



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



Guía de Práctica Clínica

Cáncer de Cuello Uterino

2011

PRESENTACIÓN

Nuestro país está experimentando importantes avances en el campo sanitario en virtud de los aportes y esfuerzos de los trabajadores del sector Salud. Y dentro de esa perspectiva, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) ha logrado trascendentales logros cumpliendo sus funciones rectoras en el campo asistencial, docente y de investigación.

La Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino que le hacemos llegar en este ejemplar tiene la intención de proponer procedimientos y tratamientos oncológicos que se aplican en los diversos establecimientos asistenciales que cuentan con servicios oncológicos, tanto públicos como privados.

Es función del INEN establecer los lineamientos técnicos del manejo del cáncer en el Perú, dada su condición de Organismo Público Ejecutor del sector Salud. Para efectos de esta guía, nuestros especialistas han recurrido a las evidencias médicas registradas en este nosocomio altamente especializado, fomentando de esta manera la generación de nuevos conocimientos, y adaptando su contenido a nuestra realidad en concordancia con lo establecido por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Cabe indicar, que este documento técnico coincide con la puesta en marcha del primer Programa Nacional de Prevención y Control del Cáncer, estrategia inédita en el país y cuyos objetivos son considerados como de gran envergadura, toda vez que sus acciones están proyectadas a impactar directamente en las cifras de morbilidad y mortalidad por cáncer.

Por lo tanto, podemos afirmar que estos lineamientos tienen carácter de una política de Estado y ello nos ubica en posiciones de liderazgo en América Latina. Además, de esta forma estamos contribuyendo a hacer realidad un anhelo de muchos años: acercar la atención oncológica a la población que vive en las zonas más alejadas del Perú, factor que ha contribuido, a lo largo de la historia, para que el cáncer se haya convertido en un serio problema de salud pública.

El contenido del presente documento será de gran ayuda para ustedes estimados lectores, y les orientará en su trabajo asistencial para lograr resultados de óptima calidad, ofreciendo diagnósticos más precisos y, por lo tanto, tratamientos más eficaces.

En la etapa inicial estamos enfatizando en tres de las cinco neoplasias más frecuentes entre los peruanos pero próximamente se producirán otras Guías de Práctica Clínica que pondremos a su disposición con el propósito de trabajar conjuntamente y desarrollando las mismas estrategias para vencer al cáncer en el Perú.

DR. CARLOS VALLEJOS SOLOGUREN
JEFE INSTITUCIONAL DEL INEN

REPUBLICA DEL PERU



Resolución Jefatural

Lima, 04 de ABRIL del 2011

VISTOS; El Informe Nº 038-2011-DNCC-DICON/INEN, emitido por el Jefe del Departamento de Normatividad Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y el Memorando Circular Nº 060-2011-J/INEN, emitido por el Jefe Institucional.

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley Nº 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud;

Que, mediante la Ley Orgánica del Poder Ejecutivo en concordancia con los Decretos Supremos Nº 034-2008-PCM y 048-2010-PCM, se calificó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN como Organismo Público Ejecutor;

Que, el Artículo 37-Aº del Reglamento de la Ley Nº 27657 - Ley del Ministerio de Salud, aprobado con Decreto Supremo Nº 013-2002-SA y sus modificatorias precisan que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo Nº 001-2007-SA, precisa en el Artículo 3º su autonomía normativa en el extremo de normar técnicamente la promoción, prevención, diagnóstico, manejo, rehabilitación y seguimiento del cáncer en el País, dentro del marco de las políticas sectoriales, refiriéndose éstas como "normas técnicas oncológicas"; ello en concordancia con lo establecido por el literal g) del Artículo 6º del ROF que precisa como función general del INEN el Innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Artículo 24º del ROF precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, mediante Resolución Ministerial Nº 422-2005-MINSA, de fecha 01 de junio de 2005, se aprobó la NT Nº 027-MINSA/DGSP-V.01: "Norma Técnica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", cuya

finalidad es estandarizar la elaboración de Guías de Práctica Clínica de acuerdo a los criterios internacionalmente aceptados; que respondan a las prioridades sanitarias nacionales y/o regionales, buscando el máximo beneficio y mínimo riesgo a los usuarios y, el uso racional de recursos en los establecimientos de salud;

Que, en atención a la norma citada precedentemente el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, ha aprobado mediante Resolución Jefatural Nº 118-2011-J/INEN, de fecha 31 de marzo de 2011, el procedimiento denominado "Emisión de Documentos Normativos", para la emisión de Guías de Práctica Clínica Oncológica, para lo cual ha considerado necesario adoptar como referente a seguir, las Guías de Práctica Clínica emitidas por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), las mismas que deberán ser adecuadas a la realidad de la región;

Que, en ese orden de ideas, se hace necesario complementar la "Directiva para la Formulación, Revisión, Aprobación, Difusión y Actualización de las Guías de Práctica Clínica de Patologías Oncológicas", aprobada mediante Resolución Jefatural Nº 032-RJ-INEN-2007, incluyendo el proceso interno de adopción de las Guías de Práctica Clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), como norma de carácter referencial;

En uso de las atribuciones establecidas en el Artículo 9º del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, en concordancia con lo establecido en el literal g) de su Artículo 6º;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Autorizar la adopción de las Guías de Práctica Clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), conforme al procedimiento aprobado mediante Resolución Jefatural Nº 118-2011-J/INEN, de fecha 31 de marzo de 2011.

ARTÍCULO SEGUNDO: Modificar la "Directiva para la formulación, revisión, aprobación, difusión y actualización de las Guías de Práctica Clínica de Patologías Oncológicas", aprobada mediante Resolución Jefatural Nº 032-RJ-INEN-2007, incorporando el procedimiento denominado "Emisión de Documentos Normativos", para la emisión de Guías de Práctica Clínica Oncológica.

ARTÍCULO TERCERO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del INEN conforme a su Ley de creación.

ARTÍCULO CUARTO: Encargar su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

ARTÍCULO QUINTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.



REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. Carlos Vallejos Solórzano
Jefe Institucional



REPÚBLICA DEL PERÚ



Resolución Jefatural

Lima, 17 de ENERO del 2011

VISTOS; El Informe N° 004-2011-DNCC-DICON/INEN, emitido por el Jefe del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos de la Dirección de Control del Cáncer del INEN y el Informe N° 116-2010-DIMED-DOM/INEN, emitido por el Coordinador de Validación de las Guías Clínicas;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud;

Que, el Artículo 37-A° del Reglamento de la Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 013-2002-SA y sus modificatorias precisan que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el Artículo 3° su autonomía normativa en el extremo de normar, técnicamente la promoción, prevención, diagnóstico, manejo, rehabilitación y seguimiento del cáncer en el País, dentro del marco de las políticas sectoriales, refiriéndose éstas como "normas técnicas oncológicas"; ello en concordancia con lo establecido por el literal g) del Artículo 6° del ROF que precisa como función general del INEN el Innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los

servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, en ese orden de ideas, mediante el documento de visto se ha presentando para su aprobación las "Guías Clínicas en base a la Guía del NCCN Cáncer de Cuello Uterino", la misma que cuenta con el visto bueno de la Dirección de Control del Cáncer y sus unidades orgánicas, por lo que es necesario oficializar la misma como una norma técnica oncológica de carácter referencial para su difusión y aplicación institucional en cumplimiento de las normas precisadas;

En uso de las atribuciones establecidas en el Artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, en concordancia con lo establecido en el literal g) de su Artículo 6°;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las "GUÍAS CLÍNICAS EN BASE A LA GUÍA DEL NCCN CÁNCER DE CUELLO UTERINO", la misma que en anexo forma parte integrante de la presente Resolución.

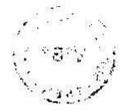
ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del INEN conforme a su Ley de creación.

ARTÍCULO TERCERO: Encargar su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

ARTÍCULO CUARTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

Dr. Carlos Vallejos Sologuren
Jefe Institucional



EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN EL PERÚ Y EN EL MUNDO

De acuerdo a Globocan 2008 (1), a nivel mundial el cáncer de cuello uterino es el tercero en frecuencia en mujeres (530 mil nuevos casos, 13,6% del total) y el séptimo más común a nivel general entre hombres y mujeres. El 85% de los casos registrados se producen en los países en desarrollo (453 mil casos). Las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino varían en más de 22 veces entre las regiones del mundo: las tasas más altas están en las regiones del Este Africano, específicamente en Zimbabwe y Uganda, con tasas de incidencia estandarizada por edad (TEE) de 47.3 y 45.8 casos por 100,000 mujeres respectivamente; y en América Latina, donde la ciudad de Trujillo en Perú reporta el nivel más alto en el continente (43.9 por 100,000); mientras que las tasas de incidencia más bajas se han encontrado en Israel (población no judía) con 2.4 por 100,00 y en Egipto con 2.1 por 100,000 (2).

En cuanto a mortalidad tenemos una estimación de 275 mil muertes en el año 2008 a nivel mundial, convirtiendo al cáncer de cuello uterino en la séptima causa de muerte por cáncer en ambos sexos. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en el continente africano y en el sudeste asiático 21.7 y 13.7 por 100,000 mujeres respectivamente; y las tasas de mortalidad más bajas se encuentran en la región del medio oriente y norte de Africa (3.0 por 100,000) (1).

En América Latina y el Caribe, es la tercera neoplasia maligna más frecuente en ambos sexos, y la segunda en las mujeres, con una TEE de 24 casos por 100,000 mujeres; se ubica también en segundo lugar en importancia en mortalidad (1).

En los países desarrollados se ha observado tendencias decrecientes de la tasa de incidencia, desde mediados de los años setenta hasta la actualidad: en general, los países de Europa occidental, Norte América y Australia tienen actualmente tasas de incidencia que varían entre 5 y 10 casos por 100,000 mujeres, mientras que en los países en desarrollo todavía se mantienen tasas de incidencia altas.

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno y satisfactorio hacen que en Estados Unidos, el cáncer de cuello uterino alcance tasas de supervivencia en estadios iniciales de 93% en las mujeres de raza blanca y 84% en mujeres afro americanas (3).

