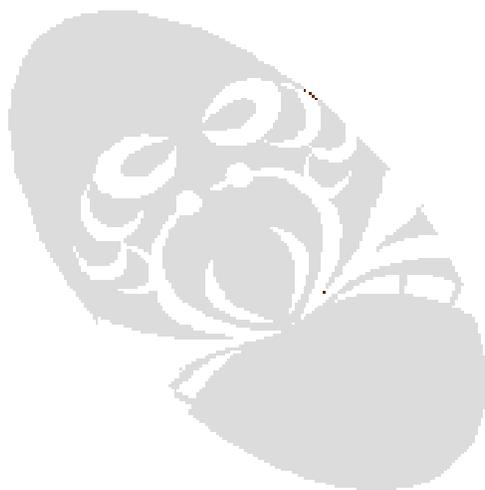


GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Gerencia Central de Prestaciones de Salud

Gerencia de Prestaciones Hospitalarias

Febrero 2011



DR. FELIX RAFAEL ORTEGA ÁLVAREZ

Presidente Ejecutivo de EsSalud

DR. JAVIER ROSAS SANTILLANA

Gerente General de EsSalud

DR. ALFREDO BARREDO MOYANO

Gerente Central de Prestaciones de Salud

DR. TOMÁS PÁRRAGA ALIAGA

Gerente de Prestaciones Hospitalarias

EQUIPO TÉCNICO PARA LA ELABORACIÓN, ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO:

RED ASISTENCIAL REBAGLIATI:

Dr. Mario Gamarra Paredes – Médico Asistente del Servicio de Ginecología Oncológica

Dra. Mónica Calderón Anticono – Médico Asistente del Servicio de Oncología Médica

Dra. Rossina Arroyo Barrios – Médico Asistente del Servicio de Radioterapia

RED ASISTENCIAL ALMENARA:

Dr. Jaime Puycón Panta – Médico Asistente del Servicio de Oncología Médica

Dr. Max Aliaga Chavez – Médico Jefe del Servicio de Ginecología

Dr. William Concepción Carhuacho – Médico Asistente del Servicio de Ginecología

RED ASISTENCIAL SABOGAL:

Dr. Patricia Pimentel Álvarez – Jefa del Servicio de Oncología Médica

Dr. Carlos Zevallos Pacheco – Médico Asistente del Servicio de Ginecología Oncológica

COORDINADOR – GCPS:

DR. TOMÁS PÁRRAGA ALIAGA

Gerente de Prestaciones Hospitalarias

RESOLUCIÓN QUE APRUEBA LA GUÍA DE PRÁCTICA

RESOLUCIÓN DE GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD N° 19 -GCPs-ESSALUD-2011

Lima, 04 FEB 2011

VISTA:

La Carta N° 076 -GPH-GCPs-ESSALUD-2011, de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, mediante la que se sustenta la selección y priorización para elaboración de los proyectos de las Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artropatías Seronegativas; y

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 366-PE-ESSALUD-2010, de fecha 20 de Agosto del 2010, se aprueba la Estructura Orgánica y el Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud;

Que son funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, conducir la formulación e implantación de normas y procedimientos para la atención integral de salud en los Servicios Finales, Servicios Intermedios, Servicios de Cuidados Críticos, estrategias sanitarias, y organización y articulación de los mismos con criterios de costo-efectividad, basados en evidencias y acorde con las prioridades sanitarias institucionales; a fin de garantizar la oportunidad, pertinencia y continuidad de las prestaciones de salud con los estándares de calidad y eficiencia requeridos; y promover el uso de instrumentos que mejoren la gestión de los servicios, la gestión clínica, intervenciones costo-efectivas y uso de la medicina basada en evidencias



Que, en el artículo 24° del Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, se establece como unidad orgánica de línea a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias;



Que, es función de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, de acuerdo a lo señalado en el literal c) del artículo 34°, del Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud el elaborar y proponer las intervenciones y actividades de la Cartera de Servicios, Guías de Práctica Clínica y Planes de Salud en el ámbito de la consulta ambulatoria y hospitalización con criterios de costo-efectividad, basadas en evidencias y acorde y acorde con las prioridades sanitarias;



Que, en el ejercicio de sus atribuciones, la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias ha conducido la elaboración de las *Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artropatías Seronegativas*; con el concurso de Médicos Especialistas de los Hospitales Nacionales Guillermo Almenara Irigoyen, Edgardo Rebagliati Martins y el Hospital IV Alberto Sabogal Sologuren; acorde a las normas institucionales y sectoriales vigentes, así como a estándares internacionales para la elaboración de GPC Basadas en Evidencias;



Por lo expuesto y por ser de interés Institucional, es necesario aprobar los documentos técnico normativo mencionados en el considerando precedente;

Estando a lo propuesto y de conformidad a la delegación conferida:

SE RESUELVE:



1. **APROBAR**, las Guías de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Artropatías Seronegativas; que forman parte de la presente Resolución.

2. **ENCARGAR**, a la Oficina de Apoyo a la Gestión e Información a través de la Oficina de Gestión de Iniciativas e Información, la difusión e implementación de las indicadas Guías.

3. **ENCARGAR**, a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, a través de la Sub Gerencia de Servicios Finales, conducir el proceso evaluación y actualización periódica de las indicadas Guías Clínicas.



4. **ENCARGAR**, a los Gerentes / Directores de las Redes Asistenciales, la implementación e implantación de las Guías mencionadas, en los Centros Asistenciales de su jurisdicción, según nivel de complejidad y competencia.

5. **ENCARGAR**, a la Gerencia de Prestaciones Primarias de Salud, Gerencia de Control de Prestaciones y Gerencia de Operaciones de Salud, de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, según sus ámbitos de competencia; la realización de las actividades de monitoreo y control de la implementación y adherencia a las indicadas Guías referidas en el Numeral 1.



REGISTRESE Y COMUNÍQUESE




Dr. ALFREDO BARRERO MOYANO
Gerente Central de Prestaciones de Salud
ESSALUD

INDICE

RESUMEN

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

	<u>Página</u>
1. INTRODUCCIÓN	14
2. DEFINICIÓN, OBJETIVO Y POBLACIÓN OBJETIVO	15
3. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES	16
4. ACTIVIDADES DE PROMOCION, PREVENCIÓN Y DETECCIÓN	
4.1 Actividades de Promoción, prevención y detección	17
4.2 Actividades y Criterios de Diagnóstico	19
4.3 Sistema de Clasificación Bethesda 2001	21
4.4 Estadificación FIGO 2008	22
4.5 Tipos Histológicos	23
5. ACTIVIDADES DE TRATAMIENTO	
5.1 Lesiones preinvasoras	24
5.2 Lesiones invasoras	25
5.3 Tratamiento Adyuvante	26
5.4 Recurrencia y metástasis	28
6. ACTIVIDADES DE SEGUIMIENTO Y CONTROL	30
7. FLUJOGRAMAS DE DECISIÓN Y ALGORITMOS	31
8. CRITERIOS DE ALTA, REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	34
9. NIVELES DE ATENCIÓN	34
10. CRITERIOS DE INTERNAMIENTO	36
11. RECURSOS HUMANOS, DE INFRAESTRUCTURA Y EQUIPOS	36
12. DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTOS DE INTERÉS	37
13. BIBLIOGRAFÍA	39

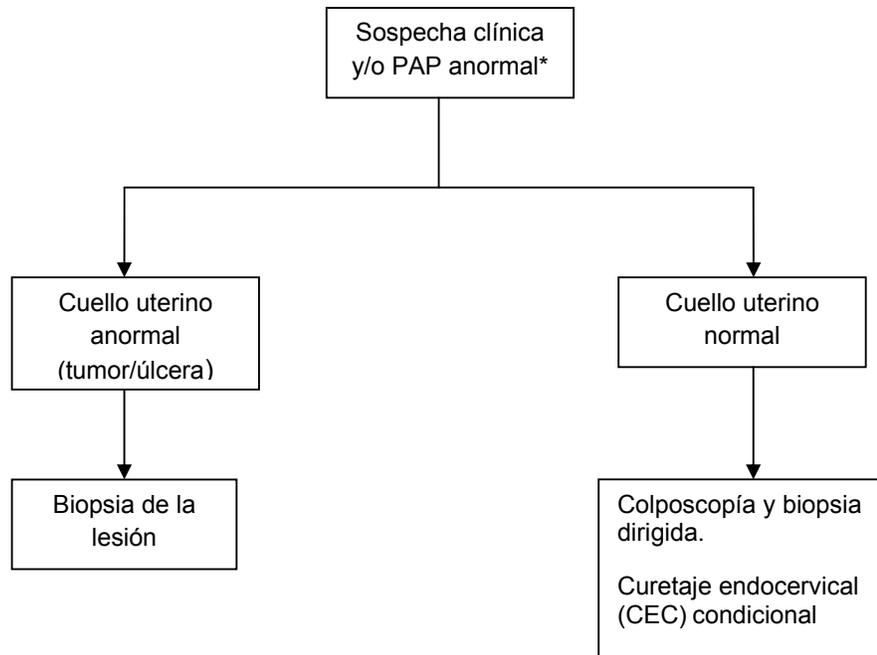
RESUMEN:

GUÍA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	
TITULO: Cáncer de Cuello Uterino CIE-10: C53	
Definición	Neoplasia maligna de las células provenientes del cuello del útero.
Etiopatología	Papiloma virus humano (PVH)
Nivel de Atención	Promoción y Prevención: Nivel I, II y III Diagnóstico y Tratamiento: Nivel II y III
Factores de Riesgo	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Inicio precoz de las relaciones sexuales ➤ Múltiples parejas sexuales ➤ Promiscuidad de la pareja ➤ Lugar de procedencia ➤ Infecciones de transmisión sexual ➤ Bajo nivel socioeconómico ➤ Multiparidad ➤ Tabaquismo ➤ Mujeres sin antecedente de control citológico ➤ Inmunodeficiencia ➤ Mujeres de utilizan anticonceptivos orales
Clasificación	Sistema de Bethesda 2001 Clasificación de FIGO 2008
Criterios de Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesis, antecedentes, factores de riesgo. • Examen clínico • Citología (lesión preclínica) • Biopsia cérvix directa o guiada por colposcopia • Determinación de estado clínico para lesiones clínicas localizadas • Estudios de extensión de enfermedad: ecografía abdomino-pélvica, radiografía de tórax, urografía excretoria, Tomografía de abdomen y pelvis, si el caso lo requiere.
Diagnóstico Diferencial	Lesiones premalignas o preinvasoras Infección por Chlamydia trachomatis
Tratamiento	<p>Lesiones preinvasoras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Observación - LEEP / Conización del cuello uterino - Histerectomía <p>Lesiones invasoras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cirugía: - Histerectomía ampliada a vagina - Histerectomía radical tipo II - Histerectomía radical tipo III con linfadenectomía pélvica completa - Radioterapia - Quimioterapia y radioterapia concurrente <p>Tratamiento paliativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Manejo de recurrencia: quimioterapia sistémica con o sin radioterapia - Manejo sintomático y de complicaciones.

