Artigo Original

Análise retrospectiva de 29 casos de tumores neuroendócrinos de alto grau de colo uterino e vagina tratados no INCA entre 2002 e 2012

Retrospective analysis of 29 cases of high-grade neuroendocrine tumors of the cervix and vagina in INCA treated between 2002 and 2012

Priscilla Secioso Pentagna, Adolfo Silvestre, Paulo Mora, Claudio Calazan do Carmo

INCA - RJ

↗ Palavras-chave

Carcinoma neuroendócrino, colo do útero, vagina.

■ Resumo

O carcinoma de pequenas células com diferenciação neuroendócrina é uma neoplasia que ocorre mais comumente no pulmão, porém também é descrita em sítios extrapulmonares. A presença desse tumor no trato genital é rara, acometendo em uma incidência maior o colo do útero e mais raramente a mucosa vaginal. Apesar da raridade, esse tipo de tumor deve ser considerado no diagnóstico diferencial dos tumores do trato genital quando a morfologia das células sugerir diferenciação neuroendócrina, pois apresenta particularidades únicas e prognóstico reservado, com tratamento diferenciado em relação a outras neoplasias do trato ginecológico. Realizou-se uma consulta através da patologia do INCA de dados morfológicos de carcinoma neuroendócrino e a sua ocorrência no colo uterino e na vagina. Foram analisadas 29 pacientes cuja mediana de sobrevida escalonada por estádio I, II, III e IV foi de 20,0 meses, 13,3 meses, 1,7 meses e 1,0 mês, respectivamente. Estadios iniciais, assim como ausência de metástases ao diagnóstico e tratamento com quimioterapia foram associados com maior sobrevida. A alta taxa de resposta completa inicial, mas com recidivas precoces e alta mortalidade, nos sugere que novos estudos ainda são necessários para definição de novas estratégias terapêuticas mais eficazes.

↗ Keywords

Neuroendocrine carcinoma, cervix, vagina.

■ Abstract

Small cell carcinoma with neuroendocrine differentiation occurs more commonly in the lung, but is also described in extrapulmonary sites. The presence of this tumor in the genital tract is rare, they are more frequently seen in the cervix than in the vaginal mucosa. Despite the rarity of this tumor, it should be considered among the differential diagnosis of tumors of the genital tract when cell morphology suggests neuroendocrine differentiation. therefore presents unique peculiarities and prognosis, with different treatment from all other malignancies of gynecological tract. Pathology consultation was done by the internal system of INCA, asking for morphological neuroendocrine carcinoma and their occurrence in the cervix and vagina. 29 patients were analized. The median survival echelon stage I, II,

↗ Enviado: 27/02/2013 | Aprovado: 04/07/2013

III and IV was 20.0, 13.3, 1.7 and 1.0 months, respectively. Early stages, as well as absence of metastases at diagnosis and chemotherapy were associated with longer survival. The high initial complete response rate, with early recurrence and high mortality, suggests that further studies are still needed to define new therapeutic strategies effective.

■ Introdução

O carcinoma de pequenas células com diferenciação neuroendócrina ou oat-cell carcinoma ocorre mais comumente no pulmão, porem são descritos achados em sítios extrapulmonares como cabeça e pescoço, trato gastrintestinal, pâncreas, pele[1] e em trato genital feminino como ovário[2], endométrio[3], colo de útero[4], vulva[5] e vagina[6].

Microscopicamente é indistinguível do pulmão e os pacientes podem se apresentar inicialmente assintomáticos. Porém, a presença de dor localizada, sangramento vaginal, massa abdominal ou sintomas relacionados a metástases hepáticas, nos ossos, pulmão ou linfonodos regionais também pode ocorrer. Ocorre também isoladamente ou associados a síndrome de Cushing[7], hipercalcemia e Síndrome da Secreção Inapropriada de Antidiurético[8].

