malo y posiblemente falleció en los 15 días siguientes.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 12 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento 25. 03. 80	Mitad del tratamiento 25. 04. 80	Fin tratamiento 19. 05. 80	4 semanas tras el fin de tto.
V.S.G. 1ª hora mm.	90	130	120	
2ª hora mm.	114	140	127	
Hemoglobina g.°/o	12,46	9,4	10,3	
Hematíes Mill./mm ³	4,1	2,4	3,8	
Leucocitos Mil./mm ³	7,80	6,00	6,00	
Linfocitos °/o	30,0	20,0	10,00	
Neutrófilos °/o	63,0	72,0	79,00	
Plaquetas Mil./mm ³	336,0	256,0		
Reticulocitos °/oo	3,0	8,0		
Protrombina °/o	100,0	100,0		
Bilirrubina mg.°/o	0,3	0,4		
Fosf. alcalina UI/l	35,0	33,0		
T.G.O. UI/l	8,5	8,1		
T.G.P. UI/l	2,8	4,3		
Creatinina mg.°/o	1,0	0,9		
Ac: Úrico mg.°/o	3,4	5,6		
K mEq./l	5,6	5,68		
Na mEq./l	142,0	136,9		
Ca mg.°/o	10,4	9,00		
Glucosa mg.°/o	91,0	116,00		
ORINA				
Hb/Hematíes	0	0		
Proteínas 0=Negativo 1=Indicios	1	0		
Glucosa 2=++ 3=+++	0	0		

Paciente nº 13
Ha nº: 12.214

Nombre: M.R.V. Sexo: V Edad: 48
E. Civil: C Profesión: Labrador
Fecha de consulta: 31/03/80

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 72 años embolia. Madre fallecida 74 años ignora causa. 6 hermanos viven sanos. No antecedentes diabéticos, TBC ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. no recuerda. Pleuritis a los 35 años. Bronquitis crónica desde hace unos 10 años. Niega intervenciones quirúrgicas. Fumador desde los 10 años: 10 cigarrillos/día tabaco negro con y sin filtro. Bebedor de 1 litro de vino al día.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace aproximadamente 1 año empezó a tener afonía intermitente con dolor en amígdalas. No fue visto por ningún especialista ORL hasta hace 20 días. Se le indicó que debía intervenir quirúrgicamente, pero se negó, siendo visto en Madrid por un ORL conocido suyo, quien nos lo remite para su tratamiento.

Actualmente presenta intensa afonía, no disfagia, discreto dolor espontáneo en lado izquierdo de garganta. Mantiene su peso.

EXPLORACION CLINICA

Asténico, coloración normal de piel y mucosas. NO adenopatias submandibulares ni cervi cosupraclaviculares. Oroscopia simple: lengua saburral, múltiples piezas en mal estado. ORL: Tumoración que invade algo más que la hemilaringe izquierda, desciende por banda ventricular, ventrículo, ulcera la cara superior de cuerda y desciende por cara inferior. En surco glosopiglótico hay una lesión semejante a un quiste satáceo.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: Normal. Tomografías de laringe: desaparición de la luz laríngea; se confirman las lesiones. Esófago cervical: no hay paso de contraste a vías aéreas.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide con diferenciación queratoblástica.

DIAGNOSTICO

Ca de hemilaringe izquierda
161.8 Extensión: T₄ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0.55 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL		Paciente nº 13		Datos 1	
Paciente	Sexo (1=V 2=M)	Fecha nacimiento	Nºpaciente		
M.R.V.	<u>1</u>	<u>07/05/32</u>	<u>12.214/95</u>		
Sup. corporal	<u>1,62</u> m ²	Talla <u>173</u> cm	Peso <u>52,0</u> Kg		

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Hemilaringe izquierda (banda ventricular, ventriculo y cuerda)</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>01 / 04 / 80</u>	ANATOMIA 1= <u>muy diferenciado</u>
Tipo: 1=sin intervencion	PATOLOGICA 2= <u>moderadamente diferenciado</u>
2=biopsia	3= <u>indiferenciado</u>
3=extirpación parcial <u>2</u>	<u>1</u> 4= <u>no consta A.P.</u>
4=extirpación total	<u>Carcinoma epidermoide con diferenciación queratoblástica.</u>
CLASIFICACION T <u>4</u> N <u>0</u> M <u>0</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>2</u>	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>1</u>
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1=sí <u>—</u>
Malnutrición	1=sí <u>—</u>	Diabetes	1=latente 2=manifiesta <u>—</u>
Anemia Tipo: _____			
Medicación previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES		1=previa
		2=presente durante el tratamiento
1	_____	—
2	_____	—
3	_____	—

ESTUDIOS ESPECIALES	
Rx. tórax	_____
Esófago cervical	_____

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 13

Datos 2

Fecha :		<u>01/04/80</u>	<u>29/04/80</u>	<u>20/05/80</u>
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Laringe</u>	a-p	<u>50</u> mm	<u>32</u> mm	<u>25</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa y tomografía.</u>	d-i	<u>12</u> mm	<u>8</u> mm	<u>5</u> mm
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	<u>07/04/80</u>	<u>28/05/80</u>	<u>CO - 60</u>	
Nº de sesiones	<u>5A</u> + <u>20B</u> + <u>5C</u>			
D _t por sesión	<u>A= 1Gy</u> <u>B= 1.5Gy</u> <u>C= 2Gy</u>			
D. tumor total	<u>5Gy</u> + <u>30Gy</u> + <u>10Gy</u> = <u>45Gy</u>			
MEDICACION CONCOMITANTE				
Nombre y grupo farmacológico		Dosis diaria		
1	_____	_____		
2	_____	_____		
3	_____	_____		
TOLERANCIA				
1 = No efectos secundarios				
2 = Efectos secundarios bien tolerados				
3 = Efectos secundarios mal tolerados		<u>3</u>		
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo				
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>2</u>				
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada: La administración del Misonidazol terminó el 16/05/80 pero hubo de continuar tratamiento con Radioterapia hasta 60 Gy. En el momento de finalizar el Misonidazol había recibido 45 Gy.				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ²		<u>0,55</u>	T. arterial sist.	<u>140</u>
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr.		<u>0,90</u>	T. arterial diast.	<u>70</u>
Dosis total administrada en gr./m ²		<u>16,66</u>	Pulso	<u>80</u>
Dosis total administrada en gr.		<u>27,00</u>		

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 13 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION	SEMANA						
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	5	12	20	28	35	45
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4.5	9.0	13.5	18.0	22.5	27.0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO 1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa 2 = Remisión parcial 3 = Sin variación 4 = Incremento tumoral	TU 1	—	—	2	2	2	2
	TU 2	—	—	—	—	—	—
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa		0	0	1	1	1	1
EFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No 1=ligera 2=moderada 3=intensa 4=total		0	0	0	0	0	0
Neuropatía 0=No periférica 1=en dedos 2=en manos y/o pies 3=mas allá de manos y pies 4=imposible valorar		0	0	0	1	2	2
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No 1= ligero		0	0	0	0	0	0
vómitos 2= moderado 3= intenso		0	0	0	0	0	0
Otros efectos:							
1		—	—	—	—	—	—
2		—	—	—	—	—	—
3		—	—	—	—	—	—
T. arterial sist.		110	100	100	100	110	120
T. arterial diast.		50	50	50	60	70	70
Pulso		80	80	70	70	72	72

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 13

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				2	2	1
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	1	5	5	5	5	0
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	0	0	0	0	0	0
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	2	2	2	2	2	2
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	120		120	110	110	110
T. arterial diast.	80		80	70	70	60
Pulso	84		84	80	80	85
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
Método de medida:						
TU 1 Exploración ORL. Tomografías.	19/11/80		0		0	
TU 2						
Progresión tumoral confirmada -- meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente -- meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no _____						
Causa de la muerte: _____						

NOTAS

- En la 5ª semana las parestesias aumentan en intensidad y extensión.
- En la 10ª semana dolor quemante en los pies, especialmente en plantas, y parestesias en manos.
- En la semana 18, persisten las parestesias en pies, especialmente en reposo, cediendo con la deambulación.
- Desde la 10ª semana se ha tratado con vitaminas B12 - B6 y B1 con intervalos de 15 días.
- Siete meses después de iniciado el tratamiento, presenta aún parestesias esporádicas en dedos de los pies en reposo.
- 02/06/81,- Catorce meses después de iniciado el tratamiento, presenta edema de laringe, con abombamiento de banda ventricular izquierda. Biopsia: Displasia epitelial moderada.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 13 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento 01 . 04 . 80	Mitad del tratamiento 25 . 04 . 80	Fin tratamiento 16 . 05 . 80	4 semanas tras el fin de tto. 11 . 06 . 80
V.S.G. 1ª hora mm.	4	12	15	11
2ª hora mm.	16	27	40	30
Hemoglobina g.°/o	15,2	13,91	13,62	13,62
Hematies Mill./mm ³	5,5	5,2	5,3	5,3
Leucocitos Mil./mm ³	8,0	4,80	5,30	5,80
Linfocitos °/o	16,0	22,0	16,00	9,00
Neutrófilos °/o	80,0	71,0	78,00	80,00
Plaquetas Mil./mm ³	228,0	352,00	260,00	320,00
Reticulocitos °/oo	2,0	10,0	6,6	2,0
Protrombina °/o	100,0	120,0	100	100,0
Bilirrubina mg.°/o	0,5	0,4	0,4	0,6
Fosf. alcalina UI/l	29,0	26,0	28,0	35,0
T.G.O. UI/l	9,0	4,7	5,1	17,6
T.G.P. UI/l	6,2	3,0	2,8	18,0
Creatinina mg.°/o	0,9	0,5	0,7	0,7
Ac. Úrico mg.°/o	6,2	6,0	4,2	5,5
K mEq./l		4,92		
Na mEq./l		143,4		
Ca mg.°/o	10,2	9,50	10,40	11,20
Glucosa mg.°/o	95,0	86,0	83,00	81,00
ORINA				
Hb/Hematies	0	0	0	0
Proteínas	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0

Paciente no 14
Ha no: 12.248

re: Z.P.P Sexo: V Edad: 47
Civil: C Profesión: Albañil. Empleado carga
cha de consulta: 19/05/80

TECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 65 años probable infarto miocardio. Madre fallecida 72 años cardiopata. 3 hermanos v.s. No antecedentes diabéticos, TBC ni oncológicos.

CECEDENTES PERSONALES

E.P.I. no recuerda. Amigdalitis de repetición. Fractura la falange dedo gordo del pie izquierdo. Hace 1 año. Gastropatía crónica. Niega intervenciones quirúrgicas. Fumador desde los 17 años de 20 cigarrillos/día de tabaco negro con filtro. No bebe alcohol.

ERMEDAD ACTUAL

Hace aproximadamente 50 días notó la aparición de un bulto en tercio superior de región cervical derecha, móvil, no doloroso, duro. Consultó con su médico de empresa que le envía al cabecera y este al ORL que, a su vez, le remite a cirugía general, siendo intervenido el 27/3/80, con retraso en la cicatrización. Durante este tiempo ha perdido 6 Kg de peso. No presenta disfagia, pero sí dolor intermitente en oído derecho. Con el diagnóstico de "metástasis" de carcinoma epidermoide" acude para tratamiento radiológico.

EXAMEN CLINICO

Buen aspecto general. Coloración normal de piel y mucosas. En región cervical derecha. cicatriz retráctil de tipo queloideo. En el ángulo mandibular y en profundidad empastamiento duro. Territorios ganglionares negativos. Permeabilidad nasal disminuida. Abdomen normal.
: Úlcera que casi no lo parece en pilar anterior de amígdala derecha que llega al pliegue inferior de suelo de boca-lengua-borde interno de pilar anterior. INFORME NEUROLOGICO: Sección del cuello de XI y XII pares derechos, secundaria a la intervención. Resto negativo.

EXAMEN ANALITICO

Dentro de la normalidad.

EXAMEN RADIOLOGICO

Tórax: normal. Tomografías de cavum: normal.
Ramas mandibulares: no imágenes osteolíticas.

EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide con diferenciación queratoblástica.

EXAMEN DIAGNOSTICO

Ca de amígdala derecha que llega a suelo de la boca y lengua.
O.M.S.: 146.0 Extensión: T₃ N₂ Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misoridazol, 0,55 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL		Paciente nº 14	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=M)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>Z.P.P.</u>	<u>1</u>	<u>06/09/32</u>	<u>12.248/119</u>
Sup. corporal	<u>1,69</u> m ²	Talla <u>161</u> cm	Peso <u>65,6</u> Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Amigdalas derecha.</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>20 /05 / 80</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervencion	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpacion parcial <u>2</u>	4=no consta A.P.
4=extirpacion total	<u>2</u>
CLASIFICACION T <u>2</u> N <u>2</u> + M <u>0</u>	<u>Carcinoma epidermoide con diferencia-</u> <u>cion queratoblástica.</u>
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>2</u>
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1=sí <u>—</u>
Malnutrición	1=sí <u>—</u>	Diabetes	1=latente 2=manifiesta <u>—</u>
Anemia Tipo: _____			
Medicación previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES		1-previa
		2-presente durante el tratamiento
1	_____	—
2	_____	—
3	_____	—

ESTUDIOS ESPECIALES	
<u>Rx. tórax</u>	
<u>Tomografía de cavum nasofaríngeo.</u>	

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 14 Datos 2

Fecha :		20/05/80	18/06/80	10/07/80
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: _____	a-p	35 mm	10 mm	00 mm
Método de medida: <u>Observación y tomografía.</u>	d-i	10 mm	5 mm	00 mm
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	26/05/80	04/07/80	Co - 60	
Nº de sesiones	8A + 12B + 2C + 8D			
D _c por sesión	A= 165rads B= 2Gy C= 1,5Gy D= 1Gy			
D. tumor total	13Gy + 24Gy + 3Gy + 8Gy = 48Gy			
MEDICACION CONCOMITANTE				
Nombre y grupo farmacológico		Dosis diaria		
1	Vitaminas B12 - B6 - B1	id.	_____	
2	_____	_____	_____	
3	_____	_____	_____	
TOLERANCIA	1 = No efectos secundarios 2 = Efectos secundarios bien tolerados 3 = Efectos secundarios mal tolerados			<u>1</u>
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO 1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo 2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>1</u>				
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSIS DE MISONIDAZOL		PRE-TRATAMIENTO		
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,55</u>		T. arterial sist.	<u>145</u>	
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,90</u>		T. arterial diast.	<u>85</u>	
Dosis total administrada en gr./m ² <u>15,97</u>		Pulso	<u>84</u>	
Dosis total administrada en gr. <u>27,00</u>				

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 14 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION							
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	8	17	27	37	43	48
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,5	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa	TU 1	3	2	2	1	1	1
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral	TU 2						
REACCION CUTANEA (zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	0	1	4	4	6
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		0	0	0	0	0	0
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies		0	0	0	0	0	0
3=más allá de manos y pies							
4=imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No		0	0	0	0	0	0
1= ligero		0	0	0	0	0	0
Vómitos 2= moderado		0	0	0	0	0	0
Otros efectos: 3= intenso							
1							
2							
3							
T. arterial sist.		145		130	140	150	
T. arterial diast.		80		80	80	75	
Pulso		80		82	84	85	

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 14

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>6</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	<u>140</u>	<u>150</u>	<u>125</u>	<u>140</u>	<u>160</u>	<u>150</u>
T. arterial diaast.	<u>85</u>	<u>80</u>	<u>70</u>	<u>80</u>	<u>85</u>	<u>80</u>
Pulso	<u>82</u>	<u>85</u>	<u>85</u>	<u>78</u>	<u>80</u>	<u>82</u>
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
Método de medida:						
TU 1 <u>Exploración ORL</u>	<u>09/01/81</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	
TU 2 _____	_____		_____		_____	
Progresión tumoral confirmada ___ meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente ___ meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no _____						
Causa de la muerte: _____						

NOTAS

- Ingreso con diagnóstico de " Metástasis ganglionar por Carcinoma epidermoide poco diferenciado de origen desconocido". Se le había practicado vaciamiento cervical derecho. La exploración a su ingreso mostraba la lesión amigdallar.

- En la 8ª semana comienza a notar parestesias en dedos de las manos, que persisten en la 10ª semana.

- En la semana 18 han desaparecido por completo las parestesias. Se había puesto tratamiento con vitaminas B12 - B6 y B1.