Tratamiento Alternativo	Ninguno en la actualidad
Criterios de Hospitalización	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Se hospitalizarán en el servicio los pacientes con lesiones que serán sometidos a cirugía o a braquiterapia intracavitaria. ➤ El tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia por cáncer de cerviz, es completamente ambulatorio, excepto en casos de complicación de la enfermedad o tratamiento.
Criterios de Referencia	Se debe de referir a las pacientes para evaluación y seguimiento en clínica de displasia o módulo de colposcopia cuando la citología cervical reporta células escamosas atípicas de significancia desconocida ASCUS, células escamosas atípicas en quien una lesión de alto grado no puede ser excluida, células glandulares atípicas AGC, lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado o algún tipo de célula cancerígena o de cualquier estirpe celular.
Criterios de Alta y Control	Luego de 5 años de control, de permanecer asintomático, podrán tener contrarreferencia al hospital de origen con indicación de control anual periódico en Hospital IV.

ALGORITMOS

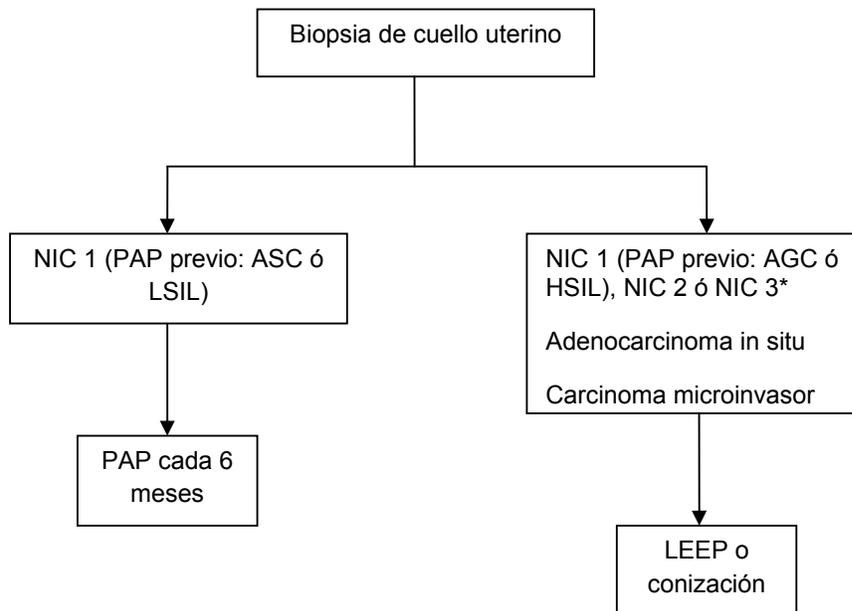
DIAGNOSTICO DE LAS LESIONES DE CUELLO UTERINO



* La citología de ASCUS también tiene como alternativa el seguimiento con PAP a intervalo de 6

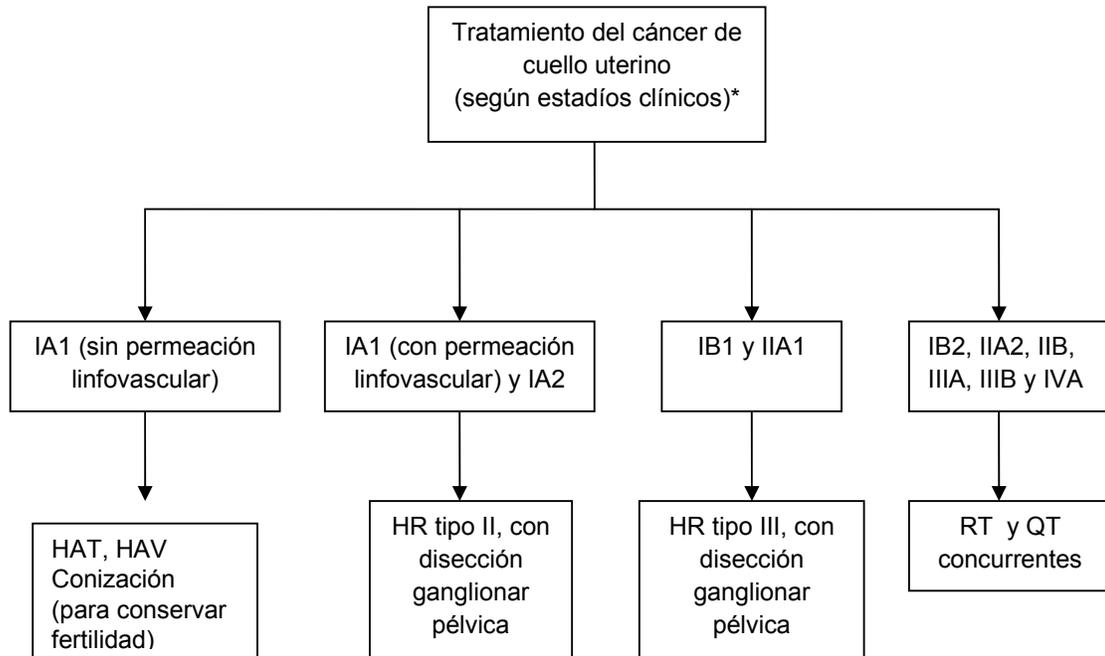
meses o la determinación del ADN de PVH oncogénico.

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES PRE INVASORAS DE CUELLO UTERINO



* En algunos casos recomendamos realizar una histerectomía radical tipo I.

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES INVASORAS DE CUELLO UTERINO



*En casos de contraindicación quirúrgica, se indicará Radioterapia.

- Para estadios IVB se indicarán medidas paliativas.

GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREVIATURAS

- 1) **Acelerador lineal:** Maquina que genera radiacion de alta energia ; Conocido como acelerador lineal o LINAC.
- 2) **Aplicador Vaginal:** Dispositivo usado para sostener la fuente radioactiva en su lugar durante la braquiterapia.
- 3) **Braquiterapia:** Radioterapia interna en la cual se utiliza implantes de material radiocativo insertado directamente en el tumor. Existen dos tipos de **alta tasa** (no requiere hospitalizacion) y de **baja tasa** (requiere hospitalizacion) de dosis.
- 4) **Cáncer:** neoplasia maligna originada por la pérdida del control del crecimiento celular que pueden invadir estructuras adyacentes o propagarse a sitios alejados y puede tener como resultado la muerte.
- 5) **Citología cervical (Papanicolaou - PAP):** es la toma de muestra de las células exo y endocervicales que incluye la zona de transformación, que sirve para detectar lesiones preinvasoras o invasoras del cuello uterino.
- 6) **Cobalto 60:** Sustancia radioactiva usada como fuente de radiacion para tratar el cancer.
- 7) **Colposcopia:** procedimiento de ayuda diagnóstica que permite la exploración magnificada del epitelio del cuello uterino, dela vulva y de la vagina. Se utiliza un aparato con sistemas ópticos de aumento llamado colposcopio y tinciones para su orientación diagnóstica.
- 8) **Displasia:** anomalía del desarrollo con pérdida de la estructura del epitelio con alteraciones de la morfología de sus componentes. Dependiendo del compromiso epitelial puede ser leve, moderada o severa.
- 9) **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group Scale, también llamado status performance, también conocida como WHO o Zubrod.
- 10) **ASC:** Siglas en inglés que equivale a células atípicas del epitelio cervical. Tiene dos componentes : ASC-US que son las de significado indeterminado y ASC-H aquellas que no descartan lesión mayor.
- 11) **AGS:** atipia de células glandulares de significado indeterminado
- 12) **HAT:** histerectomía abdominal total.
- 13) **HAV:** histerectomía ampliada a vagina
- 14) **HR:** histerectomía radical (puede ser de tipo II o III dependiendo de la extensión).
- 15) **Quimioterapia (QT) adyuvante:** Tratamiento farmacológico citostático utilizado posterior a la cirugía.
- 16) **Radioterapia (RT):** Radiaciones ionizantes proporcionadas a un órgano comprometido por la neoplasia. Puede ser aplicada por máquina de cobalto, acelerador lineal y/o braquiterapia intracavitaria.
- 17) **BIC:** braquiterapia intracavitaria, es la aplicación directa de la radiación ionizante. Puede ser de baja tasa de dosis y de alta tasa de dosis.
- 18) **Gy:** gray, unidad de medida de las radiaciones ionizantes.
- 19) **PVH:** papiloma virus humano (en inglés VPH).
- 20) **LSIL o LEIBG** Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, incluye infección por PVH, displasia leve, NIC I.
- 21) **HSIL o LEIAG:** Lesión escamosa intraepitelial de alto grado, incluye displasia moderada, displasia severa, NIC II, NIC III, Cáncer de cérvix in situ.

- 22) **Radioterapia externa:** Uso de radiación desde una máquina localizada fuera del cuerpo con la que se apuntan rayos de alta energía hacia las células cancerosas (existen diferentes esquemas de fraccionamiento).
- 23) **Recurrencia:** Reaparición de células cancerosas en el mismo lugar o en otro lugar después de un período en el que se ha estado libre de enfermedad.
- 24) **NIC:** neoplasia intraepitelial cervical, sinónimo de displasia.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1. INTRODUCCION

El cáncer de cuello uterino es la quinta neoplasia más frecuente en el mundo y ocupa el segundo lugar en incidencia en la mujer, después del cáncer de mama. La OMS ha estimado que aparecen 500,000 casos nuevos por año, de los cuales el 90% ocurren en países en desarrollo.

En nuestro país no existe un adecuado sistema de registro oncológico, sin embargo la OMS a través de Globocan reporta 4446 casos nuevos, con una incidencia de 34.5 por 100 000 habitantes, además de una mortalidad de 16.3 por 100 000 habitantes en el año 2008.