A primeira descrição de um subtipo neuroendócrino no trato genital feminino foi em 1972 por Albores-Saavedra et al , diagnosticado como carcinoma da cérvice uterina[4]. A presença de marcadores neuroendócrinos no trato genital de cérvice e vagina foi descrito em 1986, como tumores com grupamentos de pequenas células pouco diferenciados, semelhante a outros tumores neuroendócrinos de pequenas células, que ocasionalmente exibiam diferenciação escamoide ou glandular focal[9]. O Carcinoma neuroendócrino de pequenas células é uma variante rara de carcinoma cervical invasor de comportamento agressivo[10]. Sua presença no epitélio da mucosa vaginal como série de casos foi primariamente descrito em 1989, onde foram relatados três casos desse subtipo em vagina, com achados de microscopia eletrônica revelando citoplasma com grânulos tipo neurosecretores e processos citoplasmáticos consistentes com células neuroendócrinas[6].

Tem sido descrito como uma neoplasia agressiva propenso a metástases precocemente. Com pouco tempo de sobrevida na maioria dos casos[11]. Na primeira série de casos relatado em 1989 os pacientes foram tratados com radioterapia local, mas o surgimento de metástases precoces sugeria a necessidade de tratamento sistêmico para esta doença[6].

O carcinoma neuroendócrino primário da mucosa vaginal é um subtipo raro e incomum, tendo sido descritos poucos casos em literatura. Existem vários tipos de câncer do epitélio vaginal, dentre eles, o mais comum é o carcinoma de células escamosas (67,7%). Outras malignidades incluem adenocarcinoma, melanoma, linfoma e muito raramente carcinoma neuroendocrino. Adenocarcinoma é uma variante presente em 16,5%, melanoma em 8,8% e a variante de células claras em 1,9%[12]. O subtipo neuroendócrino não possui incidência determinada pela raridade dos casos.

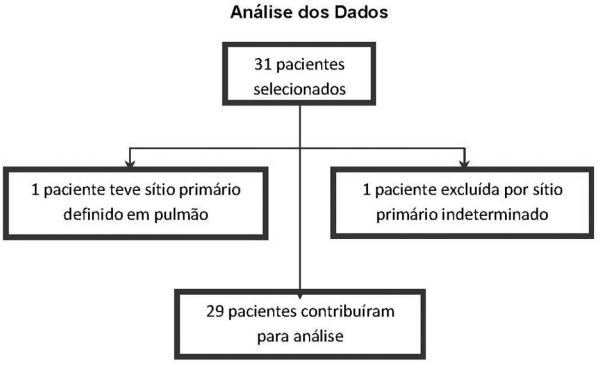
Com a avaliação das características clínicas das pacientes, resposta ao tratamento oferecido no INCA e sobrevida global comparados com a literatura mundial, objetivamos uma descrição de perfil clínico e demográfico das pacientes com tumor neuroendócrino de colo uterino e vagina tratadas no INCA em um período de 10 anos (janeiro de 2002 a janeiro de 2012).

■ Metodologia

Estudo de Coorte Retrospectivo. Realizada consulta pela patologia do INCA através de dados morfológicos de carcinoma neuroendócrino em cruzamento com topografia em colo uterino e vagina. Selecionados 31 casos de carcinoma neuroendócrino do trato genital de janeiro de 2002 a janeiro 2012 e realizada pesquisa direta ao prontuário.

Uma paciente foi excluída por não ter conseguido diferenciação de sítio primário entre endométrio e colo de útero e uma paciente foi excluída por ter sítio primário definido em pulmão. Foram analisados 29 casos (Fig1). Análise estatística realizada pelo programa SPSS.

Figura 1.



■ Endereço para correspondência:
Priscilla Secioso Pentagna
e-mail: priscillasecioso@yahoo.com.br
Rua Real Grandeza 59 bl 2 ap 102 Botafogo, CEP 22281-033,
Rio de Janeiro – RJ

■ Resultados

Dos 29 casos analisados da instituição, 25 (86,2%) eram originários de colo uterino e 4 (13,7%) da mucosa vaginal. A média de idade foi de 48 anos (tabela 1).

Tabela 1.