En el Perú, de acuerdo a los resultados de los registros de cáncer poblacionales de Lima, Trujillo y Arequipa, se ha estimado que en el año 2004 habían ocurrido 3,962 casos nuevos y fallecieron 1,540 mujeres por esta causa (4). En las ciudades de Trujillo y Arequipa el cáncer de cuello uterino es la primera causa de cáncer en mujeres (5,6). En Lima Metropolitana, para el período 2004-2005, el cáncer de cuello uterino se sitúa en el segundo lugar con una tasa de incidencia estandarizada de 19.6 casos por 100 mil mujeres, un promedio de 895 casos por año, representando una disminución de 55% respecto al período 1968-1970 (7). Con los resultados publicados de los registros de cáncer sabemos que Trujillo tiene la tasa más alta 43.9; seguido por Arequipa con 35.2 y Lima, la tasa más baja con 19.6. De todos los casos de cáncer de cuello uterino invasor y carcinoma in situ, éste último representó el 36.7% de los casos recolectados para cuello uterino en Lima.

De acuerdo a Globocan 2008, en el Perú habrían ocurrido 4,142 casos en ese año, representando una tasa de incidencia estandarizada de 37.1 casos por 100,000 mujeres; del mismo modo se estima que fallecieron 1,646 pacientes por esta causa (1). Podemos deducir que sólo el 20% de los casos ocurren en el área de Lima Metropolitana.

La casuística del INEN revela que en los últimos años se recibe en promedio 1,600 casos de cáncer de cuello uterino infiltrante, siendo los estadios II y III los predominantes en frecuencia.

Finalmente, el indicador de Años de Vida Saludable Perdidos (AVISA) reportado en el estudio de carga de enfermedad para el Perú (8) sitúa al cáncer de cuello uterino como la enfermedad que causa la mayor cantidad de pérdidas por cáncer en mujeres con 44,924 AVISA sólo en un año.

Referencias Bibliográficas:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Curado MP et al. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX (2007). IARC Scientific Publications N° 160. International Agency for Cancer Research (WHO) and International Association for Cancer Registries; Lyon, France.
3. Jemal A et al. Cancer Statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin* 60:277-300; 2010
4. Poquioma E. Junio 2007. Estimaciones de parámetros epidemiológicos y cálculo de AVISA del Grupo Cáncer. Lima: Promoviendo alianzas y estrategias, Abt Associates Inc.
5. Registro de Cáncer Poblacional de Trujillo, 1996-2002
6. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa, 2002-2003
7. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2004-2005. Informe Ejecutivo. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Epidemiología y Estadística, enero 2011.
8. Velásquez A et al. La Carga de Enfermedad y Lesiones en el Perú. Ministerio de Salud, Lima, Perú. 2009.

Panelistas del NCCN Para Cáncer de Cuello Uterino

* Benjamin E. Greer, MD/Co-Chair Ω
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

* Wui-Jin Koh, MD/Co-Chair §
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Nadeem R. Abu-Rustum, MD Ω
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Sachin M. Apte, MD, MS Ω
H. Lee Moffitt Cancer Center
& Research Institute

Michael A. Bookman, MD †
Fox Chase Cancer Center

Robert E. Bristow, MD Ω
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Susana M. Campos, MD, MPh, MS †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

John Chan, MD Ω
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Kathleen R. Cho, MD ≠
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Larry Copeland, MD Ω
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Marta Ann Crispens, MD Ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Nefertiti duPont, MD, MPH Ω
Roswell Park Cancer Institute

Patricia J. Eifel, MD §
The University of Texas
M. D. Anderson Cancer Center

Warner K. Huh, MD Ω
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Daniel S. Kapp, MD, PhD §
Stanford Comprehensive Cancer Center

John R. Lurain, III, MD Ω
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Mark A. Morgan, MD Ω
Fox Chase Cancer Center

Robert J. Morgan, Jr., MD † ‡
City of Hope
Comprehensive Cancer Center

Steven W. Remmenga, MD Ω
UNMC Eppley Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

R. Kevin Reynolds, MD Ω
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Angeles Alvarez Secord, MD Ω
Duke Comprehensive Cancer Center

William Small, Jr., MD §
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Nelson Teng, MD, PhD Ω
Stanford Comprehensive Cancer Center

Continua

[Accesos del Panel a las Guías del NCCNΩ](#)

Ω Oncología Ginecológica
† Oncología Médica
‡ Hematología
§ Radioterapia/RT oncológica
≠ Patología
* Miembro del Comité Editor

Tabla de Contenidos

[Miembros del Panel del NCCN para Cáncer de Cuello Uterino](#)
[Resumen de Actualizaciones de Recomendaciones](#)
[Estadios Clínicos \(CERV-1\)](#)
[Estadio IA1 \(CERV-2\)](#)
[Estadio IA2, IB1, y Estadio IIA \(< 4 cm.\) \(CERV-2\)](#)
[Estadio IB2 y Estadio IIA \(> 4 cm.\) \(CERV-2\)](#)
[Estadio Bulky Seleccionado IB2, IIA, y Estadios IIB, IIIA, IIIB, IVA \(CERV-4\)](#)
[Hallazgo Incidental De Cáncer Invasivo en Histerectomía Simple \(CERV-7\)](#)
[Vigilancia \(CERV-8\)](#)
[Recurrencia Local/Regional \(CERV-9\)](#)
[Metástasis a Distancia \(CERV-10\)](#)
[Regímenes de Quimioterapia Para Cáncer de Cuello Uterino \(CERV-A\)](#)

[Índice de Recomendaciones](#)
[Impresión de las Recomendaciones Para Cáncer de Cuello Uterino](#)

[Por ayuda en el uso de estos documentos, por favor hacer clickaquí](#)

[Estadificación](#)
[Discusión](#)
[Referencias](#)

Ensayos clínicos: El NCCN cree que el mejor manejo para cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. Se incentiva de manera particular a la participación en los ensayos clínicos.

Para encontrar los ensayos clínicos on-line de las instituciones miembros del NCCN, haga clickaquí: nccn.org/clinical_trials/physician.html

Niveles de Evidencia y Consenso del NCCN: Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Vea Niveles de Evidencia y Consenso del NCCN.

Las Guías de INCCN Para Cáncer de Cuello Uterino incluyen el manejo del carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, y adenocarcinoma de cervix.

Estas Guías son una declaración de los niveles de evidencia y consensos de los autores respecto a sus puntos de vista y opiniones acerca de los estándares de tratamiento actualmente aceptados. Cualquier clínico que desee aplicar o consultar estas guías debe usar independientemente su juicio clínico en el contexto de cada circunstancia clínica en particular para determinar cualquier tratamiento en un paciente. El NCCN no representa, ni garantiza el uso o aplicación de su contenido y deslinda cualquier responsabilidad de su uso o aplicación en cualquier sentido. Estas guías están registradas bajo los derechos de autor del NCCN.

Todos los derechos reservados. Esta prohibida la reproducción de estas guías y sus ilustraciones bajo cualquier forma, sin el consentimiento expreso por escrito del NCCN. © 2009.

Resumen de las Actualizaciones de las Recomendaciones

El resumen de cambios en la versión 1.2010 de las Recomendaciones del Cáncer de Cuello Uterino de la versión 1.2009 incluye:

(Tabla de Contenidos):

- La siguiente afirmación se agregó, “Las Guías del NCCN del Cáncer de Cuello Uterino incluyen el manejo de carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamosa, y adenocarcinoma de cervix.

(CERV-2)

- La nota al pie “c” que indica, “La quimioterapia basada en Cisplatino concurrente con RT utiliza Cisplatino como un agente únicoo Cisplatino más Fluorouracilo” se aumentó para clarificación.

(CERV-A) Los Regímenes de Quimioterapia para Cáncer de Cuello Uterino Recurrente o Metastásico

- Terapia de combinación de primera línea: “Cisplatino/Paclitaxel” cambió de Categoría 2A a Categoría 1.
- Posible Terapia de Primera Línea con agentes únicos: Después de “Cisplatino”, el panel aumentó “preferido como un agente simple”.
- Gemcitabinay Topotecan se eliminaron de “Posible terapia de primera línea como agentes únicos” y se adicionó en “Terapia de Segunda Línea”.

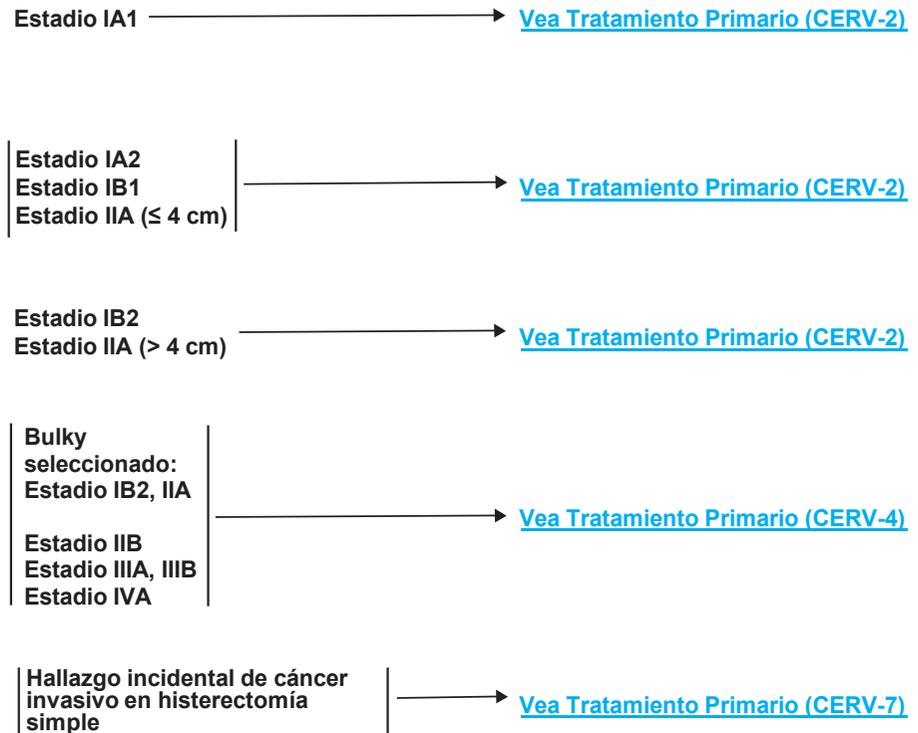
Nota : Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