Históricamente, el cáncer de cuello uterino ha sido el modelo de prevención primaria y secundaria con una alta probabilidad de diagnóstico temprano mediante un examen citológico ideado por Giorgio Papanicolaou en el año 1940. En 1974 Zur Hausen identificó el ADN del **Papiloma Virus Humano (PVH)** en cáncer de cuello uterino, iniciándose una serie de estudios en busca de establecer la relación entre ambos. La asociación quedó establecida a finales de los '80 y para fines de de los '90 se estableció que más del 95% de cáncer de cuello uterino está asociado a PVH. Por lo que se trata de una neoplasia relacionada con una infección de transmisión sexual, y actualmente su enfoque ha cambiado de dirección relacionándola con factores de comportamiento sexual de riesgo.

La infección por PVH es una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Existen otros cofactores como fumar tabaco, alta paridad, uso de contraceptivos hormonales por largo tiempo, coinfecciones como VIH, la infección por Chlamydia trachomatis y herpes simple tipo II. La inmunosupresión y la dieta deficiente probablemente también son otros cofactores. Es conocido que la prevalencia del HPV en mujeres mayores de treinta años es de un 5%-15%. Aproximadamente un 75% de mujeres han presentado infección por PVH en algún momento de su vida pasando desapercibida y regresionando espontáneamente. Entre el 5% y 10% de las mujeres, ingresan a una fase de infección persistente, teniendo el riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas.

La aparición de las vacunas contra el PVH abre un promisorio capítulo sobre la prevención primaria de esta enfermedad y la citología sigue siendo el principal método de diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino por ser probablemente el mejor test de *screening* usado en la actualidad. Es un test barato, sencillo, fiable, reproducible y mínimamente invasivo, pero con una sensibilidad que varía ampliamente en las diferentes estadísticas entre el 50% y el 98%. Por ello, en la literatura se recomienda en los medios en que así sea posible, complementarla con la colposcopia para alcanzar un valor predictivo negativo cercano al 100%.

La historia natural de este cáncer evidencia que se trata de un largo proceso, que toma de 10 a 15 años para llegar a ser invasor, y por tanto, los programas de detección de

cáncer de cuello uterino bien organizados han probado disminuir notablemente la incidencia y mortalidad por esta enfermedad maligna.

Por lo tanto es necesario establecer una guía unificada de manejo de esta enfermedad, acorde a nuestras necesidades, sustentada en la experiencia mundial y la nuestra, unificando criterios y prácticas, adecuándose a los recursos propios de cada centro de nuestra institución.

El propósito de esta Guía es ser una herramienta para estandarizar el diagnóstico temprano y la referencia oportuna para su tratamiento oncológico médico y/o quirúrgico con el fin de mejorar la sobrevida y calidad de vida de nuestras pacientes.

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las Redes Asistenciales comprometidas con el tratamiento del Cáncer. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual, incluyéndose evidencias, recomendaciones y experiencias clínicas.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica.

Los usuarios potenciales de esta guía serían todos aquellos profesionales sanitarios de los diversos ámbitos asistenciales, que trabajen en la atención a pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de cuello uterino, cuyo perfil corresponde de manera general con el de los profesionales participantes en la elaboración y actualización de esta Guía.

2. DEFINICION, OBJETIVOS Y POBLACIÓN OBJETIVO

- 2.1 Neoplasia maligna que se origina en el cuello uterino o cérvix, con capacidad de invasión de estructuras vecinas y metástasis a distancia. Su origen puede ser exocervical o endocervical.
- 2.2 El objetivo es la erradicación de la enfermedad, consiguiendo la curación y recuperación de la salud de la paciente, brindándole sobrevida y buena calidad de vida. Esto incluye:
 - a. Orientar las prácticas de detección y diagnóstico de lesiones pre malignas y cáncer de cuello uterino.
 - b. Orientar el trabajo diagnóstico del papanicolaou anormal.
 - c. Orientar el tratamiento y seguimiento de las neoplasias pre malignas del cuello del útero.
 - d. Orientar el tratamiento y seguimiento de las neoplasias malignas del cuello uterino.
 - e. Orientar el proceso de derivación para complementar el diagnóstico, tratamiento, recuperación y/o manejo paliativo, según se requiera.

- f. Orientar el proceso de referencia y contrarreferencia.
- g. Estandarizar el estadiaje y manejo del cáncer de cérvix.

2.3 La población objetivo, son las mujeres expuestas a factores de riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino. Mujeres con diagnóstico clínico, citológico o histológico de lesión pre invasora o invasora de cuello uterino.

Promover la práctica de estilos de vida saludables a través de acciones de educación en salud que aborden los ejes temáticos establecidos en la Cartera de Servicios de Atención Primaria de acuerdo al documento técnico: "Lineamientos para el abordaje de ejes temáticos de Promoción de la Salud por etapas de vida y escenarios de Intervención en EsSalud -2010". Se enfatizará el abordaje de los ejes temáticos **Alimentación saludable y Actividad física**, así como educar al paciente, familia, y profesionales de la salud en lo referente a las medidas no farmacológicas u otras acciones complementarias en la prevención.

Las actividades de prevención orientadas a mujeres a partir de los 40 años comprenden:

- La detección temprana mediante el papanicolao, con lo cual hay más oportunidades de que tenga éxito el tratamiento de las neoplasias maligna de cuello uterino.
- El tamizaje de poblaciones con enfermedad asintomática es otro enfoque de la detección temprana. En las mujeres mayores de 18 años, se realizará el papanicolao cada año y cada dos años si éstas han sido negativos, de acuerdo a la Cartera de servicios de Atención Primaria, y tomando el criterio básico de la edad (Ver Directiva de procedimientos para la Detección Temprana de Cáncer de Cuello Uterino).

3 EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de las guías de práctica clínica internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia.

La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en forma decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Escala Modificada de Shekelle y colaboradores

Categoría de la evidencia	Fuerza de la Recomendación
1a. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I.
1b. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio.	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad.	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte.	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas.	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II.
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas.	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III.

4 ACTIVIDADES DE PROMOCION, PREVENCIÓN Y DETECCIÓN

4.1 Actividades de promoción y prevención

- a. Se deberá informar a la población acerca de la enfermedad, factores de riesgo, posibilidades de prevención, diagnóstico y tratamiento.
Nivel de Evidencia Ia- Grado de Recomendación A
- b. En mujeres con múltiples parejas sexuales e infecciones de transmisión sexual es necesario ofrecer educación para el cuidado de la salud.
Nivel de Evidencia IIa – Grado de Recomendación A
- c. Se deben de promover las acciones de detección oportuna realizando el tamizaje a mujeres con vida sexual activa y/o con factores de riesgo e informar acerca de la importancia del tratamiento.
Nivel de Evidencia IIa – Grado de Recomendación A
- d. El inicio de relaciones sexuales a edad temprana es un factor que aumenta el riesgo de cáncer cervicouterino.
Nivel de Evidencia IIa – Grado de Recomendación C
- e. El antecedente de infecciones de transmisión sexual y tener múltiples parejas sexuales se considera un factor de riesgo para cáncer cérvico-uterino.
Nivel de Evidencia Ib-Grado de Recomendación A
- f. Los pacientes con inmunodeficiencia adquirida se consideran un grupo de riesgo para cáncer cervicouterino. **Nivel de Evidencia Ib – Grado de recomendación A**

- g. El tabaquismo ha demostrado ser un factor de riesgo para cáncer cervicouterino por la acción carcinogénica del tabaco en el cérvix, así como supresión inmune local como posible mecanismo.
Nivel de Evidencia Ic - Grado de Recomendación B
- h. Dejar de fumar debe ser recomendado en mujeres con infección del virus del papiloma humano o en cualquier estadio o en cualquier estadio de la enfermedad cervical asociada. **Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A**
- i. Se deben promover las acciones de detección oportuna realizando el tamizaje a mujeres con vida sexual activa y/o con factores de riesgo e informar acerca de la importancia del tratamiento.
Nivel de Evidencia IIa - Grado de Recomendación A.
- j. Promover el uso de preservativo para las relaciones sexuales más seguras y así disminuir el riesgo de infecciones de transmisión sexual y del VPH.
Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A
- k. La aplicación de la vacuna contra el virus del papiloma humano VPH en jóvenes previa a la exposición sexual ha demostrado efectividad profiláctica.
Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A
- l. Los factores de riesgo relacionados con cáncer cervicouterino son:
- 1) Inicio precoz de las relaciones sexuales
 - 2) Múltiples parejas sexuales
 - 3) Promiscuidad de la pareja
 - 4) Lugar de procedencia
 - 5) Infecciones de transmisión sexual
 - 6) Bajo nivel socioeconómico
 - 7) Multiparidad
 - 8) Tabaquismo
 - 9) Mujeres sin antecedente de control citológico
 - 10) Inmunodeficiencia
 - 11) Mujeres de utilizan anticonceptivos orales
- Nivel de Evidencia IIa – Grado de Recomendación A**
- m. La evidencia demuestra que la presencia del virus del papiloma humano VPH oncogénico aumenta el riesgo de cáncer cérvico uterino en las mujeres.
Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A
- n. La edad óptima para iniciar el despistaje es desconocida y esto se documenta con la historia natural de la infección del virus del papiloma humano y el cáncer cervical que sugiere entonces realizar el tamizaje de una forma confiable dentro de los tres años después de la primera relación sexual o hasta los 21 años, cualquiera que ocurra primero.
Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A

- o. Se recomienda que las mujeres que no se han realizado una citología cervical en más de cinco años deban realizarse la prueba anualmente hasta tres pruebas negativas técnicamente satisfactorias, posteriormente se recomienda cada 2 o 3 años. **Nivel de Evidencia III – Grado de Recomendación C**
- p. Existe evidencia para discontinuar el tamizaje en mujeres mayores de 70 años quienes han tenido tres o más citologías cervicales negativas documentadas, técnicamente satisfactorias, consecutivas, dentro de los 10 años previos a los 70 años. **Nivel de Evidencia IIa – Grado de Recomendación A**
- q. En mujeres con edad mayor o igual a 70 años, con antecedente de exposición a DES, VPH, lesiones de alto grado y/o cáncer cérvicouterino, continuarán con citología cervical anual. **Nivel de Evidencia IIa – Grado de Recomendación A**
- r. La detección del ADN del VPH más la citología cervical, han demostrado una mayor sensibilidad que sólo la toma de citología cervical tradicional. Tienen un valor predictivo negativo cercano al 100%.
Nivel de Evidencia IIb – Grado de Recomendación C
- s. En mujeres que se sometieron a histerectomía total debidamente documentada no relacionada con cáncer cérvicouterino puede discontinuarse la toma de citología cervical, debiendo continuar con el examen ginecológico periódico.
Nivel de Evidencia IIa – Grado de Recomendación A
- t. A las mujeres a quienes se les ha realizado una histerectomía subtotal (con cuello uterino intacto), deberán continuar con la citología de acuerdo a lo recomendado en la guía. **Nivel de Evidencia Ib- Grado de Recomendación B**
- u. En mujeres con histerectomía subtotal y total relacionada a lesiones de alto grado se deberá continuar con citología cervical y/o vaginal anual.
Nivel de Evidencia IIa – Grado de recomendación A

4.2 Actividades y criterios de diagnóstico

Los signos y síntomas más comunes son:

- Sangrado inter menstrual
- Sangrado postcoital
- Sangrado Posmenopáusico
- Apariencia anormal del cérvix (sospechosa de malignidad)
- Flujo vaginal
- Dolor pélvico

Nivel de Evidencia IIa – Grado de Recomendación B

- a. Muchos de los signos y síntomas de cáncer cervical son comunes a los de la infección genital por Chlamydia trachomatis. Mujeres que presenten síntomas

sugestivos de infección como cérvix inflamado o friable que puede sangrar al contacto debe ser descartada infección por Chlamydia Trachomatis.