Características dos Pacientes	n	%
Sítio Primário		
Colo do Útero	25	86,2%
Vagina	4	13,8%
Idade Mediana (anos)	48	
30-40	6	20,7%
41-50	10	34,5%
51-60	8	27,6%
61-70	5	17,3%
ECOG		
0	8	27,6%
1	15	51,7%
2	5	17,3%
Não informado	1	3,4%
Comorbidades	14	48,2%
Tabagismo	11	37,9%
Estadiamento (FIGO)		
I	6	20,7%
II	8	27,6%
III	5	17,3%
IV	10	34,5%
Tratamento utilizado		
Etoposide/Platina (EP)	10	34,5%
EP + Radioterapia	8	27,6%
Carboplatina/Etoposide	2	6,9%
Cirurgia + EP	2	6,9%
Radioterapia	1	3,4%
Vincristina/adriamicina/ ciclofosfamida	1	3,4%
Outros*	5	17,3%

*Perda de segmento antes de tratar ou virgem de tratamento

Na série apresentada a maior parte das pacientes apresentava-se com Performance Status (ECOG) 1, e a maioria possuía estádio clínico IV pela FIGO ao diagnóstico. Tabagismo e presença de comorbidades não se mostraram relevantes com relação ao prognóstico, p= 0,96 e p=0,98 respectivamente.

No diagnóstico, uma paciente tinha doença hepática metastática, uma pulmonar, seis em linfonodos e uma em ossos. No total, 34,5% dos nossos pacientes apresentavam metástases ao diagnóstico. No período analisado subsequente, uma paciente evoluiu com metástase hepática isolada, duas com metástases pulmonares, uma em SNC, quatro em linfonodos e órgãos nobres (fígado e pulmão) e quatro apenas em linfonodos.

Das pacientes analisadas quanto ao tipo de tratamento utilizado, a maior parte fez terapia baseada em platina e etoposideo, totalizando 25 pacientes (86,2%). Nove pacientes (31,0%) foram tratados com etoposideo e platina concomitantes a radioterapia (oito com cisplastina e etoposideo e uma com carboplatina e etoposideo) e seis pacientes (20,6%) fizeram tratamento com quimioterapia seguido de radioterapia após o término do primeiro tratamento. Duas pacientes perderam seguimento por tratar fora da instituição e uma paciente teve reação alérgica grave a cisplatina no primeiro ciclo, sendo alterado esquema de quimioterapia para Vincristina, Ciclofosfamida e Adriamicina (Tabela 2).

Tabela 2.

Tipos de Tratamento	n	Válido %	Sobrevida (meses)
Etoposide/Cisplatina (EP)	10	34,5	13,4
EP ou Carbo VP+Radioterapia	9	31,0	10,4
Carboplatina/ Etoposide	1	3,4	15,6
Cirurgia + EP	2	6,9	20,0
Radioterapia	1	3,4	75,0
Vincristina/adriamicina/ Ciclofosfamida	1	3,4	11,4
Outros*	5	17,3	1,4

*Perda de segmento antes do tratamento ou virgem de tratamento

Na avaliação de toxicidades, 18 pacientes (62,0%) possuíam algum tipo de toxicidade descrita em prontuário, sendo as mais comuns relacionados ao trato gastrintestinal, 5 pacientes (27,7%) em uso de etoposide e cisplatina e uma paciente (5,5%) em uso de carboplatina e etoposideo (carbo VP). Outras toxicidades como plaquetopenia ocorreu em duas pacientes (11,1%) em uso de carboplatina. Constipação e anemia ocorreram apenas em uma paciente cada (5.5%) em uso de carboplatina. Houve apenas um caso de reação alérgica a cisplatina e um caso de insuficiência renal também relacionado ao uso da cisplatina. Das nove pacientes tratadas com terapia combinada (quimioradioterapia concomitantes), 7 (77,8%) apresentaram neutropenia febril e uma paciente apresentou choque séptico após o segundo ciclo. Outras casos de neutropenias ocorreram em terceira linha com topotecano e no quinto ciclo de carboVP (ambos com um caso cada). Não foi possível graduar as toxicidades subjetivas pela falta de descrição em prontuário. Apesar da alta taxa de toxicidade, não houve diferença de sobrevida nos paci-

entes analisados (p.581) e nenhum de nossos pacientes com neutropenia febril morreu durante o episódio de neutropenia (tabela 3).

Tabela 3.