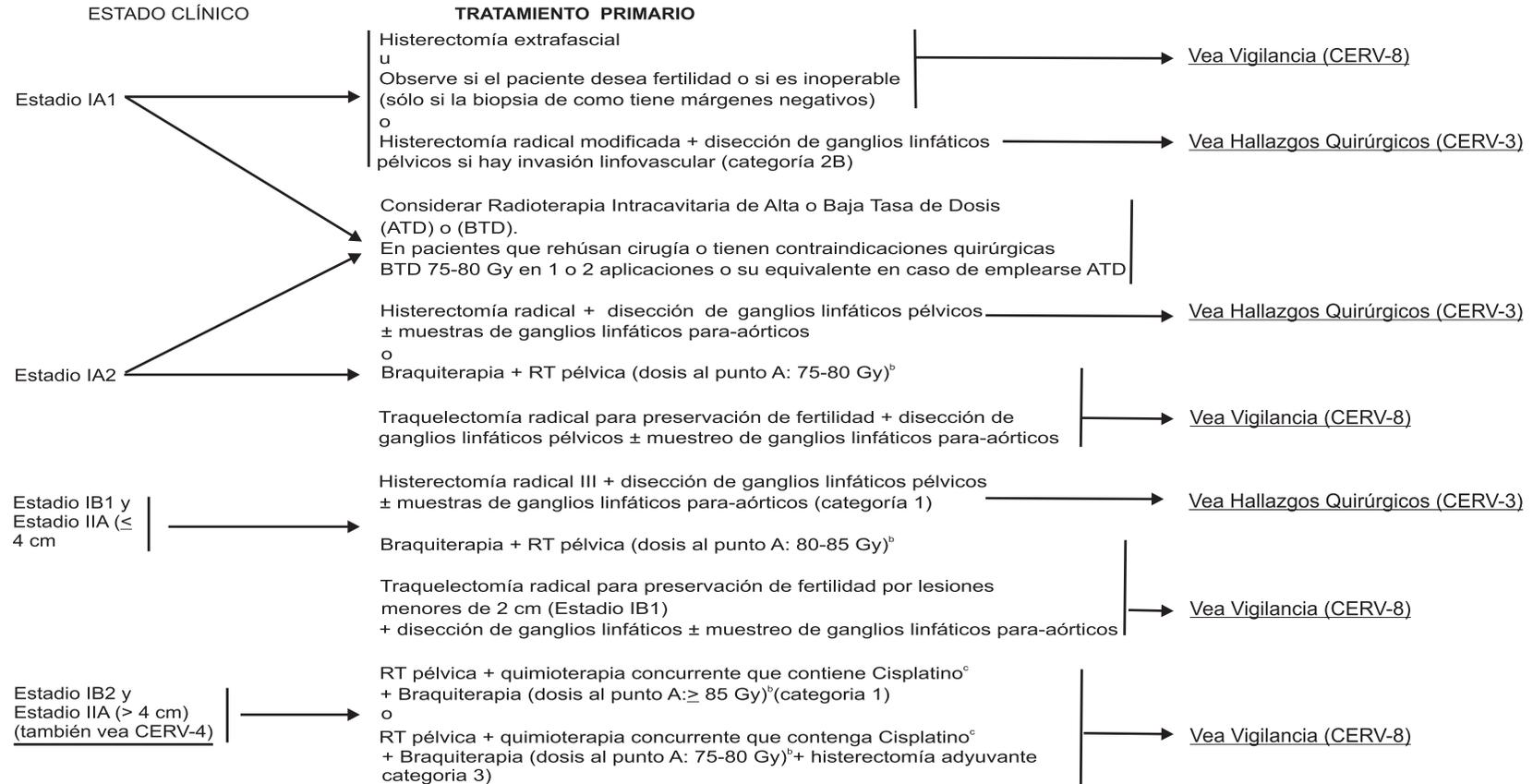
PLAN DE TRABAJO

ESTADIO CLÍNICO

- HC & Examen Físico
 - Hm-Bioquímicos
 - Biopsia de cuello, revisión de lámina
 - Conización
 - Estudios LFT/Función renal/hepática
 - Imágenes (opcional para ≤ Estadio IB1) incluyendo rayos x de tórax, exploración TAC-Ecografía AP
- Opcional (≥ Estadio IB2):
- Cistoscopia/proctoscopia EUA^a



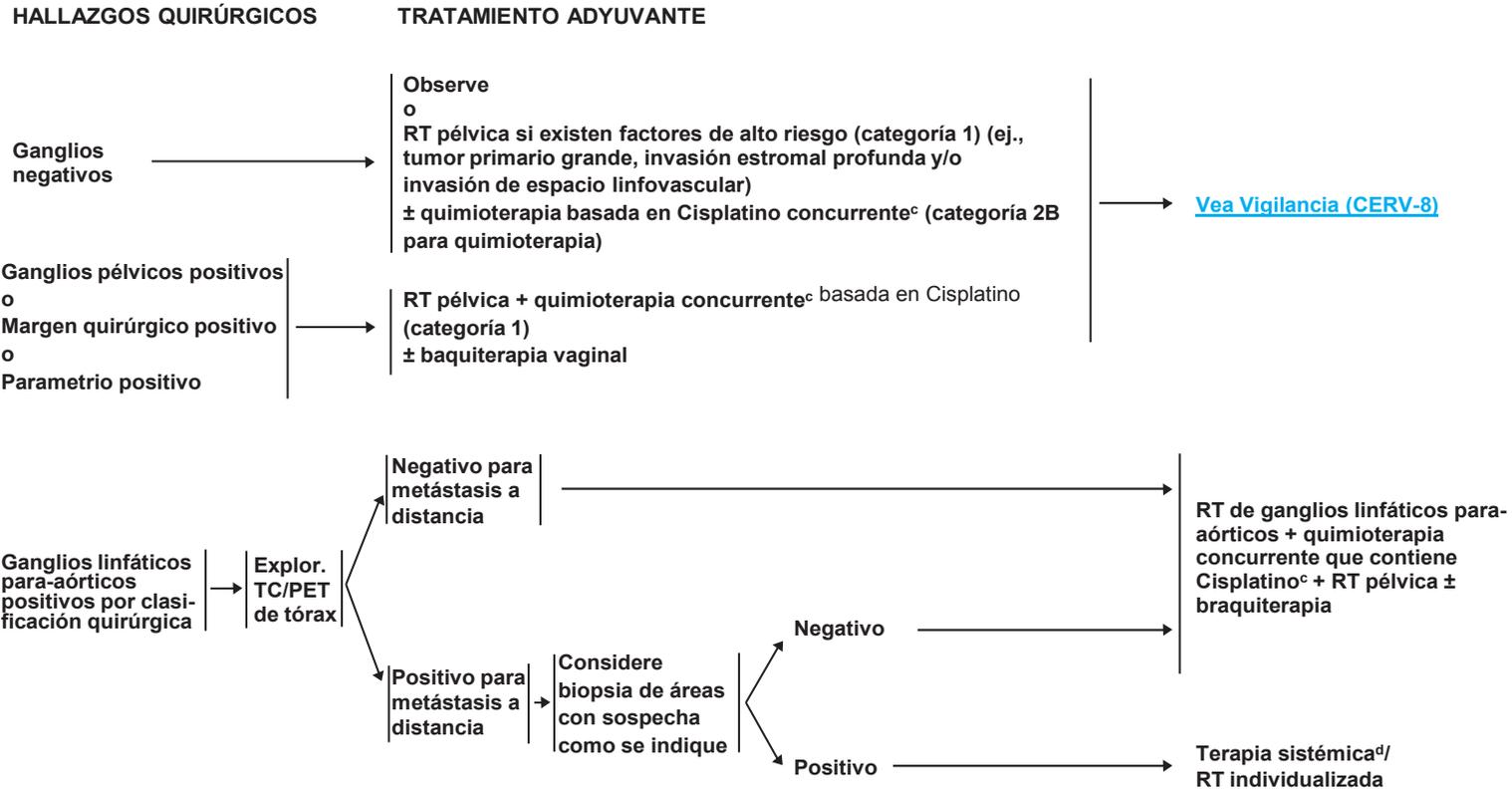
Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



^b Estas dosis se recomiendan para la mayoría de pacientes basados en la suma de fraccionización de haz extremo convencional y equivalentes de braquiterapia de tasa de dosis baja (40-70 cGy/h. modifique el tratamiento en base a la tolerancia del tejido normal.

^c La quimioterapia basada en Cisplatino concurrente con RT utiliza Cisplatino como un agente único o cisplatino más Fluorouracilo.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



^c La quimioterapia basada en Cisplatino concurrente con RT utiliza Cisplatino como un agente único o Cisplatino más Fluorouracilo.