Nivel de Evidencia III – Grado de Recomendación C

- b. Las mujeres que han recibido vacuna para VPH deben continuar con el screening de acuerdo a las guías.

Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A

- c. El examen clínico preferente debe incluir lo siguiente: inspección de genitales externos y especuloscopia, palpación vaginal y rectal, y examen de región inguinal. Los siguientes hallazgos en el examen clínico preferente pueden sustentar la sospecha de neoplasia maligna del cuello uterino: tumoración o úlcera en el cuello uterino, cuello uterino endurecido y agrandado (cérvix en barril), parametrios engrosados o acortados y evidencia de flujo vaginal sero-sanguinolento persistente y no asociado a proceso infeccioso.

Nivel de Evidencia IIa- Grado de Recomendación B

- d. La confirmación diagnóstica requiere el informe histológico positivo de lesión pre-invasora o cáncer de cuello uterino, emitido por el médico especialista anatómo-patólogo. La confirmación diagnóstica debe ser informada personalmente a la paciente por el médico. **Nivel de Evidencia IIa- Grado de Recomendación B**

- e. Los informes de patología de los tumores de cérvix deben incluir las siguientes características:

- Tamaño del tumor
- Extensión del tumor
- Profundidad de invasión
- Patrón de invasión
- Invasión linfovascular
- Estado de márgenes de resección
- Estado de los ganglios linfáticos
- Presencia de enfermedad pre-invasiva
- Al evaluar el compromiso del estroma todo el material de biopsia debe ser tomado en cuenta, es importante confirmar que un tumor pequeño ha sido resecado completamente con la biopsia.

Nivel de Evidencia IIa – Grado de Recomendación B

- f. Los estudios complementarios pueden incluir:
- Radiografía de tórax o tomografía de tórax si el caso lo amerita. La TAC de tórax es mas precisa en comparación con la radiografía de tórax en la identificación de los derrames pleurales, estado ganglionar en tórax y metástasis pulmonar.

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A.

- Las radiografías de tórax de rutina no son indicadas en mujeres con enfermedad operable (FIGO IA1, IA2 y IB1). Hay datos limitados sobre el uso de la radiografía de tórax en el estadiaje. La radiografía de tórax ha identificado metástasis en el 4% de la mujeres con estadio clínico IIB o

mayor de le enfermedad. En pacientes con etapa de la enfermedad IB FIGO hay una muy baja probabilidad de metástasis pulmonares.

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A

- TAC de pelvis y abdomen o RMN si el caso lo amerita.
- Cistoscopia, rectoscopia de acuerdo a riesgo de diseminación.
- Evaluación por el Ginecólogo Oncólogo
- Evaluación adicional (Survey óseo, gammagrafía) ósea, de acuerdo al riesgo y/o patología agregada.

Nivel de Evidencia Ila – Grado de Recomendación B

- g. El cáncer de cuello uterino está clínicamente clasificado utilizando los criterios de la FIGO. El estadiaje de la FIGO no toma en cuenta los resultados de la tomografía computarizada, RMN o PET.

Nivel de Evidencia Iib- Grado de recomendación B

4.3 Terminología para el reporte de resultados de citología cervical: Sistema Bethesda – 2001.

<p>Suficiencia de la muestra</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Satisfactoria para evaluación (Anotar ausencia/ presencia de componente endocervix/ZT) ➤ Insatisfactorio para evaluación (especificar razón) <ul style="list-style-type: none"> • Muestra rechazada / no procesada (especificar razón) • Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para evaluación de anomalías epiteliales debido a (especificar razón)
<p>Categorización general (opcional)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Negativo para lesión intraepitelial o malignidad ➤ Anormalidad de célula epitelial ➤ Otros
<p>Interpretación /Resultado</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Negativo para lesión intraepitelial o malignidad <ul style="list-style-type: none"> • Organismos: Trichomomas vaginalis, hongos consistentes con Cándida, cambio de flora sugestiva de vaginosis bacteriana, bacterias consistentes con Actinomices, cambios celulares consistentes con virus del Herpes • Otros cambios no neoplásicos: cambios celulares reactivos asociados a inflamación, radiación, dispositivo intrauterino. • Células glandulares en estado pos histerectomía • Atrofia ➤ Anormalidad de la célula epitelial: <ul style="list-style-type: none"> • Célula escamosa <ul style="list-style-type: none"> - Células escamosa atípicas (ASC): ASCUS y ASC-H - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), incluye infección VPH, displasia leves (NIC 1) - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL), incluye displasia moderada (NIC2), displasia severa y carcinoma in situ (NIC3) - Carcinoma de Células escamosas • Célula glandular <ul style="list-style-type: none"> - Células glandulares atípicas (AGC), especificar endocervicales, endometriales o NOS - Células glandulares atípicas, favorece neoplasia (especificar endocervix o NOS)

- Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)
- Adenocarcinoma
- Otros
 - Células endometriales en mujeres > de 40 años.

4.4 Estadificación del Cáncer de Cuello Uterino: FIGO 2008

Carcinoma del cuello uterino (Estadificación FIGO 2008)

Estadio I El carcinoma está confinado al cuello uterino (la extensión al cuerpo uterino debe ser ignorada)

- IA Carcinoma invasor que solo puede ser diagnosticado por microscopia, con invasión más profunda ≤ 5 mm y extensión máxima ≤ 7 mm
 - IA1 Invasión estromal medida ≤ 3 mm en profundidad y extensión ≤ 7 mm
 - IA2 Invasión estromal medida más de 3 mm en profundidad y extensión no mayor a 7 mm
- IB Lesiones visibles clínicamente limitadas al cuello uterino o cáncer pre-clínico mayor que el estado IA
 - IB1 Lesión visible clínicamente ≤ 4 cm en su dimensión mayor
 - IB2 Lesión visible clínicamente de más de 4 cm en su dimensión mayor

Estadio II Carcinoma cervical que invade más allá del útero pero no hasta la pared pélvica ni tercio inferior de la vagina.

- IIA Sin invasión parametrial
 - IIA1 Lesión visible clínicamente ≤ 4 cm en su dimensión mayor
 - IIA2 Lesión visible clínicamente de más de 4 cm en su dimensión mayor
- IIB Evidencia de invasión parametrial.

Estadio III El tumor se extiende hasta la pared pélvica y/o compromete el tercio inferior de la vagina

- IIIA El tumor invade el tercio inferior de la vagina, sin compromiso parametrial
- IIIB Extensión hasta la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional[¶].

Estadio IV El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha invadido la mucosa vesical o rectal

(comprobado mediante biopsia). El edema buloso, como tal, no permite que un caso no pueda ser asignado como estado clínico IV.

- IVA Extensión hacia órganos adyacentes
- IVB Extensión a órganos distantes

* Toda lesión macroscópica, aunque solo tenga invasión superficial, es considerada Carcinoma IB. La profundidad de la invasión se reporta siempre en mm, aún en los casos de invasión estromal (mínima) temprana (~1 mm). El compromiso del espacio vascular y linfático no cambia el estado del carcinoma.

¥ Al tacto rectal, no hay espacio entre la pared pélvica y el tumor. Todos los casos de hidronefrosis o riñón no funcionante son incluidos, a menos que se conozca que son debidos a otra causa.

4.5 Tipos Histológicos (OMS):

Tumores escamosos y precursores	Carcinoma escamoso	Queratinizante		
		No queratinizante		
		Basaloide		
		Verrucoso		
		Condilomatoso (warty)		
		Papilar		
		Tipo linfoepitelioma		
		Escamotransicional		
	Carcinoma escamoso con invasión incipiente			
	Neoplasia escamosa intraepitelial			
Tumores glandulares y precursores	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma mucinoso	Endocervical	
			Intestinal	
			De células en anillo de sello	
			De desviación mínima	
			Villoglandular	
		Adenocarcinoma endometriode		
		Adenocarcinoma de células claras		
		Adenocarcinoma seroso		
	Adenocarcinoma mesonéfrico			
	Adenocarcinoma con invasión incipiente			
	Adenocarcinoma <i>in situ</i>			
Otros tumores epiteliales	Carcinoma adenoescamoso			
		Variante de células esmeriladas (Glassy)		
	Carcinoma adenoide quístico			
	Carcinoma adenoide basal			
	Tumores neuroendocrinos			
		Carcinoide		
		Carcinoide atípico		
		Carcinoma de células pequeñas		
	Ca. Neuroendocrino de células grandes			
Carcinoma indiferenciado				

5. ACTIVIDADES DE TRATAMIENTO

5.1 Lesiones Preinvasoras

a) **NIC I (Displasia leve):**

Las lesiones de displasia leve definidas por biopsia en sacabocado o curetaje endocervical asociadas a citología normal, LSIL, ASCUS se recomienda observación cada 6 meses con citología y colposcopia por un plazo máximo de 2 años. Si la lesión persiste o progresa debe tener LEEP o conización.

Nivel de Evidencia Ila – Grado de Recomendación A

b) Para las biopsias o curetajes de displasia leve asociados a citología de ASC-H, HSIL, AGC, carcinoma o adenocarcinoma se recomienda LEEP o conización.

Nivel de Evidencia Ila – Grado de Recomendación A

c) **NIC II, NIC III (displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ):**

o Para las lesiones de displasia moderada, displasia severa o carcinoma in situ por biopsia o curetaje endocervical se recomienda el LEEP o la conización como procedimientos de elección.

Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A

o La histerectomía abdominal total o ampliada a vagina es preferible cuando:

- La anatomía genital o extensión de la enfermedad no permita realizar LEEP ni la conización.
- El seguimiento pueda fracasar.
- Requieran histerectomía por otra indicación.

Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A

d) Siempre que alguna manifestación clínica, hallazgo del examen físico, la colposcopia o la citología (disociación cito-histológica), nos lleve a sospecha razonable de neoplasia invasora, la paciente debe ser estudiada para descartar o demostrar la malignidad, mediante conización (cono frío) o EPBA y legrado cervical (cuando no sea posible lo anterior), antes de ser sometida a la histerectomía. **Nivel de Evidencia Ila – Grado de Recomendación A**

e) En pacientes con contraindicación quirúrgica con NIC III, se puede usar radioterapia intracavitaria a dosis de hasta 75Gy (de baja tasa de dosis, hospitalaria por 72 horas) o 7 Gy en 7 sesiones (de alta tasa de dosis, ambulatoriamente).

Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A

5.2 Lesiones Invasoras

a) Estadío I A1:

- Histerectomía extrafacial ampliada a vagina.
Nivel de Evidencia Ia - Grado de Recomendación A
- Histerectomía Radical Modificada más disección de nódulos linfoides pélvicos, si hay invasión linfovascular.
Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A
- En pacientes con contraindicación quirúrgica se puede usar radioterapia intracavitaria a dosis de hasta 75Gy (de baja tasa de dosis, hospitalaria por 72 horas) o 7 Gy en 7 sesiones (de alta tasa de dosis, ambulatoriamente).
Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación B

b) Estadío I A2:

- Histerectomía Radical Modificada con disección de nódulos linfoides pélvicos (histerectomía tipo II).
Nivel de Evidencia Ia- Grado de Recomendación A
- Pacientes con contraindicación quirúrgica recibirán radioterapia externa a pelvis con dosis: 45-50 Gy mas braquiterapia intracavitaria dosis de 85Gy (baja tasa de dosis) y 6 Gy en 5 sesiones (alta tasa de dosis).
Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación B

c) Estadío I B1:

- Histerectomía Radical Modificada con disección de nódulos linfoides pélvicos (histerectomía tipo III).
Nivel de Evidencia Ia- Grado de Recomendación A
- Pacientes con contraindicación quirúrgica recibirá radioterapia externa a pelvis con dosis: 45-50 Gy mas braquiterapia intracavitaria dosis de 85Gy (baja tasa de dosis) y 6 Gy en 5 sesiones (alta tasa de dosis).
Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación B
- Radioterapia externa con quimioterapia concurrente basada en sales de platino.
Nivel de Evidencia Ic – Grado de Recomendación B

d) Estadío I B2:

- Radioterapia externa con quimioterapia concurrente basada en sales de platino.
Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación B
- Pacientes no tributarios de tratamiento con sales de platino, recibirán radioterapia externa a pelvis con dosis: 45-50 Gy mas braquiterapia intracavitaria dosis de 85Gy (baja tasa de dosis) y 6 Gy en 5 sesiones

(alta tasa de dosis). **Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación B**

e) Estadío II A1 (≤ 4 cm):

- Para los tumores clínicamente evidentes localizados o solo extendidos a vagina menores de 4 cm de diámetro es recomendable la histerectomía radical tipo III con linfadenectomía pélvica completa abierta o laparoscópica. Si es inoperable debe derivarse a radioterapia.

Nivel de Evidencia IIb- Grado de Recomendación B

- Para los tumores de 2 a 4 cm, es recomendable, practicar linfadenectomía para-aórtica inframesentérica abierta o laparoscópica y enviar la congelación. **Nivel de Evidencia IIb – Grado de Recomendación B**

- Para los casos operados con resultado de anatomía patológica que indique lo siguiente: parametrios comprometidos, ganglios positivos, margen vaginal comprometido, es recomendable radioterapia.

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A

- Radioterapia externa a pelvis con dosis: 45-50 Gy mas braquiterapia intracavitaria, dosis de 85Gy (baja tasa de dosis) y 6 Gy en 5 sesiones (alta tasa de dosis en casos seleccionados), con quimioterapia concurrente basada en platino. **Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A**

f) Estadío II A2:

- Radioterapia pélvica externa con dosis: 50.4-55 Gy seguida de braquiterapia dosis 85 Gy (baja tasa de dosis), más quimioterapia concurrente con platino.

Nivel de Evidencia IA – Grado de Recomendación A

5.3 Tratamiento Adyuvante

5.3.1 De acuerdo a los hallazgos quirúrgicos de los estadios **IA1, IA2, IB1, IIA (≤ 4 cm), IB2 y IIA (>4 cm):**

a) Nódulos negativos

- Observación
- Radioterapia a la pelvis 45-50.4 Gy, si tiene factores de alto riesgo con quimioterapia concurrente basada en sales de platino.

Factores de riesgo:

Tumor primario grande, invasión estromal profunda, invasión del espacio linfovascular.

b) Nódulos pélvicos positivos ó márgenes quirúrgicos positivos ó parametrio positivo

- Radioterapia pélvica 45-50.4 Gy mas quimioterapia concurrente con sales de platino mas braquiterapia intracavitaria a dosis de 85 Gy.

Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A

c) Nódulo linfoide paraaórtico positivo

Se debe evaluar enfermedad a distancia:

- **Enfermedad a distancia positiva** (considerar biopsia):
 - Negativo: radioterapia a nódulo linfoide paraaórtico mas quimioterapia concurrente con sales de platino mas radioterapia a la pelvis (campo ampliado) y braquiterapia intracavitaria.
 - Positivo: tratamiento sistémico quimioterapia con sales de platino y radioterapia.

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A

- **Enfermedad a distancia negativa**
 - Radioterapia a nódulo linfoide paraaórtico mas quimioterapia concurrente con sales de platino mas radioterapia a la pelvis y braquiterapia.

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A

5.3.2 Estadíos I B2 Bulky, IIA (>4cm), IIB, IIIA, IIIB y IVA:

- a) **Radioquimioterapia:** Quimioterapia basada en sales de platino (CISPLATINO 40 mg/m² infusión de 1 hora semanal por 6 aplicaciones), con radioterapia externa a dosis de 50.4-60 Gy; complementando con Braquiterapia 85 Gy (baja tasa de dosis).

Si la paciente no es candidata a tratamiento complementario con braquiterapia:

- b) En Estadío IIB, se puede adicionar 10Gy – 20Gy al lado parametrial afectado (tratamiento pendular o en arcos).

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A

- c) EC III, el tratamiento de elección es radioterapia externa dosis 55 Gy y dosis adicional al lado afectado hasta 65 Gy. Si responden a quimioradioterapia, recibirán braquiterapia intracavitaria dosis 90 Gy (baja tasa), si no braquiterapia intracavitaria y recibirá radioterapia parametrial 10 Gy – 20Gy.

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A

5.3.3 Estadio IVB:

- a) No existe tratamiento quimioterapéutico estándar que proporcione paliación sustancial. Estas pacientes son candidatas para estudios clínicos.

- b) La radioterapia puede emplearse para paliar la enfermedad primaria o las metástasis distantes.
- c) La quimioterapia puede incluir: cisplatino, ifosfamida, paclitaxel, combinaciones como ifosfamida mas cisplatino, gemcitabina mas cisplatino, paclitaxel mas cisplatino o irinotecan.

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A

5.4 Tratamiento de Recurrencia o Enfermedad Metastásica

Las decisiones relativas al manejo adecuado de la recurrencia del cáncer de cuello uterino deben tomarse sobre una base individual, teniendo en cuenta:

- a) Los deseos y el ECOG de las pacientes
- b) La etapa del tumor recurrente y su potencial resecabilidad
- c) Tratamiento previo
- d) Probable eficacia del tratamiento
- e) Probable mortalidad relacionada con el tratamiento y el resultado funcional, así como los consiguientes efectos sobre la calidad de vida.

Nivel de Evidencia IIa – Grado de Recomendación A

5.4.1 Recurrencia Pélvica:

- Si no ha recibido radioterapia previa, puede aplicarse RT pélvica definitiva, más quimioterapia basada en sales de platino con o sin braquiterapia.

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación B

- Si ha recibido radioterapia previa:

- Enfermedad Central:

- Histerectomía de rescate en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Nivel de Evidencia IIc – Grado de Recomendación C

- Pacientes histerectomizadas pueden beneficiarse de braquiterapia focalizada en casos seleccionados (considerar la dosis máxima de tolerancia).

Nivel de Evidencia IIb – Grado de Recomendación B

- Pacientes pueden ser reirradiadas, considerando un tiempo mayor a dos años (evaluar dosis recibida).

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación B

- Enfermedad no central:

- Quimioterapia basada en sales de platino o cuidados de soporte o estudios clínicos.

Nivel de Evidencia IIb – Grado de Recomendación B

5.4.2 Recurrencia Extrapélvica o Paraórtica:

- Irresecable ó en múltiples sitios: Quimioterapia o cuidados paliativos.

Nivel de Evidencia IIb – Grado de Recomendación A

- Sitio único: radioterapia externa dirigida al tumor, con quimioterapia concurrente con sales de platino.

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A

5.4.3 Complicaciones del Tratamiento:

- Complicaciones inmediatas de la cirugía: sangrado, fístulas urinarias, lesiones de recto, lesiones vasculares, infecciones de herida operatoria, infecciones intrahospitalarias.
- Complicaciones tardías de la cirugía: estreñimiento, vejiga neurogénica, edema de miembros inferiores, neuropatía.
- Neutropenia afebril: manejo ambulatorio por Oncología, antibioticoterapia profiláctica, factor estimulante de colonias si neutrófilos ≤ 500 .
- Neutropenia febril: según protocolo actual, si estado general deteriorado, y alto riesgo por valoración de riesgo: hospitalización para manejo antibiótico parenteral.
- Complicaciones agudas de la radioterapia: prurito, sinequia vaginal, enteritis (diarrea y sangrado rectal ocasional), proctitis actínica, cistitis actínica, perforación uterina por BIC.
- Complicaciones crónicas de la radioterapia: estenosis vaginal, ulceraciones vaginales o necrosis, estenosis uretral, fístulas, obstrucción intestinal.