- Siete meses después de comenzado el tratamiento no hay signos de recidiva tumoral ni parestesias. (20/11/80)

- 08/05/81,- Un año después de comenzado el tratamiento no hay signos de actividad tumoral local ni a distancia.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 14 Datos 6
 CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento 20 . 05 . 80	Mitad del tratamiento 13 . 06 . 80	Fin tratamiento 08 . 07 . 80	4 semanas tras el fin de tto. 13 . 08 . 80
V.S.G. 1ª hora mm.	22	36	20	40
2ª hora mm.	50	70	46	77
Hemoglobina g.°/o	14,00	12,5	14,71	13,6
Hematíes Mil./mm ³	5,3	4,9	5,3	4,6
Leucocitos Mil./mm ³	10,10	9,00	7,00	6,6
Linfocitos °/o	27,00	16,00	22,00	24,00
Neutrófilos °/o	65,00	70,00	72,00	68,00
Plaquetas Mil./mm ³	400,00	500,00	640,00	205,00
Reticulocitos °/oo	18,0	10,0	8,0	2,0
Protrombina °/o	100,0	100,0	100,0	
Bilirrubina mg.°/o	0,5	0,4	0,4	0,8
Fosf. alcalina UI/l	86,0	45,0	66,0	207,0
T.G.O. UI/l	8,0	10,0	3,8	15,0
T.G.P. UI/l	3,3	4,2	2,3	8,0
Creatinina mg.°/o	0,8	0,8	0,7	1,1
Ac: Úrico mg.°/o	5,9	3,6	3,2	5,7
K mEq./l	5,49	4,53	4,21	4,2
Na mEq./l	165,5	150,0	152,0	138,0
Ca mg.°/o	9,80	9,00	9,5	9,0
Glucosa mg.°/o	85,00	90,00	76,0	60,0
ORINA				
Hb/Hematíes	0	0	0	0
Proteínas	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0

Nombre: J.M.O Sexo: V Edad: 70
E. Civil: C Profesión: Pensionista
Fecha de consulta: 16/05/80

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 55 años ignora causa. Madre fallecida 59 años ignora causa. Hermanos: 6 fallecidos diferentes causas, 2 viven sanos. Esposa v.s 5 hijos v.s.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I.: Sarampión y otras. Bronquitis desde hace 4 años. Reumático desde hace 4 años. Alérgico al cemento (eczema de contacto). Fumador desde los 8-10 años, 20 cigarrillos/día tabaco negro con filtro. Bebedor de 1/4 litro de vino al día.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace unos cinco meses empezó a notar prurito intenso en la garganta que le producía accesos de tos. Siguió tratamiento médico durante un mes sin resultado, por lo que le envía a centro hospitalario de su provincia; presentaba ya disfagia para sólidos y la tos era más frecuente. Ttas diversas exploraciones se le practicó biopsia, tras lo cual lo envían a nosotros para tratamiento radiológico, al negarse el paciente a la intervención quirúrgica. Actualmente continúa con tos seca, astenia y anorexia. Dificultad para la deglución de sólidos y líquidos, disfagia con otalgia izquierda.

EXPLORACION CLINICA

Mal estado de nutrición. Boca en la que faltan la totalidad de las piezas. Faringe con mucosa muy enrojecida. No adenopatías submandibulares ni cervico-supraclaviculares. ORL: Tumorcación ulcero-vegetante, que invade base de lengua, pasa a ambas paredes laterales y se pierde en la boca del esófago. La epiglotis son unos restos vegetantes que llegan a pared posterior de hipofaringe. La lesión invade aritenoides y pliegues ariteno-epiglóticos. INFORME NEUROLOGICO: Neurológicamente normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: broncopatía crónica: No metástasis. Cuello lateral: Signos artrósicos avanzados, cuerpos extraños múltiples de densidad metálica en partes blandas (metralla). Tomografías de laringe: Disminución de la luz laríngea, no se aprecian cuerdas ni bandas, gran formación densa a nivel de laringe. Esófago cervical: paso de contraste a vías aéreas, probablemente por imposibilidad para cierre.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide bien diferenciado

DIAGNOSTICO

Ca. de cara laríngea de epiglotis que afecta a base de lengua y a laringe.
O.M.S.: 161.1 Extensión: T₄NoMo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,50 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 15 Datos 2

MEDIDAS TUMORALES		Fecha :	<u>20/05/80</u>	<u>18/06/80</u>	<u>10/07/80</u>
		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.	
Localización TU 1: <u>Laringe</u>	a-p	<u>60</u> mm	<u>60</u> mm	<u>40</u> mm	
Método de medida: <u>Exploración ORL Tomografías</u>	d-i	<u>30</u> mm	<u>30</u> mm	<u>20</u> mm	
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm	
Método de medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm	

RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación
	<u>26/05/80</u>	<u>04/07/80</u>	<u>CO - 60</u>
Nº de sesiones	<u>7A + 23B</u>		
D _t por sesión	<u>A= 157rads B= 2Gy</u>		
D. tumor total	<u>11Gy + 46Gy = 57Gy</u>		

MEDICACION CONCOMITANTE		Dosis diaria
Nombre y grupo farmacológico		
1 <u>Bisolvon Compositum</u>		<u>15 c.c.</u> (16/06/80 - 28/06/80)
2 <u>Britapen</u>	<u>Ampicilina</u>	<u>4 gr.</u> (18/06/80 - 25/06/80)
3 _____		

TOLERANCIA	
1 = Efectos secundarios	
2 = Efectos secundarios bien tolerados	
3 = Efectos secundarios mal tolerados	<u>1</u>

EVOLUCION DEL TRATAMIENTO	
1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo	
2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada	<u>1</u>
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:	

DOSIS DE MISONIDAZOL	PRE-TRATAMIENTO
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,50</u>	T. arterial sist. <u>120</u>
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,80</u>	T. arterial diast. <u>70</u>
Dosis total administrada en gr./m ² <u>15,28</u>	Pulso <u>72</u>
Dosis total administrada en gr. <u>24,00</u>	

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 15 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION							
Dosis acumulada (en Gy)	SEMANA						
	TU 1	7	17	27	37	47	57
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,0	8,0	12,0	16	20	24
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa	TU 1	3	3	2	2	2	2
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral	TU 2	-	-	-	-	-	-
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)							
0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa		0	1	1	5	5	6
EFFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No 1=ligera 2=moderada 3=intensa 4=total		0	0	0	0	0	0
Neuropatía 0=No periférica 1=en dedos 2=en manos y/o pies 3=más allá de manos y pies 4=imposible valorar		0	0	0	-	-	-
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	-	-	-
Náuseas 0= No 1= ligero		0	0	0	0	0	0
Vómitos 2= moderado 3= intenso		0	0	0	0	0	0
Otros efectos:							
1		-	-	-	-	-	-
2		-	-	-	-	-	-
3		-	-	-	-	-	-
T. arterial sist.		120	120	120	120	120	120
T. arterial diast.		70	70	60	60	60	60
Pulso		78	72	78	75	76	78

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.		<u>115</u>	<u>130</u>	<u>130</u>	<u>130</u>	<u>130</u>
T. arterial diast.		<u>50</u>	<u>50</u>	<u>60</u>	<u>60</u>	<u>70</u>
Pulso		<u>80</u>	<u>84</u>	<u>84</u>	<u>80</u>	<u>80</u>
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS						
Método de medida:	Fecha:	a-p (mm)		d-i (mm)		
TU 1 <u>Exploración ORL.</u>	<u>19/09/80</u>	<u>40</u>		<u>20</u>		
TU 2 _____	_____	_____		_____		
Progresión tumoral confirmada _____ meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente <u>06</u> meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no <u>2</u>						
Causa de la muerte: <u>Progresión tumoral.</u>						

-105- " 265

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 15

Datos 5

NOTAS

- En la semana 18 persistía la tumoración con las mismas características que al final del tratamiento. No había signos de neuropatía.
Falleció a los 6 meses de comenzar el tratamiento.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 15 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento 19.05.80	Mitad del tratamiento 13.06.80	Fin tratamiento 08.07.80	4 semanas tras el fin de tto. 05.08.80
V.S.G. 1ª hora mm.	9	6	18	14
2ª hora mm.	28	18	41	35
Hemoglobina g.°/o	14,00	14,28	12,57	12,85
Hematíes Mill./mm ³	5,1	4,7	4,9	4,7
Leucocitos Mil./mm ³	7,00	5,30	7,20	8,00
Linfocitos °/o	44,0	42,0	18,0	16,0
Neutrófilos °/o	50,0	44	67,0	61
Plaquetas Mil./mm ³	320	300	268,0	320
Reticulocitos °/oo	12,0	3,0	10,0	10,0
Protrombina °/o	100,0	100	54	
Bilirrubina mg.°/o	0,5	0,4	0,7	0,6
Fosf. alcalina UI/l	20,0	17,0	22,0	38,0
T.G.O. UI/l	5,2	10,4	2,3	8,6
T.G.P. UI/l	3,3	3,3	1,4	6,2
Creatinina mg.°/o	0,7	0,7	0,9	0,9
Ac? Urico mg.°/o	5,1	4,6	4,6	4,6
K mEq./l	4,2	5,0	4,98	4,4
Na mEq./l	140,0	147,0	152,0	139
Ca mg.°/o	9,50	8,0		9,0
Glucosa mg.°/o	86,0	82,0	91,0	91
ORINA				
Hb/Hematíes	0	0	0	0
Proteínas	1	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0

-107- 267

Paciente nº 16
Ha nº: 11.808

Nombre: J.G.M. Sexo: H Edad: 51
Civil: C Profesión: S.L.
Fecha de consulta: 23/06/80

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido en guerra. Madre v.s. 82 años. 3 hermanos viven sanos. 3 hijos v.s.
o antecedentes diabéticos, TBC ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. Sarampión y otras. Niega otra patología médico-quirúrgica. Menarquia: 13 años,
día 3/28. G.A.V.: 4.1.3. Menopausia por tratamiento radiológico Diciembre 1978.

ENFERMEDAD ACTUAL

En Diciembre-Febrero de 1978 fue tratada con curieterapia y telecobaltoterapia por carcinoma de cuello uterino. Revisiones posteriores normales hasta la fecha actual en la que acude para revisión de rutina. En los últimos días ha presentado molestias abdominales y aumento del número de defecaciones, con hiporexia. Desde hace 2 meses presenta leucorrea en "agua de lavar carne". En estos momentos no presenta dolor ni otra sintomatología. Ritmos miccional e intestinal normales.

EXPLORACION CLINICA

Buen aspecto general. Abdomen normal. No adenopatías inguinales.

Exploración ginecológica: Cleisis distendida y ensangrentada, con aspecto infiltrante. Por tacto vaginal, a unos 4-5 cm. de introito mamelones múltiples con consistencia tumoral. Por tacto rectal gran tumoración central dura, que infiltra totalmente y hasta pelvis el parametrio derecho dejando más libre el izquierdo. INFORME NEUROLOGICO: Neurologicamente normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Urografía i.v.: doble sistema pielocalicial bilateralmente, con buena función renal. Ecografía: útero aumentado de volumen, de contenido mixto, que comprime pared vesical en lado derecho afectando al parametrio de ese lado; no parece existir infiltración vesical.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Adenocarcinoma papilar de cervix (recidiva)

DIAGNOSTICO

Recidiva de un ca. de cuello uterino tratado con Radio y Telecobaltoterapia.

O.M.S. 180.9 Extensión rT₃Nx Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misomidazol, 0,50 gr/m² y día

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 16 Datos 1

Paciente Sexo (1=V 2=R) Fecha nacimiento N°paciente

J.G.M. 2 01/01/29 11.808/381

Sup. corporal 1,66 m² Talla 158 cm Peso 65,5 Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cervix uterino (Recidiva)</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>06/11/78</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>4</u>	<u>1</u> 4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>Adenocarcinoma papilar.</u>
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>X</u> M <u>0</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí <u> </u>	Enfermedad vascular periférica	1=sí <u> </u>
Malnutrición	1=sí <u> </u>	Diabetes	1=latente 2=manifiesta <u> </u>
Anemia Tipo: <u> </u>			
Medicación previa: <u> </u>			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES	1-previa 2-presente durante el tratamiento
1	<u> </u>
2	<u> </u>
3	<u> </u>

ESTUDIOS ESPECIALES
Rx. tórax <u> </u>
Urografía I.V. <u> </u>

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 16

Datos 2

Fecha :		<u>28/06/80</u>	<u>21/07/80</u>	<u>08/08/80</u>
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Cuello uteri</u> no.	a-p	<u>100</u> mm	<u>90</u> mm	<u>50</u> mm
Método de medida: <u>Ecografía</u>	d-i	<u>60</u> mm	<u>50</u> mm	<u>20</u> mm
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	<u>30/06/80</u>	<u>08/08/80</u>	<u>Co - 60</u>	
Nº de sesiones	<u>25A + 5B</u>			
D _t por sesión	<u>A= 145rads B= 200rads</u>			
D. tumor total	<u>3625 + 1000 = 46,2 Gy</u>			
MEDICACION CONCOMITANTE				
	Nombre y grupo farmacológico		Dosis diaria	
1	_____		_____	
2	_____		_____	
3	_____		_____	
TOLERANCIA				
	1 - No efectos secundarios			
	2 - Efectos secundarios bien tolerados			
	3 - Efectos secundarios mal tolerados <u>1</u>			
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
	1 - Misonidazol + Radioterapia según el protocolo			
	2 - Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>1</u>			
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,50</u>			T. arterial sist. <u>100</u>	
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,80</u>			T. arterial diast. <u>60</u>	
Dosis total administrada en gr./m ² <u>14,46</u>			Pulso <u>60</u>	
Dosis total administrada en gr. <u>24,00</u>				

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 16 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)							
IRRADIACION	SEMANA	1	2	3	4	5	6
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	7	14	21	29	36	46
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,0	8,0	12,0	16,0	20,0	24,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO 1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL 1 = Remisión completa TU 1 2 = Remisión parcial 3 = Sin variación 4 = Incremento tumoral TU 2		1	1	1	2	2	2
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa		0	0	0	1	5	5
EFECTOS SECUNDARIOS Caída de pelo 0=No 1=ligera 2=moderada 3=intensa 4=total		0	0	0	0	0	0
Neuropatía 0=No periférica 1=en dedos 2=en manos y/o pies 3=más allá de manos y pies 4=imposible valorar		0	0	0	0	0	0
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No 1= ligero		0	0	0	0	0	0
Vómitos 2= moderado 3= intenso		0	0	0	0	0	0
Otros efectos:							
1 _____		—	—	—	—	—	—
2 _____		—	—	—	—	—	—
3 _____		—	—	—	—	—	—
T. arterial sist.		100	100	90	110	100	100
T. arterial diast.		60	70	50	70	50	60
Pulso		82	82	78	78	72	72

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 16

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				2	2	2
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación-seca						
3= Dermatitis húmeda leve	5	5	5	5	0	0
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	0	0	0	0	0	0
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	0	0	0	0	0	0
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	110	100	110	130	120	125
T. arterial diast.	60	60	65	55	50	60
Pulso	66	66	68	78	80	82
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
Método de medida:						
TU 1 <u>Exploración ginecológica.</u>	<u>09/02/81</u>		<u>50</u>		<u>20</u>	
TU 2 _____	_____		_____		_____	
Progresión tumoral confirmada _____ meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente -- meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no _____						
Causa de la muerte: _____						

-112- 272

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 16

Datos 5

NOTAS

La exploración realizada el 09/02/81, seis meses después de terminado el tratamiento, es superponible a la de entonces. No hay signos clínicos de actividad tumoral y los hallazgos exploratorios pueden corresponder tanto a persistencia tumoral como a, por ejemplo, fibrosis post-radiación.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 16 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento 24 . 06 . 80	Mitad del tratamiento 21 . 07 . 80	Fin tratamiento 08 . 08 . 80	4 semanas tras el fin de tto. 30 . 09 . 80
V.S.G. 1ª hora mm.	25	40	59	76
2ª hora mm.	58	73	90	115
Hemoglobina g.°/o	11,6	11,38	11,53	11,2
Hematies Mill./mm ³	4,7	4,4	4,3	4,2
Leucocitos Mil./mm ³	4,69	5,50	5,50	5,00
Linfocitos °/o	22,0	10,0	11,0	30,0
Neutrófilos °/o	74,0	86,0	85	68,0
Plaquetas Mil./mm ³	320,0	340	366,0	290,00
Reticulocitos °/oo	10,0	7,0	20,0	4,0
Protrombina °/o	110,0	100,0	100,0	100,0
Bilirrubina mg.°/o	0,4	0,5	0,4	0,4
Fosf. alcalina UI/l	31,0	30,0	40,0	30,0
T.G.O. UI/l	7,0	5,7	7,1	9,0
T.G.P. UI/l	3,3	3,3	6,6	3,6
Creatinina mg.°/o	0,7	0,7	0,8	
Ac ⁺ Urico mg.°/o	3,5	3,1	3,3	4,4
K mEq./l	3,9	3,7	4,0	3,90
Na mEq./l	144	147	139	140
Ca mg.°/o	9,20	9,8	8,90	8,90
Glucosa mg.°/o	83,0	96	92,0	90,0
ORINA				
Hb/Hematies	0	0	1	0
Proteinas	0	0	1	0
Glucosa	0	0	0	0

Paciente no 17
Ha no: 11.997

Nombre: M.J.M. Sexo: V Edad: 42
E. Civil: C Profesión: Campesino
Fecha de consulta: 01/07/80

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 67 años, uremia. Madre vive sana 64 años. 3 hermanos v.s. 4 hijos v.s.
No antecedentes diabéticos, TBC ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. no recuerda. Hepatitis hace 4 años. Niega otra patología médico-quirúrgica.
Fumador desde los 12 años, 30 cigarrillos/día tabaco negro con filtro. Bebedor 3/4 de litro de vino al día y alguna copa de licor.