Presença de Toxicidade (1° linha)	n	Válido %	
Sim	16	55,2%	
Não	8	27,6%	
Missing	5	17,7%	
Tipo de Toxicidade		%	Tratamento (1º linha)
Náuseas	5	20,8%	3 EP, 2 Carbo VP
Anemia	1	4,2%	Carbo VP
Plaquetopenia	1	4,2%	Carbo VP
Constipação	1	4,2%	Carbo VP
Reação alérgica	1	4,2%	CDDP
Insuficiência renal	1	4,2%	CDDP
Neutropenia febril	7	29,2%	EP, Carbo VP
Choque séptico	1	4,2%	EP

A maior parte dos óbitos foi relacionada diretamente com a doença. A taxa de comprometimento de SNC foi baixa, comparada a outros sítios, ocorrendo em duas pacientes (6,8%), uma delas evoluindo para óbito. Metástases hematogênicas e linfonodais ocorreram em 10 pacientes (34,4%) ao diagnóstico e 8 pacientes (27,5%) evoluíram com metástases hematogênicas ou linfonodais ao longo do acompanhamento. Das 18 pacientes que foram a óbito, 8 (44,4%) tiveram a causa mortis diretamente relacionada com a disseminação hematogênica ou linfonodal (Tabela 4).

Tabela 4.

Causas de Óbito	n 18
Metástases Pulmonares	2
SVCS	1
Suboclusão intestinal	5
Outras Metástases Abdominais*	4
Metástase SNC	1
Metástase Hepática	4
TEP	1

* Massas abdominais volumosas, hidronefrose

Na análise univariada, os fatores preditores significativos de sobrevida global foram Performance Status (ECOG), $p<0.001$, taxa de resposta completa em primeira linha, p 0.015, estadiamento agrupado, p 0.015 e presença de metástases ao diagnóstico, p 0.001 (tabela 5). Não foi realisado nova biópsia nos pacientes analisados para verificação de resposta patológica completa.

A sobrevida atuarial calculada na amostra foi de 44% em 1 ano e 17% em 3 anos, semelhante a literatura para tumores neuroendócrinos. A mediana global foi de 10,9 meses, com tempo médio de segmento de 44,5 meses (IC 95% 29,5-59,4). A sobrevida em 5 anos foi estimada em 6%.

■ Discussão

O carcinoma neuroendócrino de pequenas células tem sido descrito como uma neoplasia agressiva propenso a metástases precocemente. Longo tempo de sobrevida não tem sido documentado[11].Na primeira série de casos relatado em 1989 os pacientes foram tratados com radioterapia local, mas o surgimento de metástases precoces sugeria a necessidade de tratamento sistêmico para esta doença[6].

As pacientes também necessitam de estadiamento completo para melhor discussão sobre o tratamento a ser proposto para doença extensa ou limitada. PET-TC é um exame de imagem não invasivo com maior acurácia para estadiamento nodal e de sítios metastásticos e para a avaliação de resposta em pacientes com carcinoma neuroendócrino[13].

Em um estudo caso controle comparou-se pacientes com carcinoma neuroendócrino da cérvice em estádios clínicos IIA ou menores a carcinoma de células escamosas. O estudo foi realizado de janeiro de 1996 a junho de 2008 e as pacientes tratados com histerectomia radical e terapia adjuvante obtiveram uma taxa de recorrência de 59,4%, sobrevida livre de progressão e sobrevida global comparados a do carcinoma de células escamosas de 16,9 e 30,6 meses versus 47,7 e 49,1 meses, respectivamente, com $p<0,05$, confirmando o prognóstico desfavorável do carcinoma neuroendócrino de colo uterino[14].

Não há nenhum ensaio prospectivo que compare cirurgia primária com radio e quimioterapia combinados. Pacientes com linfadenopatia podem ser candidatas e quimioterapia combinada à radioterapia. O tratamento da doença avançada é derivado da extrapolação do tratamento do carcinoma neuroendócrino de pequenas células do pulmão. Pacientes com estádios clínicos precoces tem alta mortalidade a despeito de tratamento agressivo[15]. Quimioterapia é usada para controle de doença a distância e radioterapia para controle local. A combinação das modalidades de tratamento é o manejo atualmente utilizado também no carcinoma de pequenas células de pulmão com doença limitada[16]. Na análise multivariada de um estudo publicado em 2011 de carcinomas neuroendócrinos de cérvice, houve associação de quimioterapia com aumento de sobrevida, favorecendo o uso de terapia sistêmica baseada em platina ou platina com etoposide[17]. Nesse trabalho a maioria das pacientes possuía estádios clínicos

Tabela 5.