5.4.4 Regímenes de Quimioterapia Recomendados:

- Concurrente con Radioterapia: Iniciar el mismo día QT y RT:
 - **CISPLATINO 40 mg /m² infusión de 1 hora semanal por 6 aplicaciones.**
- Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A**
- Tratamiento para la enfermedad recurrente o metastásica:
Se pueden utilizar agentes únicos o combinados por 6 ciclos máximo para los no respondedores y hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en los respondedores.
 - **Primera Línea:**
 - Terapia Combinada:
 - Cisplatino- Paclitaxel
 - Agente Único:
 - Cisplatino
 - Paclitaxel
 - **Segunda Línea:**
 - Docetaxel
 - Ifosfamida

○ **Dosis:**

- **CISPLATINO:** a dosis de 100 mg/m² (31%), a dosis de 50 mg/m² (21%) en infusión de 2 horas, la dosis menor es menos toxica. Régimen cada 3 semanas
- **IFOSFAMIDA:** 1.5 mg/m² en infusión 30 minutos días 1 a 5 (40%). Requiere uso de mesna. Régimen cada 3 semanas
- **PACLITAXEL:** 250 mg/m² en infusión de 3 horas cada 3 semanas (27%)
- **DOCETAXEL:** 100 mg/m² infusión de 1 hora cada 3 semanas (19%)

Estos fármacos como agentes únicos o combinados, serán administrados por 6 ciclos máximo para los no respondedores y hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en los respondedores.

Nivel de Evidencia Ib – Grado de Recomendación A.

6. ACTIVIDADES DE SEGUIMIENTO Y CONTROL

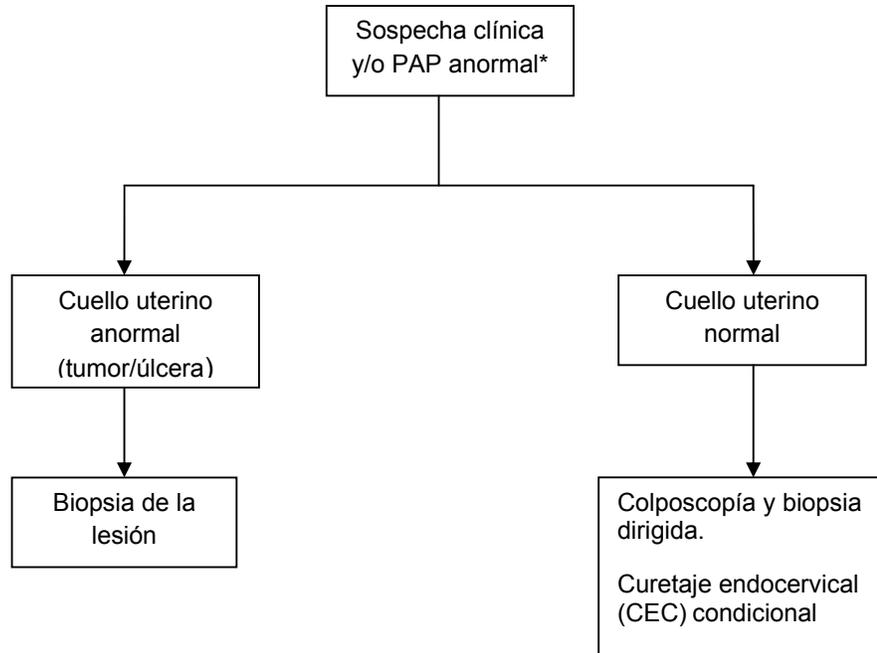
El seguimiento luego del tratamiento primario, tiene como objetivo la detección temprana de la recaída, dado que el 80 % al 90% de las recaídas, ocurren en los primeros dos años luego del tratamiento primario. Los controles deben ser realizados por el ginecólogo oncólogo y el oncólogo clínico, con la siguiente frecuencia:

- a) Cada 3 a 4 meses durante los primeros 2 años.
- b) Cada 6 meses durante los siguientes tres años.
- c) Anuales después de los 5 años
- d) PAP cérvix en cada control
- e) Exámenes hematológicos y bioquímicos (cada 6 meses)
- f) Rayos X de pulmones
- g) Ecografía abdominal
- h) Tomografía de Tórax y abdomen (opcional)
- i) Otros según el requerimiento

Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A

7. FLUJOGRAMAS DE DECISION CLINICA Y ALGORITMOS DE MANEJO

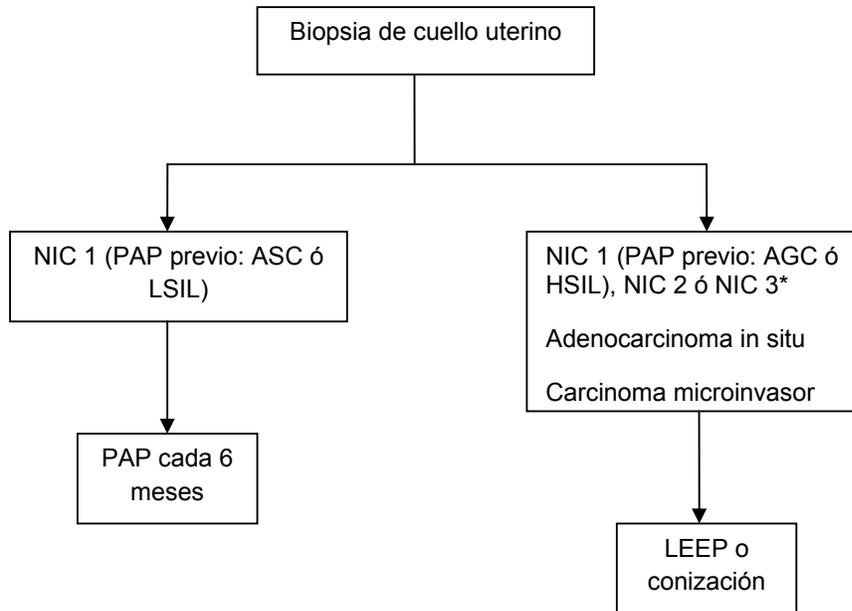
DIAGNOSTICO DE LAS LESIONES DE CUELLO UTERINO



* La citología de ASCUS también tiene como alternativa el seguimiento con PAP a intervalo de 6

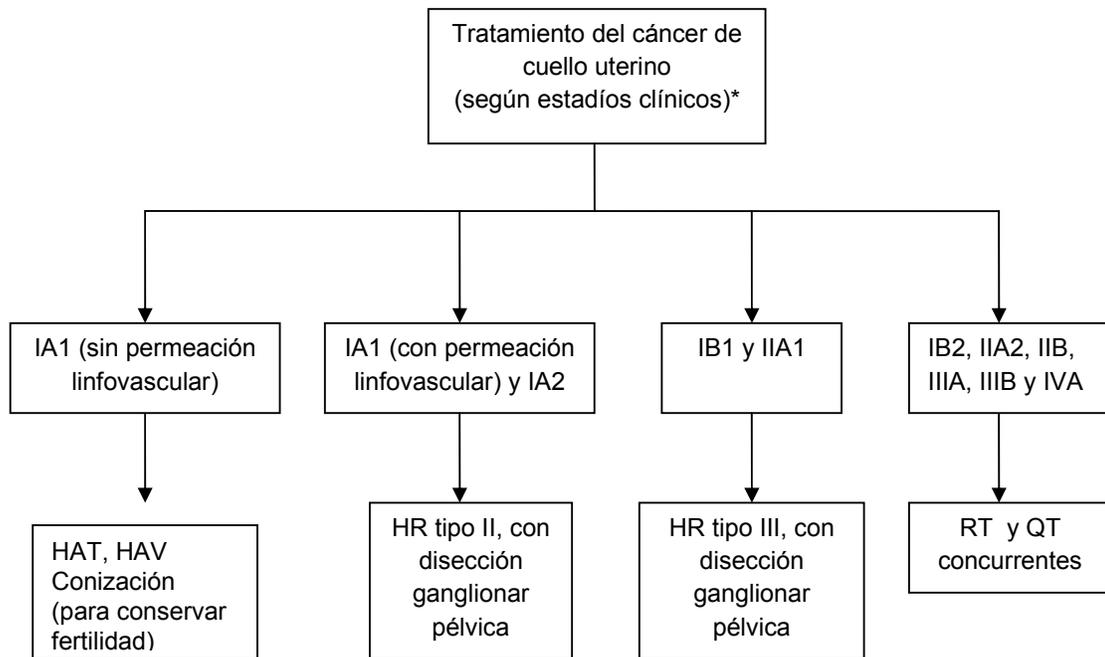
meses o la determinación del ADN de PVH oncogénico.

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES PRE INVASORAS DE CUELLO UTERINO



* En algunos casos recomendamos realizar una histerectomía radical tipo I.

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES INVASORAS DE CUELLO UTERINO



*En casos de contraindicación quirúrgica, se indicará Radioterapia.

- Para estadios IVB se indicarán medidas paliativas.