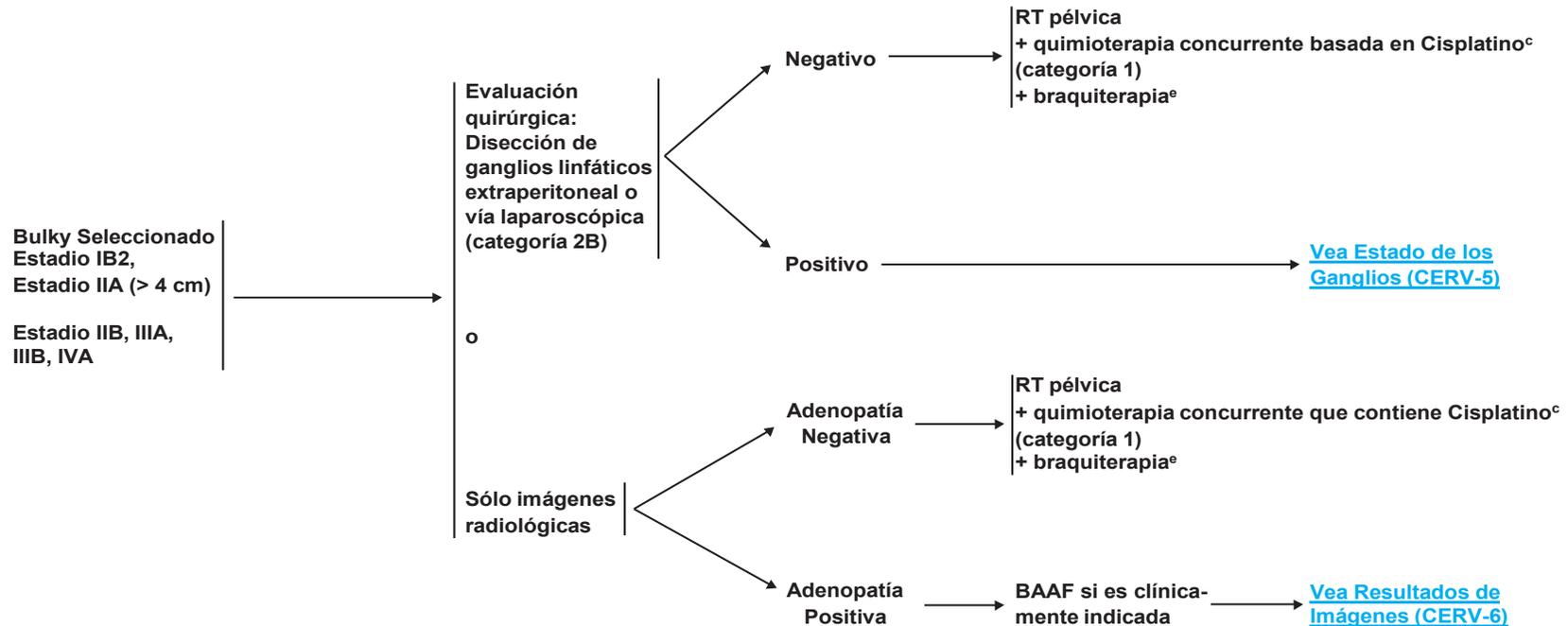
^d [Vea los Regímenes de Quimioterapia Para Cáncer de Cuello Uterino Recurrente o Metastásico \(CERV-A\).](#)

[Vea Vigilancia \(CERV-8\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

ESTADIO CLÍNICO

TRATAMIENTO PRIMARIO



^c La quimioterapia basada en Cisplatino concurrente con RT utiliza Cisplatino como un agente único o Cisplatino más Fluorouracilo.

^e RT pélvica + braquiterapia con dosis total al punto A ≥ 85 Gy.

[Vea Vigilancia \(CERV-8\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

BULKY SELECCIONADO Estadio IB2, IIA (> 4 cm);
Estadio IIB, IIIA, IIIB, IVA
ESTADO GANGLIONAR

TRATAMIENTO PRIMARIO

Ganglios linfáticos pélvicos positivos/ganglios linfáticos para-aórticos negativos por evaluación quirúrgica

RT pélvica
+ quimioterapia concurrente que contiene Cisplatino^c (categoría 1)
+ braquiterapia^e

Ganglios linfáticos para-aórticos positivos por evaluación quirúrgica

Evaluación Radiológica de acuerdo a indicación clínica

Negativo para metástasis a distancia

RT pélvica
+ RT^f de ganglios linfáticos para-aórticos + quimioterapia concurrente que contiene Cisplatino^c (categoría 1)
+ braquiterapia^e

Positivo para metástasis a distancia

Biopsia de las áreas sospechosas

Negativo

Positivo

Terapia sistémica^{d/}
RT individualizada

^c La quimioterapia basada en Cisplatino concurrente con RT utiliza Cisplatino como un agente único o Cisplatino más Fluorouracilo.

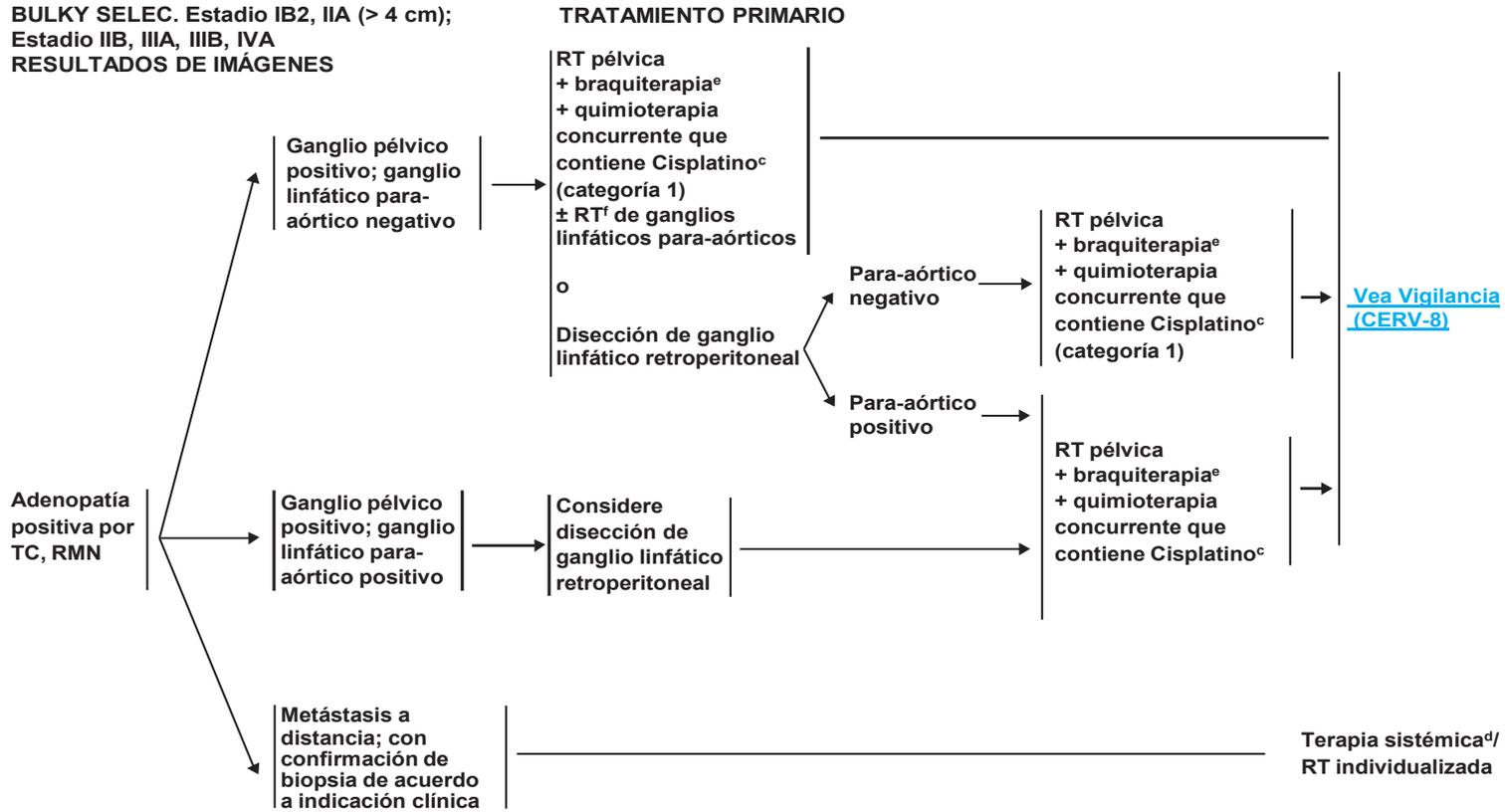
^d [Vea Regímenes de Quimioterapia para Cáncer de Cuello Uterino Recurrente o Metastásico \(CERV-A\)](#)

^e RT pélvica + braquiterapia con dosis total al punto A ≥ 85 Gy.

^f Dosis de RT es 45-50 Gy al volumen de tumor clínico (CTV).

[Vea Vigilancia \(CERV-8\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



^c La quimioterapia basada en Cisplatino concurrente con RT utiliza Cisplatino como un agente único o Cisplatino más Fluorouracilo.