Análise univariada	n 29	Válido %	Mediana (IC95%)	Sobrevida (meses)	*p*
ECOG					*p* < .001
0	8	27,6%	9,2-48,7	15,6	
1	15	51,7%	7,8-25,0	11,4	
2	5	17,3%	0,46-9,1	1,4	
Não informado	1	3,4%			
Resposta 1° linha					
RCC	12	41,4%	20,1-57,8	39,0	*p* .015
RP ou DE	9	31,0%	8,5-12,2	10,4	
PD	3	10,3%	3,8-18,9	11,4	
Estadio agrupado					
I e II	14	48,3%	8,7-31,2	20,0	*p* .015
III e IV	15	51,6%	6,0-12,3	9,2	
Metástases no diagnóstico					*p* .001
Não	19	65,5%	7,1-32,8	20,0	
Sim	10	34,5%	5,6-12,7	9,2	

iniciais, com média de sobrevida global de 16,5 meses e sobrevida escalonada por estádio I, II, III e IV de 19, 17, 3 e 1,5 meses respectivamente. Na análise multivariada do trabalho, estádio precoce e adição de quimioterapia foram associados a aumento de sobrevida[17].

Na análise retrospectiva de 43 pacientes com carcinoma neuroendócrino publicado em 2012, 32 apresentavam estadios precoces e 11 tinham estadios avançados ao diagnóstico. Todas as pacientes apresentavam algum tipo de intervenção cirúrgica. A média de sobrevida das pacientes foi de 89.6 meses e 34.4 meses respectivamente. Metástases nodais e hematogênicas precoces resultaram em um prognóstico pior[18].

Na amostra analisada a mediana de sobrevida escalonada por estádio I,II,III e IV foi de 20,0 meses, 13,3 meses, 1,7 meses e 1,0 mês respectivamente. A sobrevida por estádios precoces, ou seja, I e II vs III e IV obteve sobrevida de 20,0 e 9,2 meses, respectivamente. Estadios precoces, assim como ausência de metástases ao diagnóstico e tratamento com quimioterapia foram associados com maior sobrevida.

A sobrevida global obtida pode ter sido prejudicada pela alta incidência de estágios avançados ao diagnóstico, tendo em vista que em outros estudos a prevalência de estádios clínicos avançados foi menor. Uma das explicações pode ser o Sistema Único de Saúde e a agressividade da patologia, pelo atraso diagnóstico. Obtivemos um n pequeno com estadio clínico I, com apenas 6 pacientes (20,7%), associado a baixas taxas de cirurgia e não foi feito tratamento com intuito neoadjuvante o que pode ter afetado os dados de sobrevida. Apesar das limitações, quando calculado a sobrevida atuarial, obtivemos dados semelhantes a literatura para tumores neuroendócrinos de alto grau: 44% em 1 ano, 17% em 3 anos, semelhante a literatura para tumores neuroendócrinos. A sobrevida em 5 anos foi estimada em 6%. Nossa mediana de sobrevida global foi de 10,9 meses, com tempo médio de segmento de 44,5 meses (IC 95% 29,5-59,4).

Assim como outros tumores, a presença de resposta clínica completa nos pacientes analisados foi diretamente relacionado com melhor sobrevida, *p* 0.015. Não foi realizada cirurgia posteriormente nesses pacientes por não ser rotina do serviço.

O alto índice de neutropenia febril, nas pacientes da amostra tratadas com terapia combinada, pode ter decorrido por questões logísticas, pois as pacientes que receberam radioterapia o fizeram em serviço terceirizado fora do INCA, com programação bidimensional e não conformacional o que pode ter aumentado o campo de irradiação e elevado a taxa de neutropenia febril.

O Guideline da ASCO[19] recomenda que o uso de filgrastima profilática deve ser evitado nas pacientes que recebem quimioterapia concomitante a radioterapia, particularmente quando a irradiação envolve o mediastino. O uso terapêutico pode ser considerado em pacientes recebendo radioterapia isolada se neutropenia secundária prolongada são esperados[19]. Na prática a filgrastima não é usada em radioterapia, devido a um aumento das taxas

de complicações[20], com o aumento do número de complicações cutâneas[21].