ENFERMEDAD ACTUAL

En Julio-Agosto 79 fue tratado por nosotros con Telecobaltoterapia por ca. de laringe.
En la revisión actual se aprecia clara recidiva de la tumoración. Presenta afonía al igual que en revisiones anteriores; no astenia, no disnea, no disfagia, mantiene el peso. Rechaza la intervención quirúrgica.

EXPLORACION CLINICA

En región cervical izquierda superior se palpa gran empastamiento con aspecto de infiltración a nivel de región superior de esternocleido-mastoideo. No se palpan adenopatías supraclaviculares ni axilares. Abdomen empastado, se percute mate 2-3 traveses por debajo de reborde costal derecho. ORL: Epiglotis sujeta a tejidos vecinos. En comisura anterior, las dos cuerdas lesionadas, más la izquierdá. Invade base de epiglotis y produce eventración en lado derecho.
INFORME NEUROLOGICO: Neurológicamente normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no se aprecian imágenes metastásicas. Cuello lateral: formación que ocluye la lu laringea. Tomografías de laringe: senos piriformes libres, ocupación de banda derecha. Esófago cervical: paso de papilla a vías aéreas por mecanismo imperfecto de cierre. Gammagrafía hepática: normal.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado.

DIAGNOSTICO

Recidiva de un ca. de cara laringea de epiglotis irradiado.
O.M.S.: 161.8 Extensión: T₃ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,50 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL		Paciente nº 17	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>M.J.M</u>	<u>1</u>	<u>- / - / 38</u>	<u>11997/181</u>
Sup. corporal	<u>1,70</u> m ²	Talla <u>169</u> cm	Peso <u>61,5</u> Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cara laríngea de epiglotis (recidiva)</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>10/07/80</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>2</u>	4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>2</u>
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>0</u> M <u>0</u>	<u>Carcinoma Epidermoide</u>
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>2</u>	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>2</u>
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí —	Enfermedad vascular periférica	1=sí —
Malnutrición	1=sí —	Diabetes	1=latente 2=manifiesta —
Anemia Tipo: _____			
Medicación previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES		1=previa 2=presente durante el tratamiento
1	<u>Hepatitis virica hace 4 años.</u>	<u>1</u>
2	_____	—
3	_____	—

ESTUDIOS ESPECIALES
<u>Rx. tórax</u>
<u>Tránsito esofágico</u>

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 17 Datos 2

MEDIDAS TUMORALES		Fecha :	<u>10/07/80</u>	<u>06/08/80</u>	<u>22/08/80</u>
			Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Laringe</u>	a-p		<u>30</u> mm	<u>20</u> mm	<u>00</u> mm
Método de medida: <u>Laringoscopia</u> <u>Tomografía</u>	d-i		<u>20</u> mm	<u>10</u> mm	<u>00</u> mm
Localización TU 2: _____	a-p		_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____	d-i		_____ mm	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación
	<u>14/07/80</u>	<u>22/08/80</u>	<u>CO - 60</u>
Nº de sesiones	<u>5A + 25B</u>		
D _c por sesión	<u>1Gy</u>	<u>2Gy</u>	
D. tumor total	<u>5Gy + 50Gy = 55Gy</u>		

MEDICACION CONCOMITANTE	
Nombre y grupo farmacológico	Dosis diaria
1 _____	_____
2 _____	_____
3 _____	_____

TOLERANCIA

1 = No efectos secundarios
 2 = Efectos secundarios bien tolerados
 3 = Efectos secundarios mal tolerados 1

EVOLUCION DEL TRATAMIENTO 1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo
 2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada 1
 En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:

DOSIS DE MISONIDAZOL	PRE-TRATAMIENTO
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,50</u>	T. arterial sist. <u>120</u>
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,80</u>	T. arterial diast. <u>80</u>
Dosis total administrada en gr./m ² <u>14,12</u>	Pulso <u>82</u>
Dosis total administrada en gr. <u>24,00</u>	

GRUPO EXPERIMENTAL		Paciente nº 17						Datos 3					
CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)													
IRRADIACION		SEMANA		1	2	3	4	5	6				
Dosis acumulada (en Gy)		TU 1		5	15	25	35	45	55				
		TU 2											
MISONIDAZOL				4.0	8.0	12.0	16.0	20.0	24.0				
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO				1	1	1	1	1	1				
1 = sí 2 = no													
RESPUESTA TUMORAL				3	3	2	2	2	1				
1 = Remisión completa		TU 1											
2 = Remisión parcial													
3 = Sin variación		TU 2											
4 = Incremento tumoral													
REACCION CUTANEA (zona irradiada)				0	0	1	1	1	5				
0 = Ninguna													
1 = Eritema													
2 = Descamación seca													
3 = Dermatitis húmeda leve													
4 = Dermatitis húmeda extensa													
5 = Pigmentación ligera													
6 = Pigmentación intensa													
EFECTOS SECUNDARIOS				0	0	0	0	0	0				
Caída de pelo 0=No													
1=ligera 2=moderada													
3=intensa 4=total													
Neuropatía 0=No				0	0	0	0	0	0				
periférica 1=en dedos													
2=en manos y/o pies													
3=más allá de manos													
y pies													
4=imposible valorar													
Eritema (en piel no tratada)				0	0	0	0	0	0				
Prurito (en piel no tratada)				0	0	0	0	0	0				
Músculos 0= No				0	0	0	0	0	0				
1= ligero				0	0	0	0	0	0				
Vómitos 2= moderado				0	0	0	0	0	0				
Otros efectos: 3= intenso													
1													
2													
3													
T. arterial sist.				120	105	110	110	105	105				
T. arterial diast.				80	50	65	60	60	60				
Pulso				75	65	75	75	65	65				

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL 1= Remisión completa TU 1 2= Remisión parcial 3= Sin variación 4= Incremento tumoral TU 2				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0= Ninguna 1= Eritema 2= Descamación seca 3= Dermatitis húmeda leve 4= Dermatitis húmeda extensa 5= Pigmentación ligera 6= Pigmentación intensa	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>0</u>
CAIDA DE PELO 0= No 1= Ligera 2= Moderada 3= Intensa 4= Total	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
NEUROPATIA PERIFERICA 0= No 1= en dedos 2= en manos y/o pies 3= más allá de manos y pies 4= Imposible valorar	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
T. arterial sist.	<u>115</u>	<u>105</u>	<u>120</u>	<u>120</u>		
T. arterial diast.	<u>80</u>	<u>50</u>	<u>80</u>	<u>80</u>		
Pulso	<u>80</u>	<u>65</u>	<u>80</u>	<u>80</u>		
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida: TU 1 <u>Laringoscopia Tomografía</u> TU 2 _____	Fecha: <u>29/04/81</u>	a-p (mm) <u>0</u>		d-i (mm) <u>0</u>		
Progresión tumoral confirmada <u> </u> meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						
Muerte del paciente <u> </u> meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no <u> </u>						
Causa de la muerte: _____						

-119- 279

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 17

Datos 5

NOTAS

29/04/81,- En laringe persisten zonas edematosas, pero no se aprecian lesiones oncológicas (9 meses después de iniciado el tratamiento).

04/08/81,- Trece meses después de iniciado el tratamiento presenta lesiones sospechosas. Biopsia: Displasia epitelial moderada.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 17 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

	Pre-tratamiento	Mitad del tratamiento	Fin tratamiento	4 semanas tras el fin de tto.
Fecha	08.07.80	06.08.80	21.08.80	24.09.80
V.S.G. 1ª hora mm.	2	9	18	5
2ª hora mm.	15	22	37	15
Hemoglobina g.º/o	14,46	12,92	14,6	14,15
Hematies Mil./mm ³	4,8	4,4	4,7	4,6
Leucocitos Mil./mm ³	6,20	3,70	6,20	3,70
Linfocitos º/o	36,0	29,00	28,00	18,00
Neutrófilos º/o	56	66,00	62,00	76,00
Plaquetas Mil./mm ³	220,0	178,00		170,00
Reticulocitos º/oo	12,5	18,0	10,0	10,0
Protrombina º/o	107,0	100,0	100,0	109,0
Bilirrubina mg.º/o	0,7	0,6		0,7
Fosf. alcalina UI/l	25,0	20,0	127,0	31,0
T.G.O. UI/l	5,2	5,7	9,0	5,7
T.G.P. UI/l	2,3	4,3	8,0	2,3
Creatinina mg.º/o	1,0	0,7	0,7	0,9
Ac: Urico mg.º/o	4,3	5,0	6,0	4,3
K mEq./l	3,96	4,6	4,4	4,40
Na mEq./l	154,0	143	139,0	150,0
Ca mg.º/o	10,6	9,0	8,6	11,00
Glucosa mg.º/o	90,0	84,0	81,0	90,0
ORINA				
Hb/Hematies	0	0	0	0
Proteinas 0=Negativo	0	0	0	0
1=Indicis				
2= + +				
Glucosa 3= + + +	0	0	0	0

Paciente no 18
Ha no: 12.308

Nombre: B.P.T. Sexo: V Edad: 55
Civil: C Profesión: Labrador
Fecha de consulta: 08/08/80

PRECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido 60 años ca. cutáneo de nariz. Madre fallecida 60 años neumonía. 1 hermano vivo sano. 6 hijos v.s

PRECEDENTES PERSONALES

E.P.I. no recuerda. Laparotomía media por hemorragia digestiva hace 7 años. Accidente lateral con traumatismo del 2º dedo de la mano izquierda. ALERGICO a la penicilina. Fumador de 30 cigarrillos/día tabaco negro desde los 18 años. Bebedor de 1 a 1,5 litros de vino/día y de dos a cuatro copas de licor al día desde los 18-20 años.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace aproximadamente 1 año le apareció "un bulto" en región cervical izquierda, por detrás pabellón auricular que crecía lentamente pero sin producirle molestias por lo que lo dejó evolucionar sin consultar. 6 ó 7 meses más tarde le aparecieron nuevas tumoraciones en región cervical izquierda, por lo que consultó con su médico de cabecera, siguiendo tratamiento médico. Hace 3 meses empieza a notar rinorrea y dolor punzante en región retroauricular por lo que consulta centro hospitalario de su provincia donde, tras practicarle biopsia, nos lo envían para tratamiento radiológico.

Actualmente persiste el dolor, dificultad respiratoria nasal, no trastornos auditivos, no estenia ni anorexia, no disnea.

EXAMEN CLINICO

Hábito asténico. Fotorreacción positiva. En región cervical izquierda. Masa compacta de consistencia media formada por múltiples adenopatías, unas fijas y otras no, y que ocupa todo el lateral izquierdo de cuello. Dolor a la palpación. Cadena cervical derecha negativa. Ptosis palpebral izquierda con estrabismo divergente. Permeabilidad nasal conservada pero con esfuerzo. No adenopatías axilares. Abdomen empastado, se percute mate 3-4 traveses de dedo en hipocondrio derecho. R.R.: Tumoración que ocupa lado izquierdo de carum, sangrante. INFORME NEUROLOGICO: Horner izquierdo. Resto de pares craneales normales. Romberg + (solo con ojos cerrados).

EXAMEN ANALITICO

Dentro de la normalidad

EXAMEN RADIOLOGICO

Tórax: No imágenes metastásicas. Cráneo lateral: Normal, pero parece existir ocupación de seno esfenoidal en su porción posterior. Senos paranasales: Tumoración que ocupa la base izquierda invadiendo la fosa nasal del mismo lado y pasando la línea media. Tomografía de cavum: Tumoración visible en los cortes izquierdos que destruye aparentemente la base de cráneo ocupando la porción superior del seno esfenoidal. Gammagrafía hepática: Ligera hepatomegalia con desestructuración fusa.

EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma indiferenciado

DIAGNOSTICO

Ca. de Carum con metástasis cervicales.
O.H.S. 147.8 Extensión: T₄ N₃ M₀

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol 0,50 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL		Paciente nº 18		Datos 1	
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente		
B.P.T	<u>1</u>	<u>01/09/25</u>	<u>12.308/189</u>		
Sup. corporal	<u>1,48</u> m ²	Talla <u>159</u> cm	Peso <u>49,5</u> Kg		

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cavum nasofaringeo con metástasis cervicales izdas. (adenopatías).</u>	
INTERVENCIÓN Fecha: <u>03/07/80</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>2</u>	4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>3</u>
CLASIFICACION T <u>4</u> N <u>3</u> M <u>0</u>	Carcinoma indiferenciado
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>3</u>	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho <u>2</u>
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1=sí <u>—</u>
Malnutrición	1=sí <u>—</u>	Diabetes	1=latente 2=manifiesta <u>—</u>
Anemia Tipo: _____			
Medicación previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES	
	1-previa 2-presente durante el tratamiento
1	_____
2	_____
3	_____

ESTUDIOS ESPECIALES
Rx. tórax _____
Gammagrafia hepática _____

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente n° 18 Datos 2

Fecha :		<u>12/08/80</u>	<u>08/09/80</u>	<u>26/09/80</u>
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Cavum nasofaringeo</u>	a-p	<u>40</u> mm	<u>30</u> mm	<u>00</u> mm
Método de medida: <u>Rinoscopia y radiografías.</u>	d-i	<u>30</u> mm	<u>20</u> mm	<u>00</u> mm
Localización TU 2: <u>Región cervical izda.</u>	a-p	<u>100</u> mm	<u>40</u> mm	<u>00</u> mm
Método de medida: <u>Directa</u>	d-i	<u>60</u> mm	<u>30</u> mm	<u>00</u> mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	<u>19/08/80</u>	<u>26/09/80</u>	<u>C0 - 60</u>	
N° de sesiones	<u>TU 1:25A + 5B</u>		<u>TU 2:30</u>	
D _t por sesión	<u>TU 1:A= 2,0Gy B= 1,4Gy</u>		<u>TU 2:1,45Gy</u>	
D. tumor total	<u>TU 1:50Gy + 70Gy = 57Gy</u>		<u>TU 2:43,5Gy</u>	
MEDICACION CONCOMITANTE				
Nombre y grupo farmacológico		Dosis diaria		
<u>1</u>	<u>Alercur (clorhidrato de clemizol)</u>	<u>40 mg.</u> <u>(12/09/80 - 19/09/80)</u>		
<u>2</u>				
<u>3</u>				
TOLEFRANCIA				
	1 = No efectos secundarios			
	2 = Efectos secundarios bien tolerados			
	3 = Efectos secundarios mal tolerados			
	<u>2</u>			
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO				
	1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo			
	2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>1</u>			
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada:				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ²	<u>0,50</u>	T. arterial sist.	<u>130</u>	
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr.	<u>0,70</u>	T. arterial diast.	<u>80</u>	
Dosis total administrada en gr./m ²	<u>14,18</u>	Pulso	<u>88</u>	
Dosis total administrada en gr.	<u>21,00</u>			

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 18 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION							
Dosis acumulada (en Gy)	SEMANA						
	TU 1	10	20	30	40	50	57
	TU 2	7	14	22	29	36	43
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		3,5	7,0	10,5	14,0	17,5	21,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO							
1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa	TU 1	3	2	2	2	2	1
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral	TU 2	3	2	2	2	2	1
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)							
0 = Ninguna							
1 = Eritema							
2 = Descamación seca							
3 = Dermatitis húmeda leve		0	0	1	1	6	6
4 = Dermatitis húmeda extensa							
5 = Pigmentación ligera							
6 = Pigmentación intensa							
EFFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No							
1=ligera 2=moderada		0	0	0	0	0	0
3=intensa 4=total							
Neuropatía 0=No							
periférica 1=en dedos							
2=en manos y/o pies		0	0	0	0	2	2
3=más allá de manos y pies							
4=Imposible valorar							
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	3	3	0
Náuseas		0	0	0	0	0	0
0= No							
1= ligero							
Vómitos		0	0	0	0	0	0
1= moderado							
2= intenso							
Otros efectos:							
3= intenso							
1 _____		—	—	—	—	—	—
2 _____		—	—	—	—	—	—
3 _____		—	—	—	—	—	—
T. arterial sist.		140	130	160	160	160	130
T. arterial diast.		90	90	80	80	80	80
Pulso		94	94	82	82	88	82

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 18

Datos 4

SEGUIMIENTO

Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
REACCION CUTANEA (zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	<u>130</u>	<u>110</u>	<u>110</u>			<u>130</u>
T. arterial diast.	<u>80</u>	<u>60</u>	<u>60</u>			<u>80</u>
Pulso	<u>80</u>	<u>82</u>	<u>80</u>			<u>88</u>
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
Método de medida:						
TU 1 Exploración ORL y Radiológica.	<u>08/01/81</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	
TU 2 Exploración directa.	<u>08/01/81</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	

Progresión tumoral confirmada --- meses después del comienzo del tratamiento

Tratamiento tras la progresión tumoral: _____

Muerte del paciente --- meses después del comienzo del tratamiento.