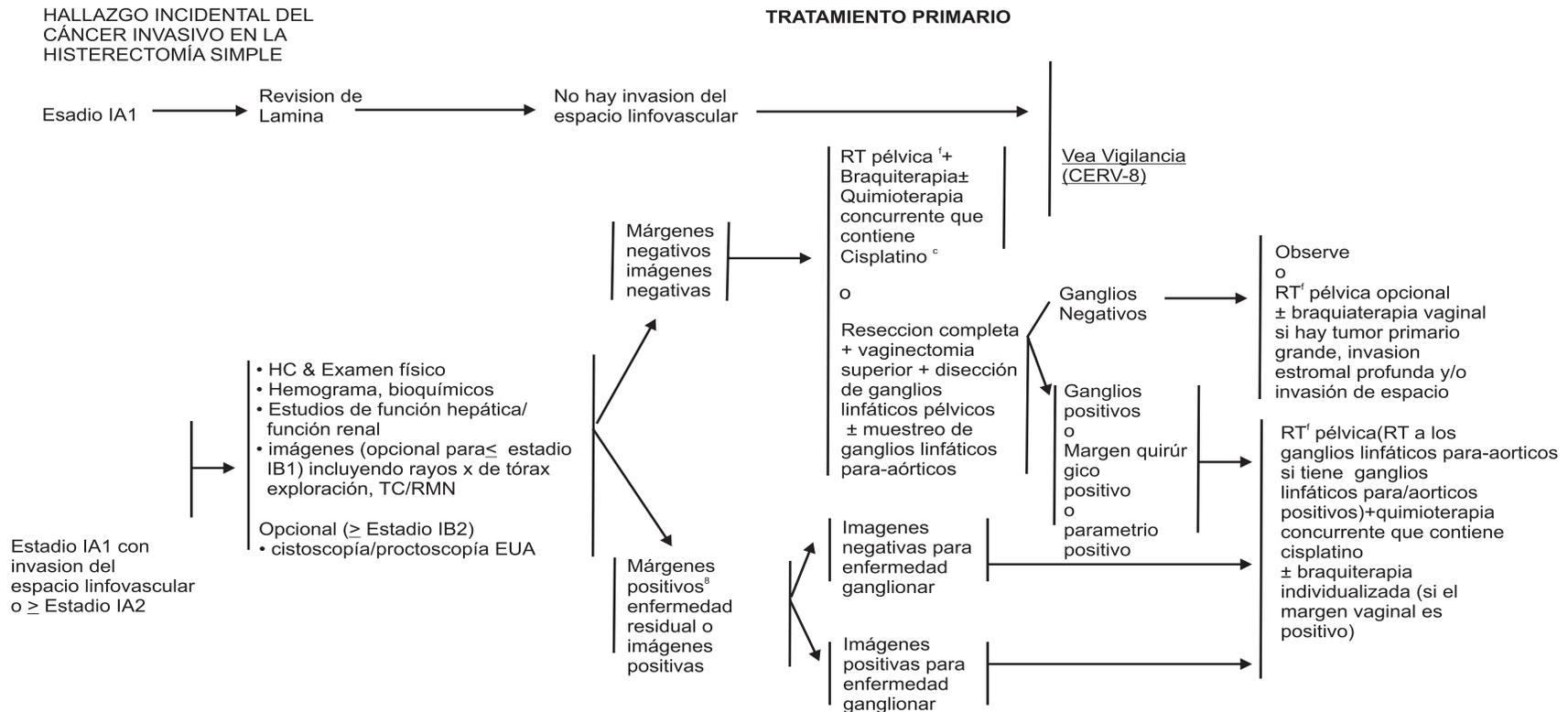
^d [Vea Regímenes de Quimioterapia para Cáncer de Cuello Uterino Recurrente o Metastásico \(CERV-A\)](#).

^e RT pélvica + braquiterapia con dosis total al punto A ≥ 85 Gy.

^f Dosis de RT es 45-50 Gy al volumen de tumor clínico (CTV).

[Vea Vigilancia \(CERV-8\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



^a Por sospecha de compromiso de vejiga/intestinos, se requiere cistoscopia/proctoscopia con biopsia.
^c La quimioterapia basada en Cisplatino concurrente con RT utiliza cisplatino como un agente unico o Cisplatino mas Fluorouracilo.
^f Dosis de RT es 45/50 Gy al volumen de tumor clinico (CTV).
^g Cancer invasivo en el margen quirurgico.

Vea Vigilancia (CERV-8)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

VIGILANCIA

PLAN DE TRABAJO

- Intervalo HC & Examen físico
- Citología de cuello uterino/vaginal cada 3-6 meses por 2 años, luego cada 6 meses por 3-5 años, luego anualmente
- Rayos x de tórax anualmente (opcional)
- Hemograma, urea en sangre, creatinina cada 6 meses (opcional)
- Exploración PET/TC de acuerdo a indicación clínica
- Se recomienda el uso de dilatador vaginal después de la RT

→ Enfermedad persistente o recurrente

→

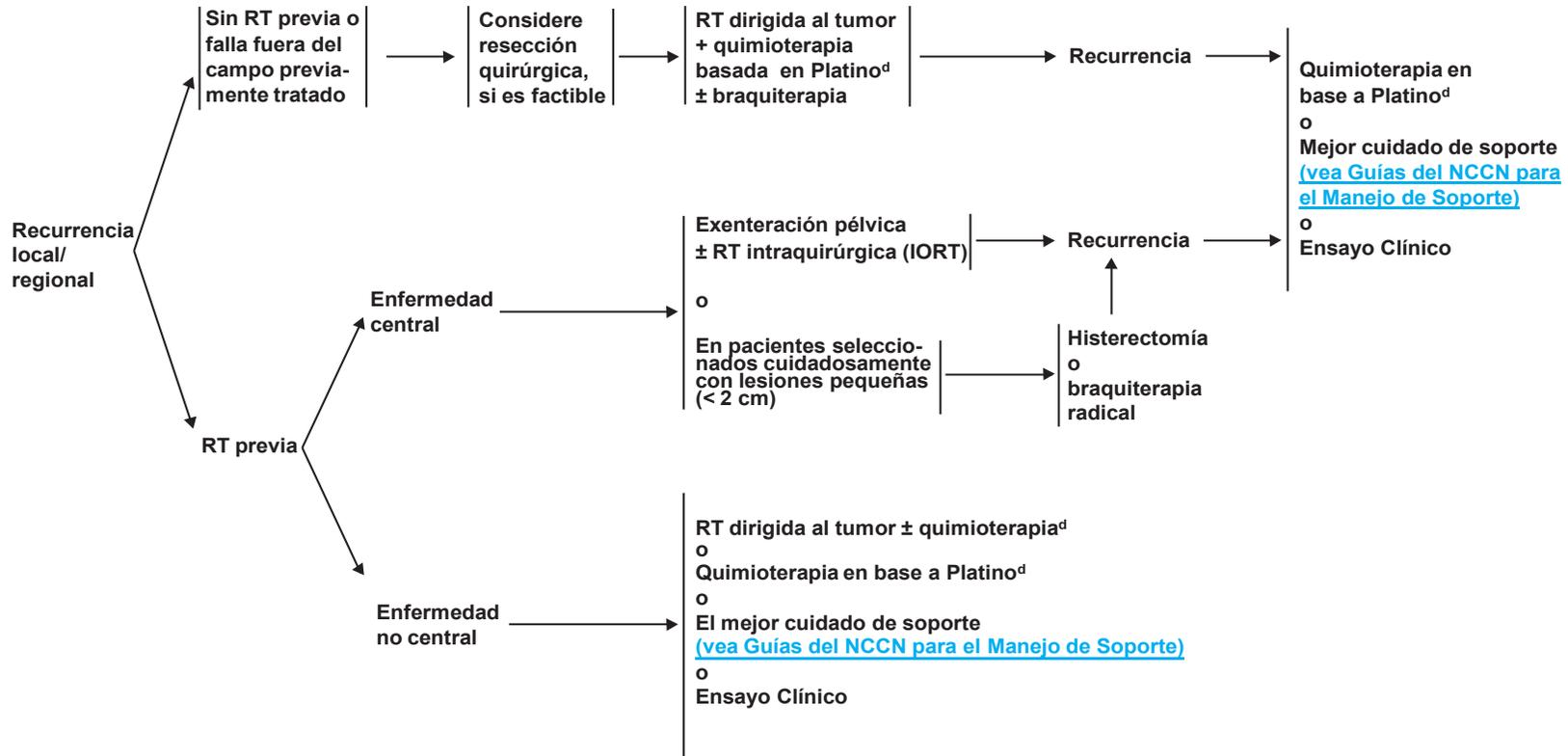
- Exploración TC/PET pélvico/abdominal/tórax
- Exploración quirúrgica en casos seleccionados

→ [Vea Terapia para Recurrencia \(recurrencia pélvica\) \(CERV-9\)](#)

→ [Vea Terapia para Recurrencia \(recurrencia extrapélvica o para-aórtica\) \(CERV-10\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

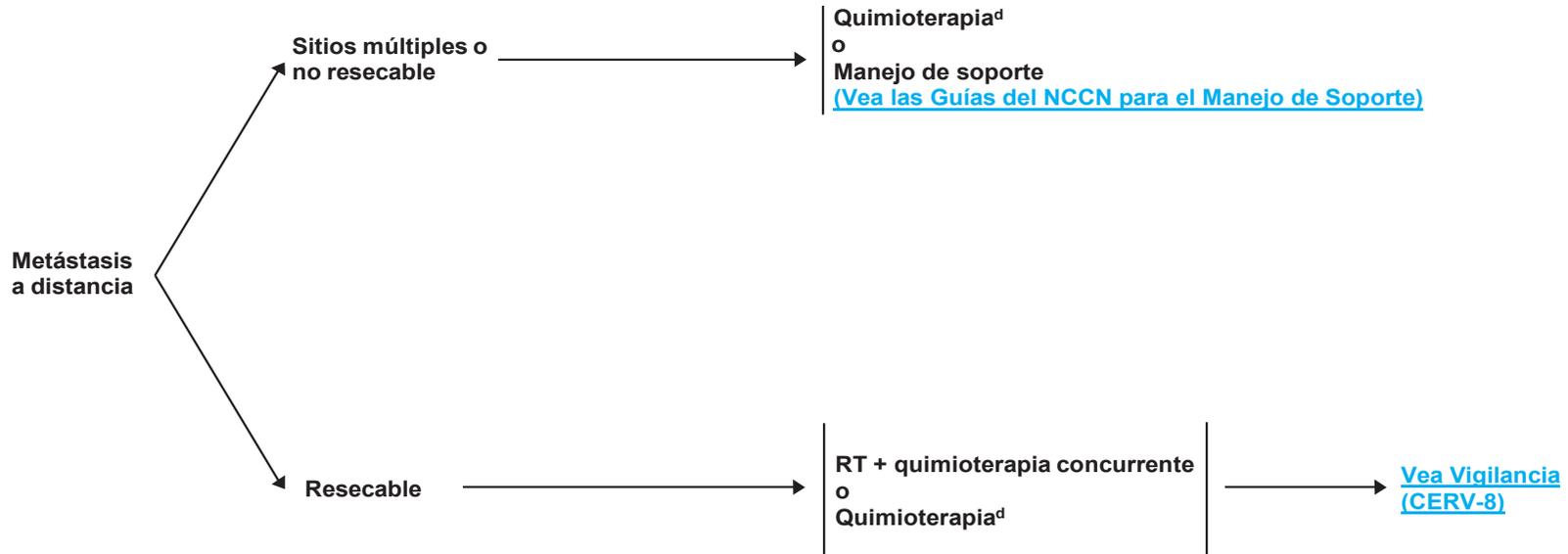
TERAPIA PARA RECURRENCIA



^d [Vea Regímenes de Quimioterapia para Cáncer de Cuello Uterino Recurrente o Metastásico \(CERV-A\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

TERAPIA PARA RECURRENCIA



^d Vea Regímenes de Quimioterapia Para Cáncer de Cuello Uterino Recurrente o Metastásico (CERV-A).