O Carcinoma neuroendócrino do trato genital é uma entidade rara, porém de alta agressividade com particularidades em seu tratamento e prognóstico. As altas taxas de respostas completas iniciais, com recidivas precoces e alta mortalidade, nos sugere que novos estudos ainda são necessários para definição de novas estratégias terapêuticas eficazes. É possível que a identificação de marcadores biomoleculares para essa doença possa ser um caminho. Alguns tumores neuroendócrinos de baixo grau já tiveram marcadores biomoleculares identificados, como o c-Kit no GIST, porém tumores de alto grau, ainda carecem da identificação de vias e bloqueio das mesmas, para que possam ser tratados de maneira mais definitiva, obtendo maior sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Referências

1. Ibrahim NBN, Briggs JC, Corbishley CM. Extra pulmonary oat cell carcinoma. Cancer 1984;54:1645-1661
2. Young RH, Dickerson GR, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary: an analysis of 75 cases of a distrinctive ovarian tumor commonly associated qith hypercalcemia. Lab Invest 1987; 56:89
3. Van Hoevenk H, Hudock JA, Woodruff JM, Suhrland MJ. Small Cell carcinoma of the endometrium. Int J Gynecol Pathol 1995; 14:21-29
4. Albores- Saavedra J, Poucell S. Rodriguez-Martinez HÁ. Primary carcinoid of the cervix. Pathologica 1972;10:185-193
5. Jones MA, Mann EW, Caldwell CL, Tarraza HM, Dickerson GR, Young RH. Small cell neuroendocrine carcinoma of Bartholin´s gland. AM J Clin PAthol 1990;94:439-442
6. Small cell carcinoma of the vagina with neuroendocrine features. A report of three cases. Hopkins MP, Kumar NB, Lichter AS, Peters WA 3rd, Morley GW. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor. J Reprod Med. 1989 Jul;34(7):486-91.
7. Kathleen M, Colleran MD, Mark R,et al. Small Cell Carcinoma of the vagina causing Cushing´s Syndrome by Ectopic Production and Secretion of ACTH: A case Report.1997. Gynecol Oncol 65,526:529
8. Crowder S, Tuller E. Small Cell Carcinoma of the female Genital Tract. Seminars in Oncology.Feb 2007; 57:59
9. Endocrine and tumor differentiation markers in poorly differentiated small-cell carcinoids of the cervix and vagina. Ulich TR, Liao SY, Layfield L, Romansky S, Cheng L, Lewin KJ. Arch Pathol Lab Med. 1986 Nov;110(11):1054-7.
10. Reagan JW, Harmonic MJ, Wentz WB, et al. Analytical study of the cells in cervical squamous-cell cancer.Lab Invest 1957;6:241
11. Joseph RE, Enghardt MH, Doering DL, Brown BF, et al. Small Cell neuroendocrine carcinoma of the vagina. Cancer. 1992 Aug 15;70(4):784-9
12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD
13. Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, Nanni C, et al. PET/TC imaging in different types of lung cancer: An overview. Eur J Radiol. 2011 Mar 30
14. Lee Sw, Nam JH, Kim DY, et al. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a restropective matched case-control study. Int J Gynecol Cancer. 2010 Apr;20(3):411-6
15. Boruta DM , Schorge JO, Duska LA, Crum CP, Castrillon DH, Sheets EE. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 2001 Apr;81(1):82-7.
16. Ginger J. Gardner , Diane Reidy-Lagunes , Paola A. Gehrig .Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document . Gynecologic Oncology 122 (2011) 190–198
17. Embry JR, Kelly MG, Post MD, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. Gynecol Oncol 120 (2011)444-448
18. Lan-Fang L, Hai-Yan S, Zuo-Ming Y, Jian-Qing Z, Ya-Qing C. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: analysis of the prognosis and role of radiation therapy for 43 cases. Eur J Gynaecol Oncol. 2012;33(1):68-73.
19. Smith T J, Khatcheressian J, Lyman G H, et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline American Society of Clinical Oncology. 2006.
20. Kouroukis C.T., MD, MSc,* Chia S., MD, Verma S., et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer Curr Oncol. 2008 January; 15(1): 9–23.
21. Viswanath L, Bindhu J, Krishnamurthy B, Suresh KP. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) accelerates healing of radiation induced moist desquamation of the skin. Klin Onkol. 2012;25(3):199-205.