8. CRITERIOS DE ALTA, REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

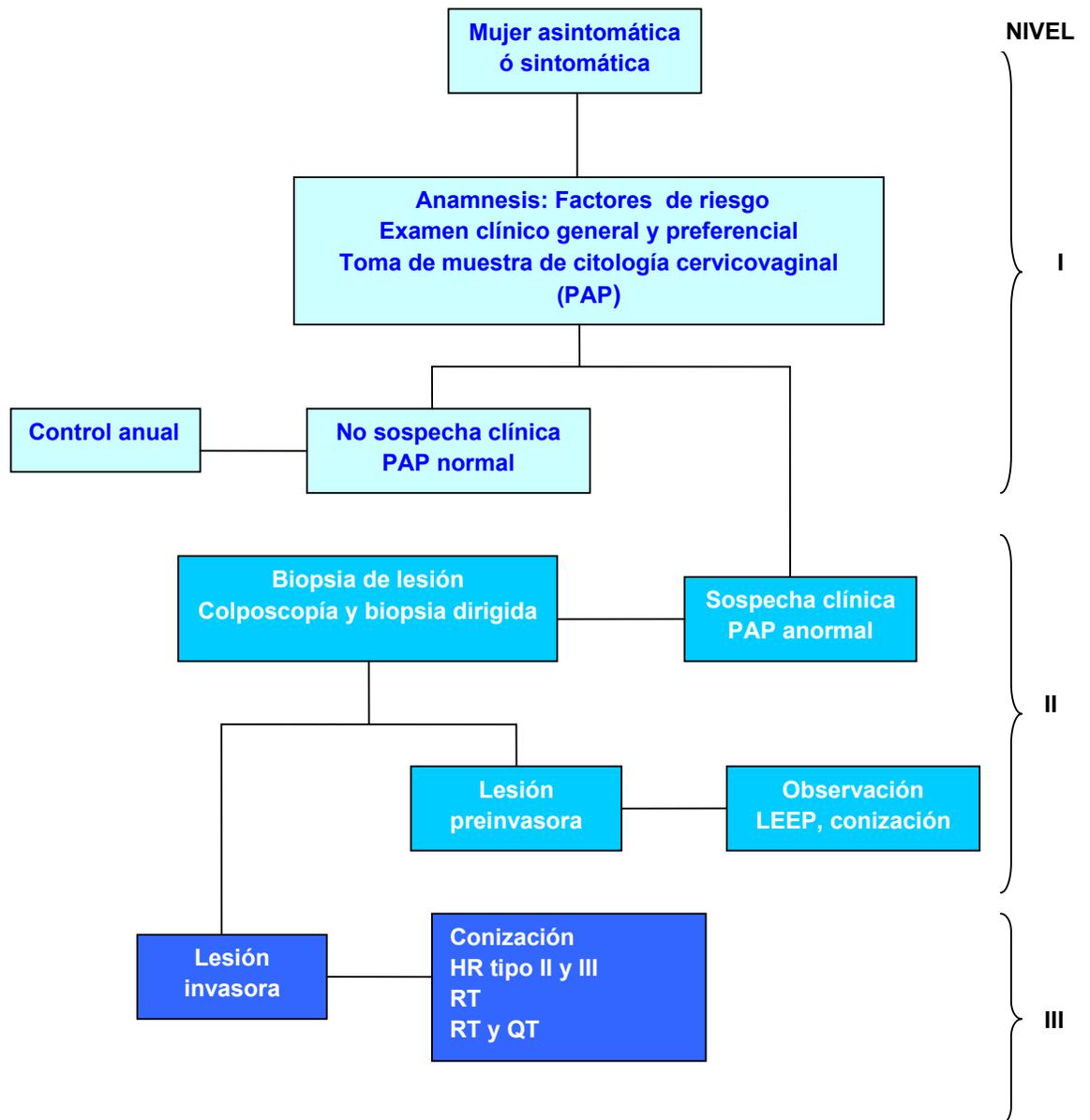
- a) Deberán referirse a todas las mujeres postmenopáusicas que presentan sangrado uterino anormal para valoración ginecológica.
Nivel de Evidencia III – Grado de Recomendación C
- b) Si en la exploración ginecológica durante la toma de la citología cervical, se sospecha de cáncer cervical, debe ser referida al especialista.
Nivel de Evidencia II – Grado de Recomendación B
- c) La citología cervical como tamizaje no debe realizarse en mujeres en cuya exploración de cérvix se observen signos y síntomas de cáncer cervical. Estas mujeres deberán ser referidas de forma inmediata al especialista.
Nivel de Evidencia II – Grado de Recomendación A
- d) Ante la sospecha o confirmación de cáncer de cérvix asociado al embarazo, la paciente debe ser enviada de inmediato al especialista para su diagnóstico y manejo. **Nivel de Evidencia III –Grado de Recomendación B**
- e) Se debe de referir a las pacientes para evaluación y seguimiento en clínica de displasia o módulo de colposcopia cuando la citología cervical reporta células escamosas atípicas de significancia desconocida ASCUS, células escamosas atípicas en quien una lesión de alto grado no puede ser excluída, células glandulares atípicas AGC, lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado o algún tipo de célula cancerígena o de cualquier estirpe celular.
Nivel de Evidencia Ia – Grado de Recomendación A
- f) **Criterios de alta:** Luego de 5 años de control, de permanecer asintomático, podrán tener contrarreferencia al hospital de origen con indicación de control anual periódico en Hospital IV.
- g) **Descanso Médico:** dependiendo del tipo de tratamiento que reciba, el descanso puede variar desde 30 días hasta 2 años según ley.

9. NIVELES DE ATENCION

- a) Promoción, prevención y detección, en todos los niveles.
- b) Todo paciente con lesión sospechosa de malignidad, displasia, células escamosas atípicas de significancia desconocida ASCUS, células escamosas atípicas en quien una lesión de alto grado no puede ser excluída; así como células glandulares atípicas AGC, lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado o algún tipo de célula cancerígena o de cualquier estirpe celular, debe ser referida a un Hospital IV.

- c) Tratamiento en un Hospital IV por Oncología Médica, Ginecología Oncológica, Radioterapia, y en algunos casos Gastroenterología o Cirugía General, en casos de complicaciones de la enfermedad o de los tratamientos.

MANEJO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO SEGÚN GRADO DE RESOLUTIVIDAD



10. CRITERIOS DE INTERNAMIENTO

- a) Se hospitalizarán en el servicio los pacientes con lesiones que serán sometidos a cirugía.
- b) El tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia por cáncer de cerviz, es completamente ambulatorio, excepto en las siguientes situaciones:
 - Complicación de la enfermedad o tratamiento: neutropenia febril, deshidratación grado 4, síndrome de compresión medular, síndrome de vena cava superior, metástasis cerebral, uropatía obstructiva, proctitis o cistitis actínica grado IV u otra que requiera hospitalización.
- c) Tratamiento de Braquiterapia intracavitaria (baja tasa de dosis), hospitalización 72 horas.
- d) Requerimiento de un tratamiento quirúrgico de urgencia o emergencia y que requiera sala de operaciones y anestesia.

Nivel de Evidencia IV – Grado de Recomendación D

11. RECURSOS HUMANOS, DE INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO

Para la adecuada atención de los pacientes con cáncer de cérvix se requiere lo siguiente:

Recursos Humanos:

- Médico Ginecólogo Obstetra capacitado y con experiencia en procedimientos diagnósticos y terapéuticos de lesiones pre-malignas de cérvix.
- Médico Ginecólogo Oncólogo.
- Médico Oncólogo clínico.
- Médico Radioterapeuta.
- Médico Anátomo-Patólogo con experiencia en citología e histología de lesiones malignas y pre malignas de cérvix.
- Físico médico capacitado y con experiencia en manejo de radiaciones.
- Enfermeras con experiencia en apoyo a procedimientos diagnósticos y con experiencia en administración de citostáticos.
- Tecnólogos médicos con experiencia en radioterapia.
- Tecnólogos médicos con experiencia en laboratorio de anatomía patológica.
- Químico Farmacéutico con experiencia en preparación de citostáticos.
- Personal de sala de operaciones calificado y con experiencia en cirugía oncológica de tipo ginecológica y procedimientos de braquiterapia.
- Personal de mantenimiento experto en los aparatos de radiación en forma permanente.

Infraestructura:

- Consultorios externos cómodos, privados y con camilla de examen ginecológica
- Sala de Procedimientos de Ginecología adecuada.
- Sala de Operaciones funcional y operativa.

- Ambiente de hospitalización de braquiterapia con protección y aislamiento adecuado.
- Sala de Administración de Citostáticos adecuada.
- Unidad de Mezclas Oncológicas adecuada.
- Area con aislamiento para radiaciones ionizantes.

Equipamiento:

- Material e Instrumental adecuado para cirugía oncológica ginecológica.
- Acelerador lineal adecuado, funcional, con accesorios y respuestos adecuados y disponibles en forma permanente.
- Material e instrumental adecuado para procedimientos de braquiterapia intracavitaria.
- Material e Instrumental adecuado para Preparación y Administración de Citostáticos.
- Material e Instrumental adecuado para procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

12. DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores certificamos no tener afiliación pasada o presente o cualquier compromiso con cualquier organización o entidad con un interés financiero directo, en los temas o en los datos analizados en la revisión de la presente Guía de Práctica Clínica.

Declaramos no ser empleados, directores ni accionistas de Laboratorios o Compañías proveedores de EsSalud, certificando la ausencia de conflictos de intereses de todos los participantes en la elaboración de la presente GPC.

DIFUSION Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUIA

La Oficina de Apoyo a la Gestión e Información de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, a través de la Oficina de Gestión de Iniciativas e Información; será la responsable de la difusión de la presente Guía de Práctica Clínica y la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, será la responsable de la actualización cada dos años o en función de nuevas evidencias disponibles, en el marco de las políticas y requerimientos institucionales.

AGRADECIMIENTO

Presentamos la guía de práctica clínica de Cáncer de Cuello Uterino en EsSalud, desarrollada por un equipo multidisciplinario de profesionales que participan día a día en el manejo de esta enfermedad en nuestra Institución. Menciona especial tiene el equipo médico del Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Rebagliati, cuya guía clínica sirvió de base como material de trabajo para el desarrollo de la presente. Hemos tenido además en consideración, referentes importantes de guías nacionales como internacionales aceptadas en el mundo científico.

Nuestro profundo agradecimiento a todos los profesionales de los Hospitales Edgardo Rebagliati Martins, Guillermo Almenara Irigoyen y Alberto Sabogal Soluguren; que participaron en la elaboración y validación de la presente Guía Clínica, que con su aporte han hecho posible la realización de este documento técnico, que deberá ser usado como guía en el manejo del Cáncer de Cuello Uterino en nuestra Institución.

13. BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009.
2. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. JAMA 262 (7): 931-4, 1989.
3. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, et al.: Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. Cancer 67 (11): 2776-85, 1991.
4. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al.: Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24 (2): 197-204, 1992.
5. Monk BJ, Tian C, Rose PG, et al.: Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. Gynecol Oncol 105 (2): 427-33, 2007.
6. Steren A, Nguyen HN, Averette HE, et al.: Radical hysterectomy for stage IB adenocarcinoma of the cervix: the University of Miami experience. Gynecol Oncol 48 (3): 355-9, 1993.
7. Gallup DG, Harper RH, Stock RJ: Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 65 (3): 416-22, 1985.
8. Yazigi R, Sandstad J, Munoz AK, et al.: Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in stage IB. Obstet Gynecol 75 (6): 1012-5, 1990.
9. Bethwaite P, Yeong ML, Holloway L, et al.: The prognosis of adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. Br J Obstet Gynaecol 99 (9): 745-50, 1992
10. Bourhis J, Le MG, Barrois M, et al.: Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 8 (11): 1789-96, 1990.
11. Strang P, Eklund G, Stendahl U, et al.: S-phase rate as a predictor of early recurrences in carcinoma of the uterine cervix. Anticancer Res 7 (4B): 807-10, 1987 Jul-Aug.
12. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al.: 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol 197 (4): 340-5, 2007.
13. Shumsky AG, Stuart GC, Nation J: Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 53 (1): 50-4, 1994.
14. Wright TC Jr, Gagnon S, Richart RM, et al.: Treatment of cervical intraepithelial neoplasia using the loop electrosurgical excision procedure. Obstet Gynecol 79 (2): 173-8, 1992.
15. Naumann RW, Bell MC, Alvarez RD, et al.: LLETZ is an acceptable alternative to diagnostic cold-knife conization. Gynecol Oncol 55 (2): 224-8, 1994.