Autopsia 1 = sí 2 = no _____

Causa de la muerte: _____

NOTAS

08/01/81,- No existen signos de persistencia ni recidiva tumoral, ni evidencia de metástasis a distancia. (5 meses después de iniciado el tratamiento).

15/07/81,- No hay signos de recidiva ni metástasis a distancia (11 meses desde el comienzo del tratamiento).

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 18

Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento	Mitad del tratamiento	Fin tratamiento	4 semanas tras el fin de tto.
	12 08 80	05 09 80	29 09 80	15 10 80
V.S.G. 1ª hora mm.	44	68	40	37
2ª hora mm.	74	98	69	68
Hemoglobina g.°/o	14,92	16,61	14,0	14,6
Hematies Mill./mm ³	4,6	5,3	5,2	4,9
Leucocitos Mil./mm ³	6,7	9,0	6,7	13,8
Linfocitos °/o	32,0	23,0	20,0	11,0
Neutrófilos °/o	59,0	73,0	69,0	81,0
Plaquetas Mil./mm ³		344,0	252,0	304,0
Reticulocitos °/oo	10,0	8,2	3,0	11,2
Protrombina °/o		100,0	100,0	109,0
Bilirrubina mg.°/o	1,7	0,5	0,7	0,6
Fosf. alcalina UI/l	13,0	33,0	20,0	20,0
T.G.O. UI/l	9,5	7,6	6,6	12,5
T.G.P. UI/l	5,7	2,8	3,3	7,3
Creatinina mg.°/o	1,1	0,7	1,0	0,8
Ac? Urico mg.°/o	3,7	3,6	4,7	4,1
K mEq./l	4,2	4,2	4,2	4,98
Na mEq./l	139,0	143,0	139,1	147,0
Ca mg.°/o	9,05	10,0	9,0	9,5
Glucosa mg.°/o	70,2	82,0	77,0	76,0
ORINA				
Hb/Hematies	0	0	0	0
Proteinas	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0

Nombre: L.U.H Sexo: H Edad: 39
E. Civil: C Profesión: S.L.
Fecha de Consulta: 20/08/80

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre vive 76 años artrosis. Madre vive sana 70 años. 5 hermanos v.s. 4 hijos v.s.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. sin secuelas. Amigdalectomizada a los 27 años. Fiebre de Malta hace 5 años.
Menarquia: 17 años, tipo 4-5/28-30, a veces irregular. G.A.V.: 4.0.4. Última regla: 23/07/80.
No fuma. No bebe alcohol habitualmente.

ENFERMEDAD ACTUAL

En Marzo de 1980 se notó en región cervical izquierda una tumoración del tamaño de un garbanzo, dolorosa al principio. Permaneció estacionaria hasta julio 89, en que empezó a crecer de nuevo con reaparición del dolor. Desde hace 1 año presenta acúfenos ocasionalmente en oído izquierdo y pérdida de audición progresiva. Respiración nasal dificultosa, teniendo que respirar con la boca abierta, cefaleas frecuentes. Vista en centro hospitalario de su provincia, tras una serie de exploraciones se le interviene quirúrgicamente el 04/07/80 y tras el análisis histológico de la pieza y biopsia de amígdala la envían a nosotros para tratamiento radiológico.

Actualmente refiere buen estado general, con tiraje en la zona cervical izquierda operada, disfagia, hipoacusia izquierda y acúfenos.

EXPLORACION CLINICA

Cicatriz queloidé de vaciamiento cervical izquierdo. En región cervical izquierda a nivel superior se palpan una serie de nódulos de consistencia media que forman un conglomerado que empasta dicha zona. No adenopatías cervicales derechas. Fosas supraclaviculares libres, así como regiones axilares. Respiración nasal normal por ambas coanas. Oroscofia simple: Amígdala izquierda edematosa, enrojecida, no ulcerada, con abombamiento que llega a línea media y que parece proceder de región superior. ORL: Tumoración en pared posterior de orofaringe que abomba el pilar posterior de la amígdala izquierda. La tumoración no está ulcerada y ocupa casi toda la rinofaringe. INFORME NEUROLOGICO: Exploración neurológica normal.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Cráneo lateral: normal. Senos paranasales: discreta opacificación del izquierdo. Hirtz: masa a nivel de paladar blando y borra sus estructuras en lado izquierdo.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma transicional (Linfoepitelioma)

DIAGNOSTICO

Ca de amígdala izquierda con metástasis operadas en cadena cervical izquierda.
O.M.S.: 146.0 Extensión: T₃ N₂ Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia. Misonidazol, 0,50 gr/m² y día.

GRUPO EXPERIMENTAL		Paciente nº 19	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
L.U.M	2	28/08/41	12.314/195
Sup. corporal	1,63 m ²	Talla 153 cm	Peso 67,0 Kg

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Amigdalas izquierda</u>	
INTERVENCION Fecha: <u>30/07/80</u>	ANATOMIA 1=muy diferenciado
Tipo: 1=sin intervención	PATOLOGICA 2=moderadamente diferenciado
2=biopsia	3=indiferenciado
3=extirpación parcial <u>2</u>	4=no consta A.P.
4=extirpación total	<u>Linfoepitelioma</u>
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>2</u> M <u>0</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES	

FACTORES PREDISPONENTES A NEUROPATIA PERIFERICA			
Bebedor de alcohol	1=poco 2=moderado 3=mucho	Fumador	1=poco 2=moderado 3=mucho
Otras causas (especificar en pág. 5)	1=sí <u>—</u>	Enfermedad vascular periférica	1=sí <u>—</u>
Malnutrición	1=sí <u>—</u>	Diabetes	1=latente 2=manifiesta <u>—</u>
Anemia Tipo: _____			
Medicación previa: _____			

ENFERMEDADES PREVIAS Y CONCOMITANTES	
	1=previa 2=presente durante el tratamiento
1	_____
2	_____
3	_____

ESTUDIOS ESPECIALES
<u>Estudio radiológico de tórax</u>
<u>Cráneo, rinofaringe</u>

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 19 Datos 2

Fecha :		21/08/80	23/09/80	09/10/80
MEDIDAS TUMORALES		Pre-tratamiento	Mitad tto.	Fin del tto.
Localización TU 1: <u>Amígdala izda</u>	a-p	50 mm	30 mm	10 mm
Método de medida: <u>Rinoscopia-Oroscopia</u>	d-i	50 mm	20 mm	5 mm
Localización TU 2: _____	a-p	_____ mm	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____	d-i	_____ mm	_____ mm	_____ mm
RADIOTERAPIA	Fecha comienzo	Fecha final	Tipo de radiación	
	01/09/80	15/10/80	Co - 60	
Nº de sesiones	30			
D _c por sesión	185 rads			
D. tumor total	55,5 Gy			
MEDICACION CONCOMITANTE				
	Nombre y grupo farmacológico		Dosis diaria	
1	_____		_____	
2	_____		_____	
3	_____		_____	
TOLERANCIA	1 = No efectos secundarios			
	2 = Efectos secundarios bien tolerados			
	3 = Efectos secundarios mal tolerados		2	
EVOLUCION DEL TRATAMIENTO 1 = Misonidazol + Radioterapia según el protocolo 2 = Desviación del protocolo y/o terminación anticipada <u>1</u>				
En su caso, causas de la desviación o terminación anticipada: La Radioterapia continuó hasta 6.100 rads por persistencia tumoral.				
DOSIS DE MISONIDAZOL			PRE-TRATAMIENTO	
Dosis diaria calculada de misonidazol en gr./m ² <u>0,50</u>			T. arterial sist.	<u>115</u>
Dosis diaria de misonidazol administrada en gr. <u>0,80</u>			T. arterial diast.	<u>60</u>
Dosis total administrada en gr./m ² <u>14,72</u>			Pulso	<u>74</u>
Dosis total administrada en gr. <u>24,0</u>				

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 19 Datos 3

CONTROLES CLINICOS (semanas 1 a 6)		1	2	3	4	5	6
IRRADIACION							
Dosis acumulada (en Gy)	TU 1	9	18	28	37	46	55
	TU 2						
MISONIDAZOL							
Dosis acumulada en gr.		4,0	8,0	12,0	16,0	20,0	24,0
RADIOTERAPIA + MISONIDAZOL DE ACUERDO AL PROTOCOLO 1 = sí 2 = no		1	1	1	1	1	1
RESPUESTA TUMORAL							
1 = Remisión completa	TU 1	2	2	2	2	2	2
2 = Remisión parcial							
3 = Sin variación							
4 = Incremento tumoral	TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa		0	0	1	1	1	1
EFFECTOS SECUNDARIOS							
Caída de pelo 0=No 1=ligera 2=moderada 3=intensa 4=total		0	0	0	0	0	0
Neuropatía 0=No periférica 1=en dedos 2=en manos y/o pies 3=más allá de manos y pies 4=imposible valorar		0	0	0	0	0	0
Eritema (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Prurito (en piel no tratada)		0	0	0	0	0	0
Náuseas 0= No 1= ligero		0	0	0	0	0	0
Vómitos 2= moderado 3= intenso		0	0	0	0	0	0
Otros efectos:							
1							
2							
3							
T. arterial sist.		160	110	110	100	110	100
T. arterial diast.		70	60	70	60	60	70
Pulso		82	82	78	82	82	82

GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente nº 19

Datos 4

SEGUIMIENTO						
Nº de semana desde el comienzo de la irradiación	7	8	9	10	14	18
EVOLUCION TUMORAL						
1= Remisión completa TU 1				<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
2= Remisión parcial						
3= Sin variación						
4= Incremento tumoral TU 2						
REACCION CUTANEA (Zona irradiada)						
0= Ninguna						
1= Eritema						
2= Descamación seca						
3= Dermatitis húmeda leve	<u>2</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
4= Dermatitis húmeda extensa						
5= Pigmentación ligera						
6= Pigmentación intensa						
CAIDA DE PELO						
0= No						
1= Ligera						
2= Moderada	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
3= Intensa						
4= Total						
NEUROPATIA PERIFERICA						
0= No						
1= en dedos						
2= en manos y/o pies						
3= más allá de manos y pies	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
4= Imposible valorar						
T. arterial sist.	<u>120</u>		<u>110</u>	<u>110</u>	<u>120</u>	<u>120</u>
T. arterial diast.	<u>70</u>		<u>60</u>	<u>60</u>	<u>70</u>	<u>60</u>
Pulso	<u>82</u>		<u>78</u>	<u>82</u>	<u>80</u>	<u>78</u>
EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:		a-p (mm)		d-i (mm)	
Método de medida:						
TU 1 <u>Exploración ORL.</u>	<u>15/01/81</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	
TU 2 _____	_____		_____		_____	
Progresión tumoral confirmada ___ meses después del comienzo del tratamiento						
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____						

Muerte del paciente ___ meses después del comienzo del tratamiento.						
Autopsia 1 = sí 2 = no _____						
Causa de la muerte: _____						

NOTAS

15/01/80,- 4 meses después de iniciado el tratamiento, no hay signos de persistencia ni recidiva tumoral. Existe una pequeña lesión de aspecto necrótico detrás del último molar inferior izquierdo.

Se pone tratamiento con epitelizantes.

31/03/80,- No hay signos de persistencia tumoral ni recidiva. Adenopatías en fosa supraclavicular izquierda sospechosas de ser infiltrativas.

21/04/81,- La adenopatías han aumentado de tamaño y número, de aspecto francamente infiltrado. Por motivos familiares no ha podido comenzar antes el tratamiento. Hoy comienza tratamiento con Telecobaltoterapia sobre fosa supraclavicular izquierda.

26/05/81,- Finaliza el tratamiento, dosis tumor= 54 Gy. Han desaparecido por completo las adenopatías.

La exploración de orofaringe es absolutamente normal. No hay evidencia de metástasis a distancia (8 meses después de iniciar el tratamiento del tumor primitivo).

03/12/81,- 15 meses después de finalizar el tratamiento del tumor primitivo, no hay recidiva local ni signos de metástasis a distancia. No adenopatías.

GRUPO EXPERIMENTAL Paciente nº 19 Datos 6

CONTROLES ANALITICOS

Fecha	Pre-tratamiento 21. 08. 80	Mitad del tratamiento 19. 08. 80	Fin tratamiento 08. 10. 80	4 semanas tras el fin de tto. 11. 11. 80
V.S.G. 1ª hora mm.	25	48	62	27
2ª hora mm.	45	86	96	60
Hemoglobina g.°/o	15,0	11,69	12,50	14,33
Hematies Mill./mm ³	4,7	4,4	4,3	4,7
Leucocitos Mil./mm ³	5,50	5,80	7,60	6,0
Linfocitos °/o	32,0	34,0	22,0	23,0
Neutrófilos °/o	64,0	63,0	71,0	66,0
Plaquetas Mil./mm ³	280,0	432,0	510,0	400,0
Reticulocitos °/oo	2,0	7,5	4,0	10,0
Protrombina °/o	75,0		100,0	
Bilirrubina mg.°/o	0,4	0,5	0,5	0,5
Fosf. alcalina UI/l	105,0	26,0	21,0	22,0
T.G.O. UI/l	9,0	6,0	13,6	9,2
T.G.P. UI/l	9,0	5,2	24,4	9,9
Creatinina mg.°/o	0,8	1,2	0,7	0,8
Ac? Urico mg.°/o	4,8	4,4	3,6	6,0
K mEq./l	4,0	4,0	4,20	4,21
Na mEq./l	140,0	139,6	143,0	147,0
Ca mg.°/o	7,87	9,06	10,3	9,0
Glucosa mg.°/o	75,0	89,0	102,0	104,0
ORINA				
Hb/Hematies	0	0	0	0
Proteinas	0	0	0	0
Glucosa	0	0	0	0

0=Negativo
1=Indicios
2=++
3=+++

211

GRUPO TESTIGO

Nombre: J.M.L. Sexo: V. Edad: 64
E. Civil: C. Profesión: Agricultor
Fecha de consulta: 09/08/76

Paciente no 1'
H^a n° 10.800

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido a los 62 años por accidente. Madre fallecida a los 64 años por bronco patia. Hermanos: uno fallecido por cardiopatía y dos por Pleuresía; otro vive sano. 4 hijos viven sanos.

No antecedentes diabéticos, no TBC, ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. sin secuelas. Vómitos de sangre (TBC) 52 años. Fumador desde los 15, 1 paquete negro con filtro y sin filtro. Bebedor de 1/4 litro de vino al día. Bronquitis desde los 50 años.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde hace 4 meses disfagia intensa más acusada a los sólidos. Dolor localizado en cuello con irradiación a región retroauricular izquierda. Visto por su médico se le instaura tratamiento médico con el que no mejora, por lo que es enviado a centro hospitalario de su provincia de origen, desde donde le remiten a nosotros para tratamiento radiológico. Actualmente presenta la sintomatología descrita, sin disfonía. Pérdida de peso, astenia acusada, disnea de esfuerzo, no fiebre.