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER CERVICAL RECURRENTE O METASTÁSICO
(Considere fuertemente ensayo clínico)

Terapia de primera línea

Agentes Combinados

- Cisplatino/Paclitaxel (Categoría 1)¹
- Carboplatino/Paclitaxel
- Cisplatino/Topotecan
- Cisplatino/Gemcitabina (Categoría 2B)

Posible terapia de primera línea

Agente único

- Cisplatino (preferido como un agente único)
- Carboplatino
- Paclitaxel

Terapia de segunda línea

(Todos los agentes son Categoría 2B)

- Bevacizumab
- Docetaxel
- Epirrubicina
- 5-FU (5-Fluorouracilo)
- Gemcitabina
- Ifosfamida
- Irinotecan
- Doxorubicina liposomal
- Mitomicina
- Pemetrexed
- Topotecan
- Vinorelbina

¹ Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009 0: JCO.2009.21.8909.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

Estadificación

Estadificación

Tabla 1

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) y los Sistemas de Evaluación Quirúrgica para Tumor-Ganglio-Metástasis (TNM) para Carcinoma de Cuello Uterino *

Estadios FIGO	Hallazgos Quirúrgico-Patológicos	Categorías TNM
	El tumor primario no puede evaluarse	TX
	No hay evidencia de tumor primario	T0
0	Carcinoma in situ (carcinoma pre-invasivo)	Tis
I	Carcinoma de cuello uterino confinado al útero (extensión al corpus no debe considerarse).	T1
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado sólo por microscopía. Todas las lesiones visibles macroscópicamente--- incluso con invasión superficial---son estadio IB/T1b.	T1a
IA1	Invasión estromal de 3.0 mm o menor en profundidad y 7.0 mm o menor en extensión horizontal	T1a1
IA2	Invasión estromal de más de 3.0 mm y no mayor a 5.0 mm con una extensión horizontal de 7.0 mm o menor [†] .	T1a2
IB	Lesión clínicamente visible confinada al cervix o lesión microscópica mayor a IA2/T1a2.	T1b
IB1	Lesión clínicamente visible de 4.0 cm o menor en su mayor dimensión.	T1b1
IB2	Lesión clínicamente visible de más de 4.0 cm en su mayor dimensión.	T1b2
II	El tumor invade más allá del útero pero no a la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.	T2
IIA	Sin invasión del parametrio.	T2a
IIB	Con invasión del parametrio.	T2b

III	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o compromete el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o mala función del riñón	T3
IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, no hay extensión en la pared pélvica	T3a
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o mala función del riñón	T3b
IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga o recto, y/o se extiende más allá de la pelvis menor. La presencia de edema bullar no es suficiente para clasificar un tumor como T4	T4
IVB	Metástasis a distancia.	M1

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales

Metástasis Distante (M)

MX	La metástasis a distancia no puede evaluarse.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

*Re-impreso de: Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000;70:209-262. Copyright © 2000, con permiso de la International Federation of Gynecology and Obstetrics.

[†]La profundidad de la invasión no debe ser mayor a 5 mm. tomado de la base del epitelio, superficie o ganglionar, de donde se origina. La profundidad de la invasión se define como la medida del tumor de la unión epitelial-estromal de la papila epitelial adyacente más superficial al punto más profundo de invasión. El compromiso del espacio vascular, venoso o linfático, no afecta la clasificación.

Discusión

Categorías del NCCN de Evidencia y Consenso

Categoría 1:La recomendación se basa en la evidencia de alto nivel (ej. Ensayos clínicos controlados randomizados) y hay consenso uniforme del NCCN.

Categoría 2A:La recomendación se basa en la evidencia de menor nivel y hay consenso uniforme del NCCN.

Categoría 2B:La recomendación se basa en la evidencia de menor nivel y hay consenso no uniforme del NCCN (pero sin mayor desacuerdo).

Categoría 3:La recomendación se basa en cualquier nivel de evidencia pero desacuerdo.Cualquier recomendación es de categoría 2A a menos que se diga lo contrario.

Generalidades

Un estimado de 11 270 nuevos casos de cáncer de cuello uterino se diagnosticarán en los Estados Unidos en el año 2009; 4 070 muertes resultarán de la enfermedad.¹Las tasas de cáncer de cuello uterino están disminuyendo entre las mujeres en todos los grupos raciales y étnicos en los Estados Unidos, aunque la incidencia se mantiene alta entre las mujeres Hispanas/Latinas.^{2,3} Sin embargo, el cáncer de cuello uterino es un problema de salud mayor mundial para las mujeres. La incidencia mundial anual de cáncer de cuello uterino para el 2002 fue 493 243; la tasa de muerte anual fue 273 505. Es el tercer cáncer más común en mujeres a nivel mundial;^{4,5}78% de los casos ocurren en países en desarrollo, donde el cáncer de cuello uterino es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres.

Se piensa que la declinación substancial en la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino, en países desarrollados, es el resultado de una

efectiva evaluación. La infección persistente de papilomavirus humano (HPV) se considera como el factor más importante que contribuye al desarrollo del cáncer de cuello uterino. Parece haber una relación entre la incidencia del cáncer de cuello uterino y la prevalencia de HPV en la población. La prevalencia de HPV crónico en países con una alta incidencia de cáncer de cuello uterino es de 10% a 20%, mientras la prevalencia en países de baja incidencia es 5% a 10%.⁴ La inmunización contra HPV (usando Gardasil o Cervarix, que están aprobadas por el Food and Drug Administration [FDA] de EEUU) previene de la infección persistente con ciertos tipos de HPV y, así, se espera prevenir cáncer específico de HPV en mujeres (vea “Vacunación Contra HPV”).⁶⁻¹⁰ Otros factores de riesgo epidemiológicos asociados con el cáncer de cuello uterino son una historia de fumador, paridad, uso anticonceptivo, edad temprana en el inicio del coito, número grande de parejas sexuales, historia de enfermedad sexualmente transmitida e inmunosupresión crónica.¹¹

Por definición, las Guías Prácticas del NCCN no pueden incorporar todas las posibles variaciones clínicas y su intención no es reemplazar el buen juicio clínico o individualización de tratamientos. “Muchas excepciones a la regla” se discutieron entre los miembros del panel para cáncer de cuello uterino durante el proceso de desarrollo de estas recomendaciones.

Diagnóstico y Plan de Trabajo

Estas guías del NCCN discuten el carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso y adenocarcinoma de cervix. Los carcinomas de células escamosas son aproximadamente 80% de todos los cánceres de cuello uterino.¹² El carcinoma neuroendocrino, tumores de células pequeñas, carcinomas de células en vidrio esmerilado, sarcomas y otros tipos histológicos no están en la ámbito de estas recomendaciones. Actualmente, los procedimientos de evaluación del International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) para el estadiaje está limitado a la colposcopia, biopsia, conización del cervix, cistoscopia, y proctosigmoidoscopia. No se ha hecho referencia a procedimientos radiológicos y quirúrgicos de estadiaje más complejos en la clasificación FIGO.

Sin embargo, en los Estados Unidos, la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía con emisión de positrones (PET) y evaluación quirúrgica son usualmente usados para diseñar y guiar las opciones de tratamiento.¹³⁻¹⁵

Los estadios más tempranos del carcinoma de cuello uterino pueden ser asintomáticos o estar asociados con una descarga vaginal acuosa o sangrado post-coital o manchas intermitentes, estos síntomas tempranos frecuentemente no son reconocidos por el paciente. Por la accesibilidad del cervix uterino para el médico, la citología de cuello uterino o frotis de Papanicolaou (Pap) y biopsias de cuello uterino pueden usualmente resultar en un diagnóstico adecuado (vea [Guías del NCCN Para la Evaluación del Cáncer de Cuello Uterino](#)). La biopsia de cono se recomienda si la biopsia de cuello uterino es inadecuada para definir la invasión o si se requiere la evaluación adecuada de enfermedad microinvasiva. Sin embargo, los métodos de evaluación citológica de cuello uterino son menos útiles para diagnosticar adenocarcinoma, porque el adenocarcinoma in situ afecta el área del cervix que es más difícil de tomar muestras (ej., canal endocervical).^{3,16}

El plan de trabajo para estos pacientes incluye historia y examen físico, conteo sanguíneo completo, plaquetas, y pruebas de función hepática y renal. Las imágenes radiológicas incluyen rayos x de tórax, TC, RMN o PET/TC; sin embargo, las imágenes son opcionales para pacientes con estadio IB1 o tumores pequeños. El examen por citoscopia y proctoscopia bajo anestesia deben reservarse para pacientes en quienes hay sospecha clínica de invasión en la vejiga o rectal (estadio IB2 ó mayor). Los miembros del panel discutieron si la laparoscopia debería incluirse como parte de estas guías del NCCN tanto en estadificación como en tratamiento. Estas técnicas están siendo usadas más frecuentemente, pero la información de las respuestas a largo plazo aún no están disponibles. Los estadios laparoscópicos, linfadenectomía e histerectomías radicales pueden realizarse satisfactoriamente y se usan como rutina en pacientes seleccionados en varias instituciones miembros.¹⁷⁻¹⁹

La información de los estudios en ultramar sugieren que las tasas de recurrencia son bajas para la histerectomía radical laparoscópica después de 3-6 años de seguimiento.^{20,21} La histerectomía radical robótica (que es otra técnica quirúrgica mínimamente invasiva) se está realizando actualmente en pacientes con cáncer de cuello uterino temprano. Los beneficios potenciales asociados con los alcances laparoscópicos y robóticos son la disminución típica de la estadía en el hospital y la recuperación más rápida del paciente.^{22,23}