16. Widrich T, Kennedy AW, Myers TM, et al.: Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 61 (3): 304-8, 1996.
17. Girardi F, Heydarfadai M, Koroschetz F, et al.: Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. *Gynecol Oncol* 55 (3 Pt 1): 368-70, 1994.
18. Eddy GL, Spiegel GW, Creasman WT: Adverse effect of electrosurgical loop excision on assignment of FIGO stage in cervical cancer: report of two cases. *Gynecol Oncol* 55 (2): 313-7, 1994.
19. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG, et al.: The results of cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five, and ten years. *Am J Obstet Gynecol* 157 (2): 268-73, 1987.
20. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, et al.: Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 70 (8): 2121-8, 1992.
21. Jones WB, Mercer GO, Lewis JL Jr, et al.: Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 51 (1): 26-32, 1993.
22. Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, et al.: Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 178 (1 Pt 1): 62-5, 1998.
23. Grigsby PW, Perez CA: Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (2): 375-8, 1991.
24. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al.: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 350 (9077): 535-40, 1997.
25. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration.: Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 26 (35): 5802-12, 2008.
26. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al.: Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 20 (4): 966-72, 2002.
27. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, et al.: Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 (2): 335-41, 1994.
28. Lanciano RM, Won M, Hanks GE: A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. A study of patterns of care. *Cancer* 69 (2): 482-7, 1992.
29. Cunningham MJ, Dunton CJ, Corn B, et al.: Extended-field radiation therapy in early-stage cervical carcinoma: survival and complications. *Gynecol Oncol* 43 (1): 51-4, 1991.
30. Weiser EB, Bundy BN, Hoskins WJ, et al.: Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 33 (3): 283-9, 1989.
31. Downey GO, Potish RA, Adcock LL, et al.: Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 160 (5 Pt 1): 1055-61, 1989.

32. Vigliotti AP, Wen BC, Hussey DH, et al.: Extended field irradiation for carcinoma of the uterine cervix with positive periaortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (3): 501-9, 1992.
33. Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al.: Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 274 (5): 387-93, 1995.
34. Fine BA, Hempling RE, Piver MS, et al.: Severe radiation morbidity in carcinoma of the cervix: impact of pretherapy surgical staging and previous surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (4): 717-23, 1995.
35. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340 (15): 1144-53, 1999.
36. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340 (15): 1154-61, 1999.
37. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18 (8): 1606-13, 2000.
38. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al.: Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 20 (4): 966-72, 2002.
39. Rose PG, Bundy BN: Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? *J Clin Oncol* 20 (4): 891-3, 2002.
40. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ: Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol* 25 (20): 2952-65, 2007.
41. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al.: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17 (5): 1339-48, 1999.
42. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340 (15): 1137-43, 1999.
43. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340 (15): 1154-61, 1999.
44. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18 (8): 1606-13, 2000.
45. Thomas GM: Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 340 (15): 1198-200, 1999
46. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, et al.: Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 (2): 335-41, 1994.

47. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, et al.: High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 94 (1): 117-24, 2002.
48. Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, et al.: Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59 (5): 1424-31, 2004.
49. Nag S, Chao C, Erickson B, et al.: The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (1): 33-48, 2002.
50. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al.: The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (1): 201-11, 2000.
51. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al.: Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 69 (11): 2796-806, 1992.
52. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al.: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17 (5): 1339-48, 1999.
53. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340 (15): 1137-43, 1999.
54. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18 (8): 1606-13, 2000.
55. Thomas GM: Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 340 (15): 1198-200, 1999.
56. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, et al.: High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial. *Cancer* 94 (1): 117-24, 2002.
57. Alberts DS, Kronmal R, Baker LH, et al.: Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 5 (11): 1791-5, 1987.
58. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al.: A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 32 (2): 198-202, 1989.
59. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, et al.: A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol* 18 (3): 280-3, 1986.
60. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al.: Activity of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Clin Cancer Res* 2 (8): 1285-8, 1996
61. Thigpen T, Vance RB, Khansur T: The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinomas of the endometrium and uterine cervix. *Semin Oncol* 22 (5 Suppl 12): 67-75, 1995.

62. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, et al.: Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 14 (3): 792-5, 1996.
63. Buxton EJ, Meanwell CA, Hilton C, et al.: Combination bleomycin, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy in cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 81 (5): 359-61, 1989
64. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al.: Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 15 (1): 165-71, 1997.
65. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al.: Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 15 (2): 625-31, 1997.
66. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, et al.: Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 17 (9): 2676-80, 1999.
67. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10561341&dopt=Abstract Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, et al.: A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 76 (1): 63-6, 2000.
68. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al.: Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23 (21): 4626-33, 2005.
69. Rock CL, Michael CW, Reynolds RK, Ruffin MT. Prevention of cervix cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2000; 33:169-85.
70. Borrás JM, Borrás J, Viladiu P, Bosch FX. La epidemiología y la Prevención del Cáncer en Catalunya:1975-1992. Instituto Catalá d'Oncología (ed). Barcelona,1997:1-435.
71. Jenkins D. Human papilloma virus in cervical screening. *Current Diagnostic Pathology* 2001; 7:96-112.
72. Bosch FX, Muñoz N, De Sanjosé S. Human papilloma virus and other risk factors for cervical cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1997; 51:268-75.
73. Hatch KD, Fu YS. Cáncer cervical y vaginal. In: Ginecología de Novak, Berek JS (ed). Buenos Aires: McGraw-Hill Interamericana 1998; 32:1111-53.
74. Pettersson F. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Radiumhemmet, Stockholm, Sweden. Figo 1994:132-68.
75. Rosenthal AN, Panoskaltis T, Smith T, Soutter WP. The frequency of significant pathology in women attending a general gynaecological service for postcoital bleeding. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001;108:103-6.
76. Michalas SP. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962). A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2000; 90:135-8.
77. MacGregor JE. False negative cervical smears. *Br J Obstetrics & Gynecology* 1993; 100:801-2.
78. De Mayo RM. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma *Am Journal Obstetrics & Gynecology* 1996; 175:1110-3.
79. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 72:47-53.

80. Mitchell MF, Schottenfold D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 91:626-31.
81. University of Zimbabwe: Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *The Lancet* 1999; 353:869-73.
82. Miller AB. The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Europe Journal of Cancer* 2002; 38:321-6.
83. Puig-Tintoré LM, Menéndez A, Bosch FX, Castellsagué X, Coll Capdevila C, Cortés Bordoy C. La infección por papilomavirus. En: Documento de Consenso. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) 2003.
84. Erzen M, Mozina A, Bertole J, Syrjanen K. Factors predicting disease outcome in early stage adenocarcinoma of uterine cervix. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 101:185-91.
85. Wright TC, Richart RM. Pathogenesis and Diagnosis of Preinvasive Lesions of the Lower Genital Tract. En: Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Hoskins WJ, Pérez CA, Young RC (ed). Philadelphia: Lippincott-Raven 1997.
86. Russell AH, Shingleton HM, Jones WB, Fremgen A, Winchester DP, Clive R, Chmiel JS. Diagnostic assessments in patients with invasive cancer of cervix: A national patterns of care study of the American college of surgeons, *Gynecologic Oncology* 1996; 63:159-65.
87. Ishikawa H, Nakanishi T, Inoue T, Kuzuya K. Prognostic factors of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 1999; 73:42-6.
88. Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors in cervical cancer. *Europea Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1997; 71:209-13.
89. Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Tropé C, Bryne M. Tumor size, depth of invasión, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1999; 74:245-51.
90. Memarzadeh S, Natarajan S, Dandade DP, Ostrzega N, Saber PA, Busuttill A, Lentz SE, Berek JS. Lymphovascular and perineural invasión in the parametria: a prognostic factor for earlystage cervical cancer. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 102:612-9.
91. Werner M, Schmid CH, Bornstein L, Ball HG, Smith DM, Jones M. Prognostic factors for local and distant recurrence in stage Y and II cervical carcinoma. *International Journal Radiot Oncol Biol Phys* 1995; 32:109-1317. [Links
92. Gold MA, Tian C, Whitney CW, et al.: Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 112 (9): 1954-63, 2008.
93. Shepherd JH: Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. *Br J Obstet Gynaecol* 103 (5): 405-6, 1996.
94. Creasman WT: New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 58 (2): 157-8, 1995.
95. Cervix uteri. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 259-65

96. Shepard J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Intervenciones para la prevención del cáncer cervical mediante modificaciones de la conducta y estilos de vida sexuales. Biblioteca Cochrane Plus 2008.
97. Castle PE, 2007, Flores YN 2008, Guía Federal SEMAR Mexicana: Guía de Práctica Clínica de Prevención y Detección Oportuna de Cáncer de Cérvix en el Primer Nivel de Atención 2008.
98. Program in Evidence-based Care Cervical Screening: A Clinical Practice Guideline, May 2005
99. Guía de Prevención y evaluación del Riesgo de Cáncer de Riesgo de Cáncer de Cérvix. Am J Obstet Gynecol 2007 107:356
100. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to prevent cervical cancer and its precursors, 2007
101. Centers for Disease Control and Prevention: Morbidity and Mortality Weekly report (MMWR) Recommended Adult Immunization Schedule- United States 2010.
102. Organización Panamericana de la Salud: Vacunas contra el VPH: Una Nueva Herramienta para la prevención del cáncer cervicouterino. 2005
103. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus 2007.
104. ICSI 2006, Guía Federal SEMAR Mexicana: Guía de Práctica Clínica de Prevención y Detección Oportuna de Cáncer de Cérvix en el Primer Nivel de Atención 2008.
105. American Cancer Society Guideline form the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer 2007.
106. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme, abril 2004.
107. Guía de prevención y evaluación del riesgo de cáncer de cérvix. Am J Obstet Gynecol 2007: 197:236.
108. Screening form Cervical Cancer U.S. Preventive Services Task Force 2003.
109. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology- Cervical Cancer Screening V I 2009.
110. Patricia Alonso de Ruiz, Eduardo C. Lazcano Ponce, Mauricio Hernández Ávila. Enero 2006. Palomino María Alejandra, Manejo del NIC Basado en la Evidencia. Una Propuesta para el Departamento del Risaralda. Cáncer cervicouterino - Diagnóstico, Prevención y control.
111. Ontario Cervical Screening Program Gynecology Cancer Disease Group NGC 2005.
112. SIGN Management of cervical Cancer A National Clinical Guideline – Enero 2008
113. Oduncus FS, Phil MA, Kimming G. Cancer in the Pregnancy: maternal-fetal conflict. J Cancer Reser Clin Oncol 2003; 129: 133-146.