EXPLORACION CLINICA

Enfermo con buen estado general, presenta afonía, coloración normal de piel y mucosas, no se palpan adenopatías cervicosupraclaviculares, submandibulares, ni axilares. Por oroscopia simple se aprecia boca séptica, falta de piezas dentarias, faringe inflamada dolorida. Se auscultan estertores y sibilancias. Abdomen prominente, globuloso, obeso, no se palpa hígado, ni bazo.

ORL: Tumoración grande en base de lengua (izquierda) muy edematosa, redonda, con evidente compromiso epiglótico del mismo lado.

EXPLORACION ANALITICA

Sangre: V.S.G.: 24-50. Resto normal.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Cráneo: osteoporosis. Tórax: Refuerzo de trama bilateral. Refuerzo hilar. Enfisema. Casquete apical bilateral. Imágenes en panal en vértice izquierdo. No metástasis.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide bien diferenciado.

DIAGNOSTICO

Ca. de base de lengua que llega a epiglotis.
O.M.S.: 141.0 Extensión: T₃ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO		Paciente nº 1'	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>J.M.L</u>	<u>1</u>	<u>29/06/12</u>	<u>10.800</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Oxofaringe: base de lengua que llega a epiglotis.</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>10/08/76</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>1</u>	
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>0</u> M <u>0</u>		<u>Carcinoma epidermoide.</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Base de lengua</u> a-p	<u>40</u> mm	<u>10</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa</u> d-i	<u>25</u> mm	<u>5</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación: <u>Co - 60</u>	
Nº de sesiones <u>34</u>	
D _c por sesión <u>1,8 Gy</u>	
D. tumor total <u>61,2 Gy</u>	
Fecha comienzo: <u>12/08/76</u>	Fecha fin tratamiento: <u>28/09/76</u>

GRUPO TESTIGO	Paciente n° 1'	Datos 2
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	Durante tratamiento <u>1</u>	Sin tratamiento <u>6</u>
EFFECTOS SECUNDARIOS Náuseas _____ 0= No 1= ligero 2= moderado 3= intenso Vómitos _____ Otros efectos: 1 <u>Hiporexia</u> _____ 2 <u>Cefaleas</u> _____	<u>0</u> <u>0</u> <u>2</u> <u>1</u>	<u>0</u> <u>0</u> <u>2</u> <u>0</u>

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida:	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
TU 1 <u>Exploración directa</u>	<u>13/01/77</u>	<u>30</u>	<u>20</u>
TU 2 _____	_____	_____	_____
Progresión tumoral confirmada <u>05</u> meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Antibióticos-antiinflamatorios por infección local y pulmonar sobreañadidas. Observación a los 3 meses.</u>			
Muerte del paciente <u>07</u> meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no <u>2</u>			
Causa de la muerte: <u>Progresión tumoral.</u>			

Nombre: F.T.G. Sexo: V. Edad: 58
E. Civil: C. Profesión: no consta
Fecha de Consulta: 17/01/73

Paciente nº 2'
Hª n° 9.906

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido a los 57 años por intervención de ulcus duodenal. Madre fallecida a los 70 años por A.V. Cerebral. Hermanos: uno falleció a los 11 años por pleuresía, otro vive sano. 2 hijos viven sanos.

Niega otros antecedentes.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. sin secuelas. Diabético hace 10 años se controla con antidiabéticos orales. Po-
lineuritis y vasculopatía diabética con claudicación intermitente. Fumador desde los 14-15
años, 20-25 cigarrillos negros; sigue fumando. Bebedor: 1,5 a 2 litros en comidas, 3-4 co-
pas de licor.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde hace 3 años afonía de curso intermitente. Hace mes y medio comienza con dolor en
faringe no influido por la deglución. No disnea, no hemoptisis. Sí tos y expectoración. Vis-
to por su especialista O.R.L. y tras varias exploraciones, es enviado a nosotros, para tra-
tamiento radiológico.

EXPLORACION CLINICA

Buen aspecto general. En cadena cervical derecha, a nivel de fosa supraclavicular, ade-
nopatía del tamaño de una almendra, móvil, no dolorosa. Oroscofia simple: no se aprecia le-
sión. ORL: Tumoración ulcero-necrótica, que parte de polo inferior de amígdala izquierda y
se extiende por el cordón lateral de hipofaringe unos 2 cm. Se toma biopsia.

EXPLORACION ANALITICA

Índice de Katz: 26 mm/h. Resto normal. Glucemia: 120 mg/l

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Ramas mandibulares: normales. Cuello lateral: impor-
tantes signos artrósicos. Tránsito esofágico: normal. Tomografías laringe: normal.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide bien diferenciado.

DIAGNOSTICO

Ca. de amígdala izqda. con metástasis cervical homolateral.
O.M.S.: 146.0 Extensión: T₃ N₁ M₀

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO		Paciente nº 2'	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>E.T.G.</u>	<u>1</u>	<u>No consta (58a.)</u>	<u>9.906</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Amigdalaz izquierda con metástasis cervicales.</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>17/01/73</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>1</u>	
		<u>Carcinoma epidermoide.</u>	
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>1</u> M <u>0</u>			
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Amigdalaz izquierda.</u> a-p	<u>45</u> mm	<u>15</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>15</u> mm	<u>05</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación: <u>CO - 60</u>	
Nº de sesiones <u>30</u>	
D _t por sesión <u>1,8 Gy</u>	
D. tumor total <u>54 Gy</u>	
Fecha comienzo: <u>12/01/73</u>	Fecha fin tratamiento: <u>09/03/73</u>

GRUPO TESTIGO

Paciente nº 2'

Datos 2

REACCION CUTANEA (Zona irradiada)	Durante tratamiento	Fin tratamiento
0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	<u>6</u>	<u>3</u>
EFFECTOS SECUNDARIOS		
Náuseas _____ 0= No 1= ligero	<u>0</u>	<u>0</u>
Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso	<u>0</u>	<u>0</u>
Otros efectos:		
1 _____	---	---
2 _____	---	---

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
Método de medida:			
TU 1 <u>Exploración directa.</u>	<u>24/05/73</u>	<u>50</u>	<u>20</u>
TU 2 _____	_____	_____	_____
Progresión tumoral confirmada <u>03</u> meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Hemostáticos; antibióticos; antiinflamatorios.</u>			
Muerte del paciente <u>07</u> meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no <u>2</u>			
Causa de la muerte: <u>Hemorragia a causa del tumor.</u>			

Paciente nº 3'
Hª n° 12.020

Nombre: J.M.S. Sexo: V Edad: 64
E. Civil: C Profesión: Agricultor
Fecha de consulta: 27/08/79

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre falleció de neumonía hace 30 años. Madre falleció por tumor cerebral. Hermanos: 1 muerto en guerra, otro "de parálisis", una hermana vive sana. 3 hijos viven sanos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Niega enfermedades y antecedentes médico-quirúrgicos. Algún catarro de vías altas en invierno. No alteraciones digestivas. Fumador de 30 cigarrillos día hasta Junio de 79. Bebedor vino hasta Junio del 79. Ahora bebe 2 cervezas/día.

ENFERMEDAD ACTUAL

En Mayo 79 comenzó con afonía y dolor en hemilaringe derecha irradiado a oído del mismo lado. El tratamiento que se le puso no obtuvo ningún resultado, por lo que es visto en centro hospitalario de su provincia de origen desde donde nos lo remiten a nosotros.

Actualmente continúa con disfagia, otalgia y tos irritativa esporádicamente. Digestiones supérticas. No sintomatología respiratoria.

EXPLORACION CLINICA

Enfermo que presenta buen estado general. No adenopatías cervicosupraclaviculares, ni axilares. Abdomen tenso por falta de relajación del paciente se percute mate en hipocondrio derecho a 3 cm. por debajo de reborde costal.

ORL: Tumoración de cara laríngea de epiglotis que invade aritenoides, banda ventricular y cuerda derecha.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Cuello lateral: Edema deglotis, laringe ocupada. Tránsito esofágico: no fistulización. Tomografías de laringe: desplazamiento de la luz a la izquierda por tumoración que invade banda y cuerda derecha.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide

DIAGNOSTICO

Ca. de cara laríngea de epiglotis.
O.M.S.: 161.1 Extensión: T₃ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO Paciente nº 3' Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>J.M.S.</u>	<u>1</u>	<u>17/03/15</u>	<u>12.020</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cara laríngea de epiglotis</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>10/07/79</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>1</u>	
		<u>Carcinoma epidermoide</u>	
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>0</u> M <u>0</u>			
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Cara laríngea de epi-a-p glotis.</u>	<u>35</u> mm	<u>30</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa. d-i Tomografías de laringe.</u>	<u>20</u> mm	<u>15</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación:	<u>CO - 60</u>
Nº de sesiones	<u>8A + 27B</u>
D _t por sesión	<u>A= 1,27 Gy B= 1,89 Gy</u>
D. tumor total	<u>61,2 Gy</u>
Fecha comienzo:	Fecha fin tratamiento:
<u>30/08/79</u>	<u>19/10/79</u>

GRUPO TESTIGO

Paciente nº 3'

Datos 2

REACCION CUTANEA (Zona irradiada)	Durante tratamiento	Fin tratamiento
0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	<u>1</u>	<u>5</u>
EFFECTOS SECUNDARIOS		
Náuseas _____ 0= No	<u>0</u>	<u>0</u>
1= ligero		
Vómitos _____ 2= moderado	<u>0</u>	<u>0</u>
3= intenso		
Otros efectos:		
1 <u>Hiporexia.</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
2 _____	—	—

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
Método de medida:			
TU 1 <u>Exploración directa.</u>	<u>17/03/80</u>	<u>30</u>	<u>15</u>
TU 2 _____	_____	_____	_____
Progresión tumoral confirmada <u>07</u> meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Quimioterapia; Vincristina + Metotrexato + Bleomicina.</u>			
Muerte del paciente <u>10</u> meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no <u>2</u>			
Causa de la muerte: <u>Recidiva tumoral.</u>			

Nombre: D.M.A. Sexo: V. Edad: 65
E. Civil: C. Profesión: ingeniero de minas.
Fecha de consulta: 24/01/77

Paciente no 4'
nº n° 10.906

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre falleció a los 55 años de infarto. Madre falleció a los 84 años de cáncer generalizado (no precisa). Hermanos: 2 viven sanos. Hijos: 2 viven sanos.
No antecedentes diabéticos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Enfermedades propias de la infancia. Tifoideas a los 42 años. Operado de hernia inguinal a los 33 años. Gonorreas repetidas de los 20 a los 30 años. Casado a los 35 años. Hasta los 35 años vivió en Hungría, después 14 años en Marruecos y 14 años en España. Fumador de 20 cigarrillos por día tabaco rubio y negro sin filtro. Bebedor de 0'5 litros de vino al día y 2 copas licor al día.

ENFERMEDAD ACTUAL.

Desde hacía unos 5 meses notaba que la prótesis dental completa que utilizaba desde hacía 15 años le molestaba y se movía, con dolor localizado en parte posterior de maxilar izquierdo, por lo que hace un mes consulta con un especialista ORL, que tras instaurar tratamiento médico, nos lo envía para tratamiento radiológico.

Actualmente presenta buen estado general, no astenia, no disnea pero sí hiporexia. Ha perdido 8 Kg. en los últimos cinco meses. Disfagia para sólidos y líquidos.

EXPLORACION CLINICA

No adenopatías submandibulares ni cervico-supraclaviculares. Oroscopia simple: Saliva escasa y espesa. Lesión en zona posterior de encía inferior en su lado izquierdo, que llega a pilar anterior y amígdala. Abdomen normal.

ORL: Tumoración que invade amígdala izquierda, ambos pilares y aproximadamente 1,5 cm. de encía.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: No se ven imágenes metastásicas. Ramas mandibulares: no imágenes osteolíticas.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide moderadamente indiferenciado.

DIAGNOSTICO

Ca. de encía que infiltra amígdala y velo del paladar.

O.M.S.: 143.1 Extensión: T₂ No Mo.

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO		Paciente nº 4'	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>D.M.A.</u>	<u>1</u>	<u>04/08/11</u>	<u>10.906</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Encia inferior, amígdala izquierda y velo de paladar.</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>14/01/77</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>2</u>	
		<u>Carcinoma epidermoide.</u>	
CLASIFICACION T <u>2</u> N <u>0</u> M <u>0</u>			
OTRAS CLASIFICACIONES			
<u>Grado II de Broders.</u>			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Encia inferior.</u> a-p	<u>35</u> mm	<u>12</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa</u> d-i	<u>15</u> mm	<u>5</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación: <u>Co - 60</u>	_____
Nºde sesiones <u>36</u>	_____
D _t por sesión <u>1,8 Gy</u>	_____
D. tumor total <u>65 Gy</u>	_____
Fecha comienzo: <u>31/01/77</u>	Fecha fin tratamiento: <u>21/03/77</u>

GRUPO TESTIGO Paciente nº 4' Datos 2

REACCION CUTANEA (Zona irradiada)	Durante tratamiento	Fin tratamiento
0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	<u>0</u>	<u>1</u>
EFFECTOS SECUNDARIOS		
Náuseas _____ 0= No 1= ligero	<u>0</u>	<u>0</u>
Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso	<u>0</u>	<u>0</u>
Otros efectos:		
1 _____	—	—
2 _____	—	—

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
Método de medida:			
TU 1 <u>Exploración directa.</u>	<u>19/04/77</u>	<u>30</u>	<u>30</u>
TU 2 _____	_____	_____	_____
Progresión tumoral confirmada <u>03</u> meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Bleomicina</u>			
Muerte del paciente <u>07</u> meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no <u>2</u>			
Causa de la muerte: <u>Caquexia neoplásica.</u>			

Paciente nº 5'
Hª n° 10.260

Nombre: T.B.V. Sexo: H Edad: 43
E. Civil: C. Profesión: S.L.
Fecha de consulta: 26/07/74

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre vive, A.V. cerebral hace 6 años. Madre vive diabética controlada. Hermanos: 1 falleció en la infancia de sarampión, 5 viven sanos. Hijos: 3 viven sanos.
No antecedentes oncológicos, no TBC.

ANTECEDENTES PERSONALES

Niega antecedentes médicos. Hace 3 años y medio extirpación quiste de ovario izquierdo voluminoso. Según indica la paciente ovariectomía bilateral e histerectomía. Menarquía a los 13 años; tipo: 26-27/3-4. Menopausia quirúrgica hace 3 años y medio. Lactancia natural: 12-6-5 meses respectivamente. Mastitis mama derecha en dos lactancias.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace aproximadamente 6 meses, estando previamente bien, comienza con dificultad ventilatoria nasal bilateral que se acompañaba de hipoacusia bilateral especialmente izquierda, así como acúfenos. A partir de entonces, voz nasal y rinorrea progresivas, con cefaleas difusas ligera, fundamentalmente para sólidos. Hace un mes le empezó a crecer una tumoración en lateral izquierdo de cuello, dolorosa espontáneamente.

Actualmente se añade a la sintomatología anterior hemoptisis recidivante bilateral. No tos ni expectoración, moco purulento, sin disnea, mantiene el peso.

EXPLORACION CLINICA

Paras craneales normales. Oroscoopia normal. Adenopatía tamaño aproximado a una almendra móvil, rodadera, en cadena cervical izquierda. Rinoscopia anterior izquierda: formación polipoidea posterior. Resto normal.

ORL: Pared superior de coanas y 1/3 anterior de techo ocupadas por una tumoración vegetante que lleva casi a cúpula de rodetes tubáricos.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: normal. Senos paranasales: sinusitis maxilar derecha.
Tomografías de cavum: Tumoración dependiente de techo de fosa nasal.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma indiferenciado.