Estadía

Por la naturaleza controversial de las imágenes radiográficas no invasivas, el sistema FIGO limita las imágenes de la radiografía de tórax, pielografía endovenosa (IVP) y enema de bario. El estadía del carcinoma de cervix mantiene en gran medida una evaluación clínica. Aunque la evaluación quirúrgica es más precisa que la estadificación clínica, la evaluación quirúrgica usualmente no pueden usarse en los países de bajos recursos.^{14,24,25} El panel de recomendaciones usualmente usa las definiciones y el sistema de estadificación de FIGO de 1994 (vea [Tabla 1](#)).²⁶ Un nuevo sistema de estadificación de FIGO podría aprobarse en otoño del 2009.^{24,27}

Históricamente, FIGO ha realizado numerosos cambios en la definición, sobre todo en el área del carcinoma microinvasivo de cervix. Actualmente, la definición de FIGO del estadio IA se limita al cáncer invasor que solamente se puede identificar microscópicamente en la patología. El cáncer de estadio IA1 incluye el cáncer invasor con una invasión medida del estroma de hasta 3.0 mm de profundidad. El estadio IA2 incluye la invasión del estroma mayor a 3.0 mm pero no más de 5.0 mm de profundidad. Para los estadios IA1 e IA2, la extensión horizontal es menor a 7.0 mm. Es importante notar que el compromiso vascular linfático del espacio (LVSI) no altera la clasificación de FIGO. FIGO no incluyó el compromiso vascular del espacio, porque los patólogos no siempre están de acuerdo respecto a si LVSI está presente en las muestras de tejido. Algunos miembros del grupo de expertos creen que la presencia del LVSI debería excluir la lesión del esquema de tratamiento para el estadio IA1 y que estos pacientes deben ser tratados usando

las recomendaciones del estadio IB1.

El uso de exploraciones RMN, TC o PET puede ayudar en el planeamiento de tratamiento pero no se acepta para propósitos de estadios formalizados.^{14,25} Además, FIGO ha mantenido siempre que el estadiaje está pensado sólo para propósitos de comparación y no como guía para la terapia. Como resultado, el panel usa las definiciones de FIGO como sistema de estratificación para estas recomendaciones, aunque los resultados en los estudios de proyección de imágenes (tales como TC y RMN) se usan para diseñar y dirigir opciones del tratamiento.

Tratamiento Primario

Después de cuidadosa evaluación clínica y estadificación, el tratamiento primario del cáncer de cuello uterino de estadio temprano es la cirugía o la radioterapia (RT). Un estudio italiano randomizado comparó RT sola versus histerectomía radical y disección de ganglios linfáticos.²⁸ Este estudio usó RT coadyuvante después de la cirugía para las mujeres con evaluación quirúrgica pT2b (que corresponde al estadio IIB de FIGO) o una enfermedad más extensa, menos de 3 mm de estroma de cuello uterino no comprometido y ganglios cortados o positivos. Se observaron resultados idénticos para las pacientes tratadas con radiación versus cirugía, con (o sin) radiación post-quirúrgica, pero tasas de complicación más altas fueron observadas para el acercamiento de modalidad combinada. Este estudio ha sido criticado por los cirujanos por su amplio uso del RT post-quirúrgico en el brazo de la cirugía y la alta tasa de complicaciones.

El esquema del tratamiento se estratifica usando el sistema de estadios de FIGO (vea [Tabla 1](#)). La cirugía se reserva típicamente para la enfermedad de estadios bajos y lesiones más pequeñas, tales como estadios IA y IB1. El panel del NCCN está de acuerdo con que la RT y la quimioterapia concurrente basada en Cisplatino (sólo Cisplatino o Cisplatino/5-Fluorouracilo [5-FU]) son el tratamiento de elección para la enfermedad con estadios IIB, IIIA, IIIB y

IVA basado en los resultados de 5 ensayos clínicos randomizados (vea [Tabla 2](#)). El seguimiento de largo plazo de 3 de estos ensayos ha confirmado que la quimiorradiación concurrente basada en Cisplatino mejora la sobrevida libre progresión y global en comparación con RT con o sin hidroxiaurea.²⁹⁻³¹ Un meta-análisis reciente reportó que la quimiorradioterapia lleva a una mejora del 6% en la sobrevida de cinco años (razón de riesgo [HR] = 0.81, P < .001).³² Aunque se tolere la quimiorradiación, se han reportado efectos secundarios agudos y de largo plazo.³²⁻³⁴ Algunos oncólogos sienten que la quimiorradiación concurrente de un solo agente con Cisplatino se prefiere a Cisplatino más quimiorradiación con 5-FU, porque este último puede ser más tóxico.³⁵ Los regímenes de Carboplatino concurrente o quimiorradiación sin Platinos son opciones para las pacientes que no pueden tolerar la quimiorradiación que contiene Cisplatino.^{32,36-40}

Recientemente, un estudio con patrón de cuidado basado en una población grande en Canadá (n = 4 069) confirmó que la quimiorradioterapia mejoró los resultados en comparación con sólo la radioterapia.⁴¹ Las recomendaciones (proyecto Standards, Options, and Recommendations [SOR]) del The French National Federation of Cancer Centres (FNCLCC) también indican que la quimiorradioterapia debería ser el estándar para mujeres con cáncer de cuello uterino.⁴² Observe que cuando se usa la quimiorradiación concurrente, la quimioterapia se da típicamente cuando se administra la radiación pélvica de haz externo.³⁵

La histerectomía extrafascial es comúnmente recomendada para pacientes con enfermedad clínica en estadio IA1; otra opción es histerectomía radical modificada con disección de ganglios linfáticos pélvicos si la invasión linfovascular está presente (categoría 2B). Sin embargo, si la paciente es médicamente inoperable o si se desea fertilidad, las pacientes con márgenes negativos de biopsia de cono podrían ser sometidos a observación.⁴³ Los tumores de estadio IA2 pueden tratarse con histerectomía radical y disección de ganglios linfáticos pélvicos con (o sin) muestreo de ganglios linfáticos para-aórticos. La información reciente ha sugerido que la biopsia del ganglio linfático centinela puede ser útil para disminuir la necesidad de linfadenectomía pélvica en pacientes con cáncer de cuello uterino

en estadio temprano, pero los miembros del grupo de expertos creen que la técnica todavía no es suficientemente precisa.^{44,45} Sin embargo, ésta es un área interesante para mayor investigación.⁴⁶⁻⁴⁸ La braquiterapia con radiación pélvica (dosis al punto A: 75-80 Gy) es otra opción de tratamiento. Estas dosis se recomiendan para la mayoría de pacientes basado en la adición de fraccionamiento de haz externo y los equivalentes de braquiterapia de dosis con baja tasa convencionales (40-70 cGy/h). El tratamiento se debe modificar basado en la tolerancia del tejido normal o en cálculos de equivalencia biológicos al usar tasas de braquiterapia de dosis alta.

Para las pacientes que desean preservación de la fertilidad, se recomienda la traquelectomía radical y la disección de ganglios linfáticos pélvicos (con o sin muestreo de ganglios linfáticos para-aórticos) para cáncer de cuello uterino en estadio temprano (estadio IA2, IB1) (vea **CERV-2**).⁴⁹⁻⁵² Un estudio descubrió que entre las mujeres que trataban de concebir después de la traquelectomía radical para cáncer de cuello uterino en estadio temprano, la tasa de embarazo acumulativa a 5 años fue 52.8%; la tasa de recurrencia del cáncer fue baja, pero la tasa de aborto involuntario es mayor.⁵³ Para mujeres jóvenes (< 45 años) pre-menopáusicas con carcinoma de células escamosas en estadio temprano que opten por la preservación ovárica (ej., sólo histerectomía), el índice de metástasis ováricas es bajo.^{54,55}

Las pacientes con tumores con estadio IB o IIA pueden tratarse con eficacia con histerectomía radical más disección bilateral de ganglios linfáticos pélvicos con o sin muestreo de ganglios para-aórticos (categoría 1 para tumores de estadio IB1 o IIA [4 cm o menos]; categoría 2B para tumores grandes con estadio IB2 o IIA [mayor a 4 cm]). Otra opción para estas pacientes (con los tumores de estadio IB o IIA) es la radioterapia pélvica y braquiterapia combinadas (más quimioterapia concurrente que contiene Cisplatino para enfermedad grande con estadio IB2 o IIA [categoría 1]) (vea **CERV-2**). Para las pacientes con tumores grandes de estadio clínico IB2 o IIA que se tratan con radiación, la quimioterapia concurrente que contiene

Cisplatino ha demostrado mejorar perceptiblemente la supervivencia de la paciente.^{56,57} La adición de quimiorradiación concurrente mejora perceptiblemente la supervivencia libre de progresión y global para pacientes de alto riesgo con enfermedad en estadio temprano (aquellas con ganglios linfáticos positivos, extensión parametrial y/o márgenes positivos) que son sometidas a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica.⁵⁸ Para tumores grandes estadio IB2 o IIA (mayores a 4 cm), el panel no estuvo de acuerdo (categoría 3) sobre la recomendación de la histerectomía adyuvante para pacientes que reciben quimiorradiación primaria.⁵⁶ El EORTC está conduciendo actualmente un ensayo randomizado fase III (EORTC 55994) de quimioterapia neoadyuvante basada en Cisplatino seguido por cirugía comparado con RT más quimioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino de estadio IB o II. Para las pacientes con tumores más avanzados que estén recibiendo quimiorradiación primaria, el volumen de RT es crítico y está guiado por la evaluación del compromiso de ganglios para-aórticos y pélvicos. Los estudios de imágenes radiológicas se recomiendan para una enfermedad grande seleccionada IB2 ó mayor. Sin embargo, biopsia aspiración con aguja fina (BAAF) se recomienda para los resultados cuestionables vistos en las imágenes radiológicas. La evaluación quirúrgica (ej., disección de ganglios linfáticos extraperitoneal laparoscópica) también son una opción (categoría 2B) para estas pacientes. Para las pacientes sin enfermedad ganglionar o con enfermedad limitada a la pelvis solamente por evaluación quirúrgica, el tratamiento consiste en RT pélvica con quimioterapia concurrente basada en Cisplatino (categoría 1) y braquiterapia.⁵⁷ Sin embargo, para las pacientes con ganglios linfáticos para-aórticos y pélvicos positivos, se debe considerar disección de ganglios linfáticos retroperitoneales seguida de RT de campo extendido, quimioterapia conteniendo Cisplatino y braquiterapia (vea **CERV-6**). Las pacientes con los ganglios linfáticos para-aórticos positivos que son positivas para metástasis a distancia son tratadas con quimioterapia sistémica (vea **CERV-A**) y RT individualizada.