DIAGNOSTICO

Ca. de cavum con metástasis ganglionares cervicales izquierdas.
O.M.S.: 147.0 Extensión: T₂ N₃ Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO Paciente nº 5' Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>T.B.V.</u>	<u>2</u>	<u>- / - / 31</u>	<u>10.260</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cavum nasofaríngeo</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>27/07/74</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>3</u>	
CLASIFICACION T <u>2</u> N <u>3</u> M <u>0</u>		<u>Carcinoma indiferenciado.</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Cavum nasofaríngeo.</u> a-p	<u>25</u> mm	<u>0</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>15</u> mm	<u>0</u> mm
Localización TU 2 <u>Cadena cervical izda.</u> a-p	<u>20</u> mm	<u>0</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>20</u> mm	<u>0</u> mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación: <u>Co - 60</u>	
Nº de sesiones <u>TU 1: 36 TU 2: 30</u>	
D _c por sesión <u>TU 1: 1,8 Gy TU 2: 1,95 Gy</u>	
D. tumor total <u>TU 1: 57,6 Gy TU2: 58,5 Gy</u>	
Fecha comienzo:	Fecha fin tratamiento:
<u>Cavum: 31/07/4</u>	<u>Cavum: 12/09/74</u>
<u>Cadena cervical izda.: 22/08/74</u>	<u>Cadena cervical izda.: 16/10/74</u>

GRUPO TESTIGO

Paciente nº 5'

Datos 2

REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	Durante tratamiento 5	Fin tratamiento 2
EFFECTOS SECUNDARIOS		
Náuseas _____ 0= No 1= ligero Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso	0	0
Otros efectos:		
1 _____	—	—
2 _____	—	—

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida:	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
TU 1 <u>Exploración directa</u>	<u>20/01/75</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
TU 2 <u>Exploración directa</u>	<u>20/01/75</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Progresión tumoral confirmada <u> </u> meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____			
Muerte del paciente <u> </u> meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no <u> </u>			
Causa de la muerte: _____			

Paciente nº 6'
Hª n° 11.793

Nombre: G.C.G. Sexo: H Edad: 46
E. Civil: V Profesión: campesina
Fecha de consulta: 01/12/78

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre falleció a los 81 años de tumor intestinal. Madre falleció por A.V. Cerebral a los 82 años. Hermanos: 4 viven sanos, uno intervenido de úlcera gástrica. Hijos: 3 viven sanos.

ANTECEDENTES PERSONALES.

Enfermedades propias de la infancia no recuerda. Hace 8-9 años tuvo litiasis renal con infección. Reumatismo hace 12 años. No amigdalectomizada; no apendicectomizada. Menarquia a los 12 años. Tipo: 27-28/7-8. Menopausia a los 39 años. Casada a los 23 años, 3 partos y embarazos normales, 2 prematuros de 8 meses (embarazo gemelar) nacidos muertos por traumatismo. No fuma. No bebe.

ENFERMEDAD ACTUAL.

Hace 3-4 meses comenzó a notar dolor bastante intenso en ambas regiones lumbares, irradiado hacia genitales y ambas piernas. Notaba sensación de peso en pelvis. A los pocos días presentó leucorrea sanguinolenta. Enviada por su ginecólogo a Centro Hospitalario, acude a nosotros para tratamiento radiológico.

Actualmente astenia marcada, persisten los dolores y leucorrea, nunca ha tenido metrorragia de sangre roja; discreta hiporexia. Ritmos intestinal y miccional normales.

EXPLORACION CLINICA

No adenopatías inguinales, abdomen blando, depresible y no doloroso. No organomegalias. Exploración ginecológica: cuello uterino ocupado por una tumoración dura vegetante, de superficie lisa aunque mamelonada, que se extiende hacia pared postero-superior de vagina. Por tacto rectal se palpa cuello duro, fijo, del tamaño de una mandarina, bien delimitado. Parametrio derecho ocupado. Parametrio izquierdo libre.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Urografía intravenosa: Signos artrósicos en columna y caderas. Buena función renal bilateral, no signos de infiltración vesical.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Adenocarcinoma.

DIAGNOSTICO

Ca. de cérvix uterino que infiltra ambos parametrios y región posterior de vagina.

O.M.S. 180 Extensión: T_{2b} Nx Mo

TRATAMIENTO

Telacobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO		Paciente nº 6'	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>G.C.G</u>	<u>2</u>	<u>07/10/14</u>	<u>11.793</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cuello uterino.</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>01/12/78</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		<u>1</u> 4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>Adenocarcinoma</u>	
CLASIFICACION T <u>2b</u> N <u>X</u> M <u>0</u>			
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Cuello uterino</u> a-p	<u>60</u> mm	<u>30</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa. d-i</u> <u>Ecografía.</u>	<u>70</u> mm	<u>30</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación: _____	<u>Co - 60</u>
Nºde sesiones _____	<u>31</u>
D _e por sesión _____	<u>2,0 Gy</u>
D. tumor total _____	<u>63 Gy</u>
Fecha comienzo: _____	Fecha fin tratamiento: _____
<u>07/12/78</u>	<u>25/01/79</u>

Nombre: M.M.S. Sexo: V. Edad: 54
E. Civil: C Profesión: Ferroviario.
Fecha de consulta: 28/04/80

Paciente no 7'
H^a n° 12.242

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido de afección pulmonar a los 72 años. Madre vive sana. Hermanos: 5 viven sanos. Hijos: 6 viven sanos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Gastritis hemorrágica, úlcera duodenal, intervenido quirúrgicamente hace 20 años. Hace 8 años: Linfosarcoma en amígdala derecha, tratado quirúrgicamente más Radioterapia en su provincia de origen. Diagnosticado de hepatitis reactiva tras biopsia, hace 7 años. Fumador de 5-7 cigarrillos por día de tabaco negro desde los 24 años hasta ahora. Bebedor muy moderado

ENFERMEDAD ACTUAL

En Octubre del 79 comenzó a notar molestias en faringe con disfagia, consultó con su especialista en O.R.L. quien no le dió importancia. Hace 2 meses el enfermo notó una lesión a nivel de amígdala izquierda que fue biopsiada por su otorrino quien, a la vista del resultado, lo remite para tratamiento radiológico.

Actualmente buen estado general, ligera astenia "abundante mucosidad" y disfagia. Últimamente también afonía.

EXPLORACION CLINICA

No se palpan adenopatías cervicosupraclaviculares ni axilares. Oroscopia simple: en amígdala izquierda se aprecia con dificultad zona ulcerada cuya extensión no se puede precisar. NO adenopatías. Abdomen blando, depresible, no organomegalias.

O.R.L.: Zona neoplásica de 3 x 2 cm. aproximadamente en amígdala izquierda que afecta también a zona superior de pilar anterior. Cordón linfático de base de lengua engrosado.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: normal. Ramas mandibulares: normales. Esófago cervical: no fistulización.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Linfoepitelioma.

DIAGNOSTICO

Ca. de amígdala izquierda.
OMS: 146.0 Extensión: T₂ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO Paciente nº 7' Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=R)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>M.M.S.</u>	<u>1</u>	<u>01/11/25</u>	<u>12.242</u>

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO Amígdala izquierda.

INTERVENCION Fecha: 18/04/80

Tipo: 1= sin intervención
 2= biopsia
 3= extirpación parcial 2
 4= extirpación total

ANATOMIA 1= muy diferenciado
 PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado
 3= indiferenciado
 4= no consta A.P.

Linfoepitelioma.

CLASIFICACION T 2 N 0 M 0

OTRAS CLASIFICACIONES

MEDIDAS TUMORALES

	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Amígdala izquierda.</u> a-p	<u>30</u> mm	<u>0</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>20</u> mm	<u>0</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA

Tipo de radiación: Co - 60

Nºde sesiones 25

D_t por sesión 2,0 Gy

D_t tumor total 50 Gy

Fecha comienzo: 05/05/80 Fecha fin tratamiento: 07/06/80

GRUPO TESTIGO	Paciente nº 7'	Datos 2
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	Durante tratamiento <u>1</u>	Fin tratamiento <u>5</u>
EFFECTOS SECUNDARIOS Náuseas _____ 0= No 1= ligero Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso Otros efectos: 1 <u>Hiporexia.</u> 2 _____	<u>0</u> <u>0</u> <u>1</u>	<u>0</u> <u>0</u> <u>1</u>

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida:	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
TU 1 _____	_____	_____	_____
TU 2 _____	_____	_____	_____
Progresión tumoral confirmada _____ meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____ _____			
Muerte del paciente <u>05</u> meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no <u>2</u>			
Causa de la muerte: <u>Carcinomatosis peritoneal. No había signos de recidiva local.</u>			

Paciente no 8'
H^a n° 11.980

Nombre: A.M.S. Sexo: V Edad: 71
E. Civil: C. Profesión: Albañil
Fecha de consulta: 15/06/79

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido en accidente. Madre fallecida por cardiopatía. Una hermana fallecida de parto distócico, dos hermanos viven sanos. 3 hijos fallecidos en la infancia, 5 hijos viven sanos. Esposa afectada de reumatismo crónico.

ANTECEDENTES PERSONALES

E.P.I. Broncopatía crónica. Episodios de lumbo-cística en varias ocasiones. Diabético, tratándose con antidiabéticos orales desde hace 6 años. Intervenido de cataratas en ojo derecho hace 3 años. Bebedor de 1 litro de vino al día. Fumador de 2 a 2½ paquetes al día. No amigdalectomizado.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace 10 meses comenzó a notar afonía intensa y otalgia y disfagia izquierdas. No fiebre. Acudió a consulta ORL y se le propuso intervención quirúrgica que el paciente rechazó. Los síntomas aumentaron apareciendo también tos productiva, tratándose con medicación sintomática. El 26/03/79 ingresa de urgencia en centro hospitalario de su provincia origen con insuficiencia respiratoria, practicándosele traqueotomía.

Actualmente presenta ligera disfagia, no otalgia, no astenia, disnea de medianos esfuerzos, no anorexia. Dificultad para la deglución de sólidos, digestiones supérficas, ritmo intestinal normal, ritmo miccional normal con nicturia de 2 micciones. Tos con expectoración abundante.

EXPLORACION CLINICA

Buen aspecto general, descamación en cuero cabelludo, múltiples lesiones hiperqueratóticas en tórax. Rubosis facial. Anulación de ojo izquierdo y ojo derecho con disminución de agudeza visual. No adenopatías cervicosupraclaviculares.

Traqueostoma en buen estado con expectoración blanquecina. No adenopatías axilares. Abdomen blando pero con defensa muscular que impide palpación profunda. No se palpa bazo. Percusión normal.

ORL: Lesión que invade banda y cuerda ventricular izquierda. Edema de aritenoides. Lesión blanquecina y dura en banda ventricular derecha.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: Normal. Tomografías de laringe: gran tumoración a expensas de hemilaringe izquierda. Esófago cervical: no hay paso de contraste a vías aéreas.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide.

DIAGNOSTICO

Ca. de laringe (ambas bandas ventriculares)

O.M.S.: 161.3 Extensión: T₃ No No

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO		Paciente nº 8'	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>A.S.M.</u>	<u>1</u>	<u>28/08/08</u>	<u>11.980</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Laringe (bandas ventriculares).</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>05/05/79</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>1</u>	
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>0</u> M <u>0</u>		<u>Carcinoma epidermoide.</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Laringe.</u> a-p	<u>25</u> mm	<u>8</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>12</u> mm	<u>10</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación: <u>Co - 60</u>	
Nº de sesiones <u>7A + 27B</u>	
D _t por sesión <u>A= 1,35 Gy B= 1,9 Gy</u>	
D. tumor total <u>60,7 Gy</u>	
Fecha comienzo: <u>21/06/79</u>	Fecha fin tratamiento: <u>10/08/79</u>

Nombre: A.G.F. Sexo: H Edad: 44
E. Civil: C. Profesión: Enfermera
Fecha de consulta: 09/07/79

Paciente no 9'
H^a n° 10.581

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre vive sano, ciego por glaucoma. Madre vive sana hipertensa. 4 hermanos viven sanos. Hijos: 2 viven sanos. No antecedentes oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Infiltrado pulmonar izquierdo hace 22 años, tratado con Neumotórax. Espondiloartrosis dorso-lumbar desde hace 6 años. Sacralización de 5^a lumbar. Eritema nudoso en extremidades inferiores. Faringitis aguda en una ocasión. Menarquia a los 14 años. T = 28-30/3. U.R: 03/03/79. No posibilidad de embarazo. Casada a los 35 años ha tenido dos hijos. No abortos. Lactancia materna.

ENFERMEDAD ACTUAL

En septiembre-75 se la había realizado mastectomía izquierda por Ca. de mama (comedo-carcinoma). En Octubre-Noviembre del mismo año fue radiada por nosotros con Telecobaltoterapia sobre lecho mamario y axila.

En la fecha actual acude a revisión 3 meses antes del tiempo indicado de un año por haberse notado nódulos en fosa supraclavicular izquierda, no presenta actualmente ninguna sintomatología general.

EXPLORACION CLINICA

En fosa supraclavicular izquierda se palpan dos adenopatías de aproximadamente 2 cm. de diámetro duras y parcialmente fijas, no dolorosas. Resto de territorios ganglionares negativos. Percusión osea no dolorosa, no dolor a la presión esternal, cicatriz de mastectomía izquierda normal, mama derecha normal. Abdomen: se percute hígado a 1,5 traveses de dedo. No edema de brazo.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: proceso residual en pulmón izquierdo. Resto normal. Cráneo lateral, tomografías de esternón y mamografía contralateral: normales.

DIAGNOSTICO

Ca. de mama operado e irradiado, con metástasis supraclavicular izquierda en la actualidad.

OMS.: 174,5 Extensión primitiva: T₂ No Mo
Extensión actual: To N₃ Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO Paciente nº 9' Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
A.G.F.	<u>2</u>	<u>22/06/31</u>	<u>10.581</u>

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO Metástasis supraclavicular izquierda de un Ca. de mama.

INTERVENCION Fecha: _____
 Tipo: 1= sin intervención
 2= biopsia
 3= extirpación parcial 1
 4= extirpación total

ANATOMIA 1= muy diferenciado
 PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado
 3= indiferenciado
1 4= no consta A.P.
Comedocarcinoma de mama.

CLASIFICACION T 0 N 3 M 0

OTRAS CLASIFICACIONES

Tumor primitivo (1.975) T2 NO M0

MEDIDAS TUMORALES

	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Fosa superior izda. a-p</u>	<u>20</u> mm	<u>0</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa. d-i</u>	<u>20</u> mm	<u>0</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA

Tipo de radiación: Co - 60
 Nºde sesiones 24
 D_e por sesión 2,08 Gy
 D. tumor total 50 Gy
 Fecha comienzo: 11/07/79 Fecha fin tratamiento: 16/08/79

Nombre: A.G.C. Sexo: H Edad: 58
E.Civil: C Profesión: S.L.
Fecha de consulta: 06/09/78

Paciente nº 10'
Hª nº 11.718

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido a los 67 años, arterioesclerosis cerebral, afección vesical. Madre fallecida a los 77 años, cancer de útero. Hermanos: 4 fallecidos en la infancia todos menores de 3 años.

ANTECEDENTES PERSONALES

No amigdalectomizada; no apendicectomizada. Infección intestinal a los 22 años. Frecuentes cefaleas. Casada a los 23 años. Operada de retroflexión uterina en 1949. Menarquia a los 14 años. T: 6-7 días/25 días. Menopausia a los 47 años. No embarazos.

ENFERMEDAD ACTUAL.

Hace un año presentó pequeñas metrorragias que cedieron con tratamiento médico. A los dos ó tres meses se repitieron siendo de sangre roja, sin otra sintomatología. Hace 1 mes dolor en región lumbar izquierda y fosa iliaca homolateral, junto con expulsión de coágulos y leucorrea sero-sanguinolenta. Vista en centro hospitalario en su provincia de origen, y tras varias exploraciones, acude a nosotros para tratamiento radiológico.

Actualmente astenia intensa, ligera disnea, mantiene el apetito, ha perdido algo de peso. No metrorragias, ligera leucorrea.

EXPLORACION CLINICA

No organomegalias abdominales, no adenopatias inguinales, no edema de extremidades. Exploración ginecológica: formación plana ligeramente exofítica en cervix y pared superior de vagina. Por tacto vaginal tumoración dependiente de cuello uterino que invade pared superior de vagina. Por tacto rectal se palpa tumoración del tamaño de una mandarina de consistencia muy dura en cuello uterino; parametrio derecho infiltrado totalmente, izquierdo algo tenso.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Urografia i.v.: Escoliosis lumbar derecha. Ptosis renal bilateral con buena función. Imagen circular calcificada de 4 cm. de diámetro por encima de polo superior de riñón derecho. No infiltración vesical.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide bien diferenciado.

DIAGNOSTICO

Ca. de cuello uterino
OMS: 180.8 Extensión: T_{2b} Nx Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia + Radio intravaginal e intracervix.

GRUPO TESTIGO		Paciente nº 10'	Datos i
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>A.G.C.</u>	<u>2</u>	<u>--/--/20</u>	<u>11.718</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cuello uterino.</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>07/09/78</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>1</u>	
CLASIFICACION T <u>2b</u> N <u>X</u> M <u>0</u>		<u>Carcinoma epidermoide.</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Cuello uterino</u> a-p	<u>55</u> mm	<u>0</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>80</u> mm	<u>0</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación:	<u>Co - 60 + Radio intravaginal.</u>
Nº de sesiones	<u>22 Co - 60 + 2 aplicaciones de Radio.</u>
D _c por sesión	<u>1,60 Gy Co - 60 15,5 Gy Radio</u>
D. tumor total	<u>66 Gy</u>
Fecha comienzo:	Fecha fin tratamiento:
<u>11/09/78</u>	<u>20/10/78</u>

Nombre: P.L.M Sexo: H Edad: 66
E. Civil: V Profesión: S.L.
Fecha de consulta: 05/10/73

Paciente nº 11'
Hª n° 10.063

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido a los 86 años senectud. Madre falleció a los 84 años años de A.C. cerebral. Hermanos: 1 fallecido de Neumonía; 4 vivos sanos. Hijos: 1 fallecida a los 34 años de Poliposis rectal?

ANTECEDENTES PERSONALES

Niega antecedentes médico-quirúrgico salvo los reseñados. Menarquia a los 12 años. T: 30/3-4 días. U.R. a los 40 años. GAV: 1-0-1. Lactancia durante un año. Hace 9 años: Histerectomía subtotal previo Legrado. Hernia umbilical.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde hace 4 años presenta hemorragias por genitales externos esporádicas al principio y continuas en la actualidad. Vista en consulta ginecológica es remitida a nosotros para tratamiento radiológico. Estreñimiento habitual. Ritmo miccional: polaquiuria con incontinencia, tenesmo y disuria. No anorexia, no astenia, mantiene el peso, disnea de esfuerzo.

EXPLORACION CLINICA

Adenopatía inguinal derecha dura, no dolorosa, de unos 4 cm. de diámetro adherida a planos profundos, no a superficiales. Exploración ginecológica: ocupación de los 2/3 posteriores de vagina por una tumoración vegetante y sangrante.

Tacto rectal tumoración que ocupa por completo parametrio derecho, parametrio izquierdo ocupado pero no hasta pared pelviana.

EXPLORACION ANALITICA

Sangre: dentro de la normalidad. Orina: microhematuria.
E.C.G.: defecto de conducción de la rama derecha del Haz de His.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Urografía iv.: buena función renal bilateral. Probable infiltración vesical. Gammagrafía hepática: normal. Linfografía: Afectación de ganglios parailíacos

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Adenocarcinoma

DIAGNOSTICO

Ca. de cuello uterino
O.M.S.: 180.8 Extensión: T₄ N₁ Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO

Paciente nº 11'

Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>P.L.M.</u>	<u>2</u>	<u>02/02/07</u>	<u>10.063</u>

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO Cuello uterino.

INTERVENCION Fecha: 12/10/73

Tipo: 1= sin intervención
2= biopsia
3= extirpación parcial 2
4= extirpación total

ANATOMIA 1= muy diferenciado
PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado
3= indiferenciado
4= no consta A.P.

1

Adenocarcinoma

CLASIFICACION T 4 N 1 M 0

OTRAS CLASIFICACIONES

MEDIDAS TUMORALES

	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Cuello uterino.</u> a-p	<u>80</u> mm	<u>40</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>120</u> mm	<u>70</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA

Tipo de radiación: Co - 60

Nºde sesiones 34

D_e por sesión 1,56 Gy

D. tumor total 53 Gy

Fecha comienzo: 15/10/73 Fecha fin tratamiento: 30/11/73

GRUPO TESTIGO Paciente nº 11' Datos 2

REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	Durante tratamiento <p style="text-align: center;"><u>1</u></p>	Fin tratamiento <p style="text-align: center;"><u>5</u></p>
EFFECTOS SECUNDARIOS Náuseas _____ 0= No 1= ligero Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso Otros efectos: 1 _____ 2 _____	<p style="text-align: center;"><u>0</u></p> <p style="text-align: center;"><u>0</u></p> <p style="text-align: center;">—</p> <p style="text-align: center;">—</p>	<p style="text-align: center;"><u>0</u></p> <p style="text-align: center;"><u>0</u></p> <p style="text-align: center;">—</p> <p style="text-align: center;">—</p>

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida:	Fecha: a-p (mm) d-i (mm) TU 1 <u>Exploración directa</u> <u>21/03/74</u> <u>40</u> <u>70</u> TU 2 _____
Progresión tumoral confirmada <u>07</u> meses después del comienzo del tratamiento Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Telecobaltoterapia sobre fosa ilíaca derecha.</u>	
Muerte del paciente _____ meses después del comienzo del tratamiento. Autopsia 1= sí 2= no _____ Causa de la muerte: _____	

Paciente no 12'
H^a n° 11.900

Nombre: B.G.A. Sexo: V Edad: 42
E. Civil: C. Profesión: Agricultor
Fecha de consulta: 16/03/79

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido a los 72 años de A.V. Encefálico. Madre fallecida a los 57 años de Bronconeumonía. Tres hermanos viven sanos. Esposa vive sana. Un hijo vive sano.

ANTECEDENTES PERSONALES

Enfermedades propias de la infancia. Refiere no haber padecido ninguna enfermedad. No intervenciones quirúrgicas. Resfriados de repetición. Hipoacusia discreta oído derecho. Bebedor de 1/2 a 1 litro de vino al día hasta hace 6 meses. Fumador habitual de 20 cigarrillos de tabaco negro al día desde los 14-15 años.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde hace 1 año presenta episodios de afonía al principio intermitentes, que se hicieron continuos hace aproximadamente 1 mes. No presentó otra sintomatología local ni general. Visto en centro hospitalario de su provincia, tras varias exploraciones se le aconsejó intervención quirúrgica que el enfermo rechazó, por lo que es remitido a nosotros para tratamiento radiológico. Actualmente no refiere síntomas generales y la afonía intensa es el único síntoma local.

EXPLORACION CLINICA

Mal estado de nutrición con coloración normal de piel y mucosas. Faringe ligeramente enrojecida. Pequeñas adenopatías submandibulares blandas. No adenopatías cervicosupraclaviculares. Abdomen normal aunque parece palpase hígado sobrepasando el reborde costal.

ORL: Lesión úlcero vegetante que destruye epiglotis con invasión de base de lengua y bandas ventriculares.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: moderadamente enfisematoso. Cuello lateral: destrucción parcial de epiglotis. Tomografías de Laringe: engrosamiento de banda derecha, cuerdas al parecer libres. Tránsito esofágico: paso de contraste a vías aéreas por defecto del mecanismo de cierre epiglótico.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado.

DIAGNOSTICO

Ca. de cara laríngea de epiglotis.

OMS: 161.1 Extensión: T₄ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO		Paciente nº 12'	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=M)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>B.G.A.</u>	<u>1</u>	<u>04/04/37</u>	<u>11.900</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cara laríngea de epiglotis con extensión a ambas bandas y base de lengua.</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>19/02/79</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>2</u>	
CLASIFICACION T <u>4</u> N <u>0</u> M <u>0</u>		<u>Carcinoma epidermoide.</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Laringe.</u> a-p	<u>25</u> mm	<u>8</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa, d-i</u> <u>Tomografías.</u>	<u>15</u> mm	<u>5</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación:	<u>Co - 60</u>
Nº de sesiones	<u>30</u>
D _c por sesión	<u>2,0 Gy</u>
D. tumor total	<u>60 Gy</u>
Fecha comienzo:	Fecha fin tratamiento:
<u>22/03/79</u>	<u>10/05/79</u>

GRUPO TESTIGO	Paciente nº 12'	Datos 2
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	Durante tratamiento <u>1</u>	Fin tratamiento <u>5</u>
EFFECTOS SECUNDARIOS Náuseas _____ 0= No 1= ligero Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso Otros efectos: 1 <u>Hiporexia.</u> 2 _____	0 0 1 —	0 0 1 —

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida:	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
TU 1 <u>Exploración directa, Tomografías.</u>	<u>22/08/79</u>	<u>8</u>	<u>5</u>
TU 2 _____	_____	_____	_____
Progresión tumoral confirmada <u>08</u> meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Cirugía.</u>			
Muerte del paciente _____ meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no _____			
Causa de la muerte: _____			

Paciente nº 13'
H^a n° 11.741

Nombre: G.F.M. Sexo: V Edad: 47
E. Civil: C Profesión: Conductor
Fecha de consulta: 02/10/78

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido a los 30 años en guerra. Madre fallecida a los 56 años de A.V. Encefálico. No hermanos. Primera esposa fallecida de infarto. Su esposa actual afectada de cardiopatía mitral. Un hijo vive sano.

ANTECEDENTES PERSONALES

Hepatitis hace 8 años. Tuberculosis pulmonar infiltrado izquierdo hace 6 años fue tratado durante 10 meses. Gastritis hace 10 años. Epididimitis hace 4 meses. No amigdalectomizado ni apendicectomizado. Fumador de 20 cigarrillos/día de tabaco rubio ó negro desde los 16 años hasta la actualidad. Bebedor de 1 litro de cerveza, 1/2 litro de vino y 3-4 copas de licor al día.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace 4 meses le apareció una tumoración en región submandibular derecha de consistencia dura parcialmente móvil pero no dolorosa por lo que no consultó hasta que hubo alcanzado el tamaño de una almendra. Por consejo médico se extrajo varias piezas dentarias persistiendo la tumoración al tiempo que presentaba astenia y mareos ocasionales por lo que fue visto en centro hospitalario de su provincia, siéndole extirpada la adenopatía submandibular y se le realizó biopsia de amígdala derecha y, ante los resultados se le remite para tratamiento radiológico.

Actualmente presenta mal estado general progresivo, astenia, hiporexia, disnea de medianos esfuerzos. No disfagia.

EXPLORACION CLINICA

En región submandibular derecha cicatriz quirúrgica con una zona indurada de aspecto infiltrada. Oroscofia simple: aumento del tamaño de amígdala derecha. No adenopatías cervicopraclaviculares ni axilares. Abdomen empastado palpándose hígado 2-3 cm. por debajo de reborde costal.

O.R.L.: desviación nasal al lado derecho, cavum prácticamente normal, tumoración en parte anterior de amígdala derecha que invade pilar anterior de aproximadamente 2 cm. con un pequeño mamelón por encima de la lesión de biopsia.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: normal.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide.

DIAGNOSTICO

Ca. de amígdala derecha con metástasis ganglionar extirpada en región submandibular.

OMS: 146.1 Extensión: T₂ N₃₊ Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO

Paciente nº 13'

Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=R)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>G.F.M.</u>	<u>1</u>	<u>08/02/31</u>	<u>11.741</u>

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO Amígdala derecha.

INTERVENCION Fecha: 23/08/78

Tipo: 1= sin intervención
2= biopsia
3= extirpación parcial 2
4= extirpación total

ANATOMIA 1= muy diferenciado
PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado
3= indiferenciado
1 4= no consta A.P.

Carcinoma epidermoide.

CLASIFICACION T 2 N 3+ M 0

OTRAS CLASIFICACIONES

MEDIDAS TUMORALES

	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Amígdala derecha.</u> a-p	<u>20</u> mm	<u>14</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>8</u> mm	<u>8</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA

Tipo de radiación: Co - 60

Nºde sesiones 30

D_t por sesión 1,95 Gy

D. tumor total 58,5 Gy

Fecha comienzo: 05/10/78 Fecha fin tratamiento: 20/11/78

GRUPO TESTIGO

Paciente nº 13'

Datos 2

REACCION CUTANEA (Zona irradiada)	Durante tratamiento	Fin tratamiento
0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	<u>6</u>	<u>2</u>
EFFECTOS SECUNDARIOS		
Náuseas _____ 0= No 1= ligero Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso	<u>0</u>	<u>0</u>
Otros efectos: 1 _____ 2 _____	—	—

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida:	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
TU 1 Exploración O.R.L.	22/06/79	<u>20</u>	<u>8</u>
TU 2 _____	_____	_____	_____
Progresión tumoral confirmada <u>08</u> meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Quimioterapia.</u>			
Muerte del paciente _____ meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no _____			
Causa de la muerte: _____			

Nombre: V.M.M. Sexo: V Edad: 55
E. Civil: C Profesión: Jardinero
Fecha de consulta: 30/05/78

Paciente nº 14'
Hª n° 11.642

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido a los 82 años de A.V. encefálico. Madre fallecida de Ca. abdominal. Un hermano fallecido de Ca. de laringe a los 63 años. Tres hermanos viven sanos. Esposa afectada de diabetes. Tres hijos viven sanos.

ANTECEDENTES PERSONALES

I. Tetánica a los 14 años. Bronconeumonía en 7 ocasiones (la última hace 7 años). Absceso en pulmón derecho a los 32 años. Crisis asmática en los últimos años. No amigdalectomizado, ni apendicectomizado. Afección hepática. Fumador de 40 cigarrillos/día de tabaco negro con filtro desde los 12 años hasta hace 2 meses. Bebedor moderado.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde hace 1 año presentaba molestias en garganta con sensación de cuerpo extraño siguiendo tratamiento médico en varias ocasiones. Hace 3 meses empezó a presentar disfagia para sólidos y líquidos de intensidad progresiva. En los 2 últimos meses se ha añadido disfonía y discreta hiporexia. Tras biopsia practicada por su especialista ORL se le remite para tratamiento radiológico.

Actualmente presenta la misma sintomatología descrita.

EXPLORACION CLINICA

Buena coloración de piel y mucosas. Boca séptica. Faringe con mucosa engrosada y seca. No adenopatías cervicosupraclaviculares ni axilares. Abdomen globuloso, hepatomegalia de 2 traveses de dedo.

ORL: Lesión vegetante a ambos lados de aritenoides derecho del tamaño de una avellana aproximadamente.

EXPLORACION ANALITICA

Leucocitosis ($12.000/mm^3$). Resto normal.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: engrosamiento pleural lado derecho. Tránsito esofágico: invasión de seno piriforme derecho, sin paso de contraste a vías aéreas. Tomografías de laringe: infiltración y rigidez de la banda ventricular derecha.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide.

DIAGNOSTICO

Ca. de ventrículo laringeo derecho.
OMS: 161.1 Extensión: T₄ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO		Paciente nº 14'	Datos 1
Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>V.M.M.</u>	<u>1</u>	<u>26/08/22</u>	<u>11.642</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Ventriculo laríngeo derecho propagado a seno piriforme.</u>			
INTERVENCIÓN Fecha: <u>10/05/78</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		FATOLÓGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>1</u>	
		<u>Carcinoma epidermoide.</u>	
CLASIFICACION T <u>4</u> N <u>0</u> M <u>0</u>			
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Larínge.</u> a-p	<u>15</u> mm	<u>5</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>15</u> mm	<u>5</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación: <u>Co - 60</u>	
Nº de sesiones <u>30</u>	
D _c por sesión <u>1,8 Gy</u>	
D. tumor total <u>54 Gy</u>	
Fecha comienzo: <u>05/06/78</u>	Fecha fin tratamiento: <u>14/07/78</u>

GRUPO TESTIGO

Paciente nº 14'

Datos 2

REACCION CUTANEA (Zona irradiada)	Durante tratamiento	Fin tratamiento
0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	1	1
EFFECTOS SECUNDARIOS		
Náuseas _____ 0= No 1= ligero	1	1
Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso	0	0
Otros efectos:		
1 Hiporexia _____	0	1
2 _____	—	—

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
Método de medida:			
TU 1 Exploración O.R.L. y Tomografías.	26/10/78	12	5
TU 2 _____	_____	_____	_____
Progresión tumoral confirmada <u>04</u> meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Cirugía</u>			
Muerte del paciente <u>—</u> meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no <u>—</u>			
Causa de la muerte: _____			

Nombre: C.P.F Sexo: H Edad: 63
E. Civil: C Profesión: S.L.
Fecha de consulta: 02/06/80

Paciente nº 15'
Hª n° 11.742

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre muerto de infarto de miocardio a los 70 años. Madre muerta de afección sanguínea a los 65 años. 7 hermanos viven sanos. Hijos: 5 viven sanos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Cistitis de repetición. No amigdalectomizada, no apendicectomizada. Menarquia a los 13 años; T: 10-12/30; eumenorrea. Casada a los 22 años. 5 embarazos y partos normales, no abortos. Enfermedades propias de la infancia. No alérgica. Menopausia a los 44 años.

ENFERMEDAD ACTUAL

En Octubre-Diciembre del 78 había sido tratada por nosotros con Telecobaltoterapia + Radio sobre cuello uterino por carcinoma indiferenciado (T_{3a} No Mo).

La consulta actual obedece a una revisión de rutina. No presenta sintomatología general. Localmente solo refiere polaquiuria, no metrorragia, no leucorrea.