Tratamiento Adyuvante

El tratamiento adyuvante se indica después de la histerectomía radical dependiendo de los resultados de la evaluación quirúrgica y del estadio de la enfermedad. Para

los tumores de pequeño volumen (4 cm o menos) en estadio IA2, IB1 o IIA con ganglios linfáticos negativos después de la cirugía, las opciones incluyen 1) observación cercana o 2) radiación pélvica para factores de alto riesgo (categoría 1) (tumor primario grande, invasión estromalprofunda y/o LVSI) con (o sin) quimioterapia concurrente basada en Cisplatino (categoría 2B para quimioterapia).⁵⁹⁻⁶¹ RT pélvica adyuvante sola versus ninguna otra terapia se probó en un ensayo randomizado (Gynecologic Oncology Group [GOG] 92) de pacientes seleccionadas con carcinoma de cervix de estadio IB después de histerectomía y linfadenectomía pélvica.⁶² Las pacientes fueron elegidas para este ensayo después de histerectomía radical y de linfadenectomía pélvica si tuvieron por lo menos 2 de los factores de riesgo siguientes: (1) invasión estromal mayor a un tercio; (2) compromiso del espacio de los capilares linfáticos; o (3) diámetros de tumor de cuello uterino de más de 4 cm. Se excluyeron a las pacientes con ganglios linfáticos positivos o márgenes quirúrgicos comprometidos. Una disminución estadísticamente significativa de recurrencia se encontró en el brazo con RT comparado con el brazo “sin ningún tratamiento adicional” (15% versus 28%). El análisis de la tabla de vida indicó una reducción estadísticamente significativa (47%) en el riesgo de recurrencia (riesgo relativo = 0.53; P= .008) en el grupo con RT. A 2 años, las tasas libres recurrencia fueron de 88% para el grupo con RT versus 79% para el grupo sin ningún tratamiento adicional. Después de un seguimiento extenso, las diferencias de la supervivencia no alcanzaron significancia estadística (P= .07).⁶³

Las pacientes con ganglios pélvicos positivos, margen quirúrgico positivo o parametrio positivo deberían tratarse con radiación pélvica post-quirúrgica con quimioterapia concurrente que contenga Cisplatino (categoría 1) ⁵⁸ con (o sin) braquiterapia vaginal (vea CERV-3). Según lo observado previamente, el Ensayo Intergrupo 0107 demostró un beneficio estadísticamente significativo de la radiación pélvica adyuvante con 5-FU y Cisplatino en el tratamiento de pacientes con enfermedad con estadio IA2, IB o IIA que tuvieron ganglios linfáticos positivos, márgenes positivos o compromiso microscópica

parametrial encontrado en la cirugía.⁵⁸

Si los ganglios linfáticos para-aórticos son positivos durante la evaluación quirúrgica, las pacientes deben experimentar evaluación futura con TC de tórax o exploración con PET. En mujeres que son positivas para metástasis a distancia, la biopsia de áreas sospechosas debe considerarse como indicada (vea CERV-3). Si todos los hallazgos son negativos, las pacientes deberían tratar con RT a los ganglios linfáticos para-aórticos, quimioterapia concurrente basada en Cisplatino y RT pélvica (con o sin) braquiterapia. Sin embargo, las pacientes con resultados positivos deberían tratarse con quimioterapia sistémica (vea CERV-A) y radioterapia individualizada.

Vigilancia

Debido a que no existe ningún estudio definitivo o acuerdo uniforme en el mejor método para la vigilancia post-tratamiento del cáncer de cuello uterino, el panel combinó los patrones de práctica de las instituciones miembro y publicó recomendaciones en consenso. El seguimiento de pacientes incluye historia y examen físico en intervalos, con citología de cuello uterino/vaginal cada 3-6 meses por 2 años, cada 6 meses por otros 3-5 años y luego anualmente. Algunos clínicos han sugerido que el seguimiento riguroso por citología no está garantizada debido a los estudios que indican que los frotis Papno detectaron recurrencias en pacientes con cáncer de cuello uterino estadios I-II que no tuvieron síntomas después del tratamiento.^{64,65} Es importante acentuar la buena evaluación clínica y un alto índice de sospecha, ya que el índice de detección de cáncer de cuello uterino recurrente que usa citología de cuello uterino y vaginal es bajo.⁶⁶

Las radiografías de tórax anuales son opcionales.^{66,67} Muchas otras pruebas siguen siendo opcionales basadas en indicaciones clínicas, tales como conteos completos de sangre semestrales, nitrógeno de urea en la sangre y determinaciones de creatinina sérica. Las pacientes con enfermedad persistente o recurrente necesitan evaluarse usando estudios de proyección de imágenes (tales como exploración TC/PET pélvica/abdominal/de tórax) y exploración quirúrgica en casos seleccionados seguidos por terapia de rescate (es decir,

terapia para la recurrencia).⁶⁸

Los dilatadores vaginales se recomiendan después de la RT, ya que las pacientes que reciben RT están propensas a estenosis vaginal que puede deteriorar la función sexual. Las mujeres pueden usar dilatadores vaginales para prevenir o tratar la estenosis vaginal. El uso del dilatador puede comenzar 2-4 semanas después de que se termina la RT y puede realizarse indefinidamente (http://www.ukons.org/storage/dilators_guidelines.pdf).

Terapia para Recurrencia

Terapia Local/Regional

Las pacientes con una recurrencia localizada de cáncer de cuello uterino después de cirugía deben evaluarse para radioterapia. Los índices de rescate de aproximadamente 40% se han reportado en tales situaciones.⁶⁹ Para las pacientes que experimentan recurrencias locales/regionales sin RT previa o que experimentan recurrencias fuera del campo previamente tratado, la terapia para la recurrencia incluye RT dirigida al tumor y quimioterapia basada platino con (o sin) braquiterapia; la resección quirúrgica puede ser considerada si es factible. Las pacientes con enfermedad pélvica recurrente central después de RT se deberían evaluar para exenteraciónpélvica, con (o sin) RT intraquirúrgica(IORT).⁷⁰⁻⁷⁶ En pacientes cuidadosamente seleccionadas con pequeñas lesiones (menos a 2 cm), las opciones incluyen histerectomía radical o braquiterapia. La mortalidad quirúrgica es generalmente 5% o menor, con tasas de sobrevida entre 20% y 60%. Las medidas concomitantes con tales procedimientos radicales incluyen programas de rehabilitación adecuados que se ocupan de consecuencias psicosociales y psicosexuales de la cirugía así como los procedimientos reconstructivos.^{71,77-79} Las mujeres con recurrencia después de la exenteraciónpélvica deberían tratarse con quimioterapia basada en Platino, el mejor cuidado de soporte o reclutadas en un ensayo clínico. Aquellas con enfermedad no central se deberían tratar con exenteraciónpélvica o resección con IORT para los márgenes cercanos o

positivos, RT dirigida al tumor con (o sin) quimioterapia, quimioterapia basada en Platino, el mejor cuidado de soporte o participación en un ensayo clínico.

Terapia Sistémica y Paliación

Las pacientes con metástasis a distancia que tienen recurrencia(s) en múltiples sitios o con recurrencia(s) no resecable(s) deberían ser tratados con quimioterapia (vea CERV-A) o el mejor cuidado de soporte. Para las pacientes con recurrencia(s) resecable(s), las opciones incluyen 1) considerar la resección quirúrgica con (o sin)IORT, 2) RT con quimioterapia concurrente o 3) quimioterapia (vea CERV-10).

La paliación de recurrencias pélvicas en los sitios fuertemente irradiados que no son favorables a las técnicas de control del dolor local o a la resección quirúrgica es un tema clínico sin resolver. Tales sitios no son generalmente sensibles a la quimioterapia. Es un desafío clínico el paliar adecuadamente las complicaciones del dolor y las fístulas de tales recurrencias. De vez en cuando, las pacientes pueden beneficiarse de la radioterapia a una(s) recurrencia(s) localizada(s). Generalmente, estas áreas serían metástasis supraclaviculares, óseas o recurrencias ganglionares para-aórticas dolorosas. Claramente, las pacientes que responden a la quimioterapia pueden alcanzar alivio de dolor de una naturaleza transitoria.

La quimioterapia tiene un rol limitado en prolongar la sobrevida o en la mejora de calidad de vida y se recomienda para pacientes con metástasis extrapélvicas o enfermedad recurrente que no son candidatas a la RT o a cirugía exenterativa. El Cisplatino generalmente se mira como el agente más activo y se recomienda como posible quimioterapia de primera línea de agente único en cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico; las tasas de respuesta reportadas son aproximadamente de 20% a 30%, con una respuesta completa ocasional.⁸⁰⁻⁸² La sobrevida general con Cisplatino es de cerca de 6-9 meses. Sin embargo, se prefieren los regímenes de combinación (vea el párrafo siguiente) (y son terapia de primera línea) si Cisplatino se usó previamente como un radiosensibilización. El Carboplatino o Paclitaxel también se han reportado por ser tolerables y eficaces y son posibles agentes quimioterapéuticos únicos de primera línea.⁸³⁻⁸⁶ Por lo

tanto, la paliación con agente únicos Cisplatino, Carboplatino y Paclitaxel es una práctica razonable en pacientes con enfermedad recurrente no favorable a las opciones quirúrgicas o de radioterapia. Las respuestas completas también fueron observadas con Topotecan y Paclitaxel; sin embargo, Topotecan se asocia a más toxicidad que Carboplatino y Paclitaxel. Otros agentes (categoría 