EXPLORACION CLINICA

Buen aspecto general, con palidez de piel, obesidad difusa, abdomen globuloso, no se palpan organomegalias.

Exploración ginecológica: cleisis de 2/3 superiores de vagina limpia, paredes vaginales lisas, no hemorragias, ni leucorrea. Por tacto rectal útero aumentado de tamaño, duro y fijo. Parametrio derecho acortado. No edemas de extremidades.

EXPLORACION ANALITICA

Hematies: 3.602.000. Índice de Katz: 51,75. Resto normal.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Urografía i.v.: buena eliminación renal bilateral. Efecto de masa muy prominente comprimiendo vejiga. Ecografía: tumoración de gran tamaño, de contenido mixto que comprime vejiga y corresponde a útero tumoral.

DIAGNOSTICO

Ca. de cuello uterino irradiado y recidivado en la actualidad.
O.M.S.: 180.8 Extensión: rT_{2b} No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO Paciente nº 15' Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>C.P.F.</u>	<u>2</u>	<u>09/11/15</u>	<u>11.742</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cuello uterino.</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>02/10/78</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>3</u>	
CLASIFICACION rT <u>2b</u> N <u>0</u> M <u>0</u>		<u>Ca. indiferenciado.</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Cuello uterino.</u> a-p	<u>160</u> mm	<u>100</u> mm
Método de medida: <u>Ecografía</u> d-i	<u>90</u> mm	<u>80</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación: <u>Co - 60</u>	
Nº de sesiones <u>6A + 20B</u>	
D _c por sesión <u>A= 1,66 Gy B= 2 Gy</u>	
D _t tumor total <u>50 Gy</u>	
Fecha comienzo: <u>11/06/80</u>	Fecha fin tratamiento: <u>16/07/80</u>

GRUPO TESTIGO	Paciente nº 15'		Datos 1
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	Durante tratamiento <u>0</u>	Fin tratamiento <u>0</u>	
EFFECTOS SECUNDARIOS Náuseas _____ 0= No 1= ligero Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso Otros efectos: 1 <u>Hiporexia</u> _____ 2 _____	<u>1</u> <u>0</u> <u>2</u> _____	<u>1</u> <u>0</u> <u>2</u> _____	

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida:	Fecha:	a-p (mm)	d-1 (mm)
TU 1 <u>Ecografía.</u> _____	<u>13/11/80</u>	<u>100</u>	<u>80</u>
TU 2 _____	_____	_____	_____
Progresión tumoral confirmada _____ meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: _____ _____			
Muerte del paciente <u>06</u> meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no _____			
Causa de la muerte: <u>Persistencia tumoral.</u> _____ _____			

Paciente no 16'
H^o n° 10.150

Nombre: F.N.P. Sexo: V Edad: 58
E. Civil: C. Profesión: Mozo en empresa
Fecha de consulta: 01/03/74

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido a los 72 años de A.V. Encefálico. Madre fallecida a los 81 años (desconoce la causa). Hermanos: 1 muerto de TB pulmonar, 6 muertos (desconoce la causa), 3 viven sanos. Hijos: 4 fallecidos en la infancia, 5 viven sanos. No antecedentes diabéticos, ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Úlcus gastroduodenal crónica. Niega intervenciones quirúrgicas. Accidente de trabajo con fractura de tobillo derecho. Bebedor de 2 litros de vino al día, alguna copa de licor, alguna cerveza. Fumador desde los 16 años, unos 30-40 cigarrillos/día. Actualmente fuma 4-5 cigarrillos/día.

ENFERMEDAD ACTUAL

En Junio de 1973 comienza a notar disfagia para sólidos que se hizo progresivamente más intensa, presentando un mes después dolor en laringe irradiado a región submandibular derecha y hemicraneo del mismo lado. En Septiembre 73 se añade afonía. Durante este tiempo ha seguido distintos tratamientos médicos sin conseguir la remisión de los síntomas.

Actualmente presenta la sintomatología descrita con tos seca, no disnea, no anorexia, no astenia ni pérdida de peso.

EXPLORACION CLINICA

Microadenopatías cervicales derechas. Oroscopia simple normal. No adenopatías supraclaviculares. Abdomen normal.

ORE: Tumoración de cara laríngea de epiglotis con invasión de seno piriforme derecho y banda; la cuerda del mismo lado está sustituida por una masa tumoral.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

TÓRAX: no imágenes metastásicas. Laringe lateral: aumento de cara posterior de epiglotis. Tomografías de laringe: formación dependiente de banda derecha, que practicamente cierra la luz.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide de globos corneos.

DIAGNOSTICO

Ca. de cara laríngea de epiglotis.

O.M.S.: 161.1 Extensión: T₃ No Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO Paciente nº 16' Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>F.N.P.</u>	<u>1</u>	<u>15/10/15</u>	<u>10.150</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Cara laríngea de epiglottis extendida a seno piriforme.</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>05/03/74</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>1</u>	
CLASIFICACION T <u>3</u> N <u>0</u> M <u>0</u>		<u>Carcinoma epidermoide de globos corneos</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Laringe</u> a-p	<u>20</u> mm	<u>20</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa</u> d-i	<u>15</u> mm	<u>15</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación: _____	<u>Co - 60</u>
Nº de sesiones _____	<u>35</u>
D _t por sesión _____	<u>1,54 Gy</u>
D _t tumor total _____	<u>54 Gy</u>
Fecha comienzo: _____	Fecha fin tratamiento: _____
<u>11/03/74</u>	<u>26/04/74</u>

GRUPO TESTIGO

Paciente nº 16'

Datos 2

REACCION CUTANEA (Zona irradiada)	Durante tratamiento	Fin tratamiento
(0 = Ninguna 11 = Eritema 12 = Descamación seca 13 = Dermatitis húmeda leve 14 = Dermatitis húmeda extensa 15 = Pigmentación ligera 16 = Pigmentación intensa	<u>5</u>	<u>5</u>
EFFECTOS SECUNDARIOS		
Náuseas _____ 0= No 1= ligero	<u>0</u>	<u>0</u>
Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso	<u>0</u>	<u>0</u>
Otros efectos:		
1 _____	---	---
2 _____	---	---

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
Método de medida:			
TU 1 Exploración O.R.L. y Tomo- grafías.	<u>12/06/74</u>	<u>22</u>	<u>20</u>
TU 2 _____	_____	_____	_____
Progresión tumoral confirmada <u>03</u> meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Cirugía (laringectomía total).</u>			
Muerte del paciente _____ meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no _____			
Causa de la muerte: _____			

Nombre: M.CH.A Sexo: V Edad: 55
E. Civil: C. Profesión: Albañil
Fecha de consulta: 14/07/75

Paciente no 17'
H^a n° 10.516

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre fallecido no sabe la causa. Madre fallecida a los 85 años desconoce la causa. Un hermano vive sano. Esposa sana. Hijos: 10 viven sanos.
No antecedentes diabéticos, ni oncológicos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Sífilis a los 30 años. Casado a los 35 años. Fumador de 15 cigarrillos/día de tabaco negro sin filtro. No bebedor. Niega otros antecedentes médico-quirúrgicos.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace 7 meses comenzó a notar otodinia izquierda intensa seguida en los días posteriores de la aparición de una tumoración en región cervical derecha por lo que fue tratado médicamente sin conseguir resultado. Ingresado en centro hospitalario de su provincia de origen fue sometido a tratamiento en Bleomicina tras lo cual se le remite para tratamiento radiológico.

Actualmente presenta diplopia, pérdida de agudeza visual de ojo derecho, epistaxis, pérdida completa de oído izquierdo. Mareos frecuentes, no astenia ni anorexia.

EXPLORACION CLINICA

Edema en lado izquierdo de la cara. Toda la red cervical izquierda está ocupada por una masa dura y fija. Ojo derecho estrabismo divergente. Pérdida de audición lado izquierdo. No adenopatías cervicales derechas ni supraclaviculares. Buena permeabilidad de ambas coanas. Abdomen normal no organomegalias.

ORL: Tumoración que invade casi toda la pared lateral izquierda de cavum.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: normal. Hirtz: Ocupación seno esfenoidal en su lado izquierdo, probable afectación de peñasco.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma indiferenciado.

DIAGNOSTICO

Ca. de cavum con metastasis cervicales izquierdas.

OMS: 147.2 Extensión: T₄ N₃ Mo

TRATAMIENTO

Telecobaltoterapia.

-185- 345

Paciente	GRUPO TESTIGO	Paciente nº 17'	Datos 1
M.CH..A.	Sexo (1=V 2=H) <u>1</u>	Fecha nacimiento <u>--/--/20</u>	Nºpaciente <u>10.516</u>

LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO Cavum nasofaríngeo con metastasis ganglionares cervicales.

INTERVENCION Fecha: <u>17/07/75</u>	ANATOMIA 1= muy diferenciado
Tipo: 1= sin intervención	PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado
2= biopsia	3= indiferenciado
3= extirpación parcial <u>2</u>	4= no consta A.P.
4= extirpación total	<u>3</u>
	<u>Carcinoma epidermoide.</u>
CLASIFICACION T <u>4</u> N <u>3</u> M <u>0</u>	

OTRAS CLASIFICACIONES

MEDIDAS TUMORALES

	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Nasofaringe</u> a-p	<u>45</u> mm	<u>15</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>20</u> mm	<u>7</u> mm
Localización TU 2 <u>Cadena cervical izda.</u> a-p	<u>120</u> mm	<u>0</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>60</u> mm	<u>0</u> mm

RADIOTERAPIA

Tipo de radiación:	<u>Co - 60</u>
Nº de sesiones	<u>TU1: 36 TU2: 22</u>
D _c por sesión	<u>TU1= 1,35 Gy TU2= 2,1 Gy</u>
D _t tumor total	<u>TU1= 48,6 Gy TU2= 46,2 Gy</u>

Fecha comienzo:	Fecha fin tratamiento:
<u>Cavum: 22/07/75</u>	<u>Cavum: 19/09/75</u>
<u>Cadena cervical izda.: 22/07/75</u>	<u>Cadena cervical izda.: 22/08/75</u>

GRUPO TESTIGO	Paciente nº 17'	Dtos 2
REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0 = Ninguna 1 = Eritema 2 = Descamación seca 3 = Dermatitis húmeda leve 4 = Dermatitis húmeda extensa 5 = Pigmentación ligera 6 = Pigmentación intensa	Durante tratamiento <u>1</u>	Fin tratamiento <u>5</u>
EFFECTOS SECUNDARIOS Náuseas _____ 0= No 1= ligero 2= moderado Vómitos _____ 3= intenso Otros efectos: 1 _____ 2 _____	Durante tratamiento <u>1</u> <u>0</u> _____ _____	Fin tratamiento <u>1</u> <u>0</u> _____ _____

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS	Fecha:	a-p (mm)	d-i (mm)
Método de medida:			
TU 1 Exploración ORL. Tomografías.	16/01/76	<u>15</u>	<u>7</u>
TU 2 Exploración directa.	16/01/76	<u>0</u>	<u>0</u>
Progresión tumoral confirmada <u>08</u> meses después del comienzo del tratamiento			
Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Telecobaltoterapia.</u>			
Muerte del paciente _____ meses después del comienzo del tratamiento.			
Autopsia 1= sí 2= no _____			
Causa de la muerte: _____			

Nombre: L.L.M. Sexo: V Edad: 41
E. Civil: C Profesión: Granjero
Fecha de consulta: 26/07/73

Paciente nº 18'
Hª nº 10.025

ANTECEDENTES FAMILIARES Y HEREDITARIOS

Padre muerto a los 50 años, desconoce la causa. Madre muerta a los 75 años de A.V.
Encefálico. Hermanos: 3 muertos en la infancia, 5 viven sanos. Hijos: 3 viven sanos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Accidente con sección de 2º y 3er dedos de la mano derecha hace 18 años. Fumador desde los 18 años, 20 cigarrillos día de tabaco negro, sigue fumando actualmente. Bebedor de 1 litro de vino al día, niega licores, alguna cerveza ocasional.
Niega otra patología médico-quirúrgica.

ENFERMEDAD ACTUAL

Hace dos meses y medio empezó a notar disfagia de intensidad progresiva. Hace 1 mes y medio se nota crecimiento de una tumoración en el ángulo formado por encía inferior y superior, visto por su especialista ORL nos es remitido para tratamiento radiológico.

Actualmente continua con disfagia sin trismus ni dificultad para la masticación. No tos, no disnea, no astenia. Pérdida de peso y anorexia.

EXPLORACION CLINICA

Regular aspecto general. Oroscofia simple: Tumoración que afecta extremo posterior de ambas encías del lado derecho y lengua. Adenopatía dura dolorosa adherida a planos profundos en ángulo mandibular izquierdo.

ORL: Tumoración úlcero vegetante que invade en lado dcho. velo, amígdala, la unión de ambas maxilares, surco glosomaxilar y lengua en una extensión de unos 3 cm.

EXPLORACION ANALITICA

Dentro de la normalidad.

EXPLORACION RADIOLOGICA

Tórax: no imágenes metastásicas. Ramas mandibulares: no imágenes osteolíticas.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO

Carcinoma epidermoide notablemente diferenciado.

DIAGNOSTICO

Cca. de amígdala derecha con metastasis cervicales.

OMS: 146.0 Extensión: T₄ N₃ Mo

TRATAMIENTO

Telocobaltoterapia.

GRUPO TESTIGO Paciente nº 18' Datos 1

Paciente	Sexo (1=V 2=H)	Fecha nacimiento	Nºpaciente
<u>L.L.M.</u>	<u>1</u>	<u>23/04/32</u>	<u>10.021</u>
LOCALIZACION DEL TUMOR PRIMITIVO <u>Amígdala derecha.</u>			
INTERVENCION Fecha: <u>27/07/73</u>		ANATOMIA 1= muy diferenciado	
Tipo: 1= sin intervención		PATOLOGICA 2= moderadamente diferenciado	
2= biopsia		3= indiferenciado	
3= extirpación parcial <u>2</u>		4= no consta A.P.	
4= extirpación total		<u>1</u>	
CLASIFICACION T <u>4</u> N <u>3</u> M <u>0</u>		<u>Carcinoma epidermoide.</u>	
OTRAS CLASIFICACIONES			

MEDIDAS TUMORALES	Pre-tratamiento	Fin tratamiento
Localización TU 1 <u>Amígdala derecha.</u> a-p	<u>50</u> mm	<u>8</u> mm
Método de medida: <u>Exploración directa.</u> d-i	<u>30</u> mm	<u>4</u> mm
Localización TU 2 _____ a-p	_____ mm	_____ mm
Método de medida: _____ d-i	_____ mm	_____ mm

RADIOTERAPIA	
Tipo de radiación:	<u>C6 - 60</u>
Nº de sesiones	<u>34</u>
D _c por sesión	<u>2,05 Gy</u>
D _c tumor total	<u>70 Gy</u>
Fecha comienzo:	Fecha fin tratamiento:
<u>10/08/73</u>	<u>14/09/73</u>

GRUPO TESTIGO

Paciente nº 18'

Datos 2

REACCION CUTANEA (Zona irradiada) 0) = Ninguna 1) = Eritema 2) = Descamación seca 3) = Dermatitis húmeda leve 4) = Dermatitis húmeda extensa 5) = Pigmentación ligera 6) = Pigmentación intensa	Durante tratamiento <p style="text-align: center;"><u>6</u></p>	Fin tratamiento <p style="text-align: center;"><u>2</u></p>
EFECTOS SECUNDARIOS NSúseas _____ 0= No 1= ligero Vómitos _____ 2= moderado 3= intenso Otros efectos: 1) _____ 2) _____	<p style="text-align: center;"><u>0</u></p> <p style="text-align: center;"><u>0</u></p> <p style="text-align: center;">—</p> <p style="text-align: center;">—</p>	<p style="text-align: center;"><u>0</u></p> <p style="text-align: center;"><u>0</u></p> <p style="text-align: center;">—</p> <p style="text-align: center;">—</p>

EVOLUCION DE LAS LESIONES IRRADIADAS Método de medida: T01 11 <u>Exploración O.R.L.</u> T01 22 _____	Fecha: a-p (mm) d-i (mm) <u>11/12/73</u> <u>10</u> <u>6</u> _____ _____ _____
Progresión tumoral confirmada <u>06</u> meses después del comienzo del tratamiento Tratamiento tras la progresión tumoral: <u>Betatrón (electrones)</u> Muerte del paciente _____ meses después del comienzo del tratamiento. Autopsia 1= sí 2= no _____ Causa de la muerte: _____ _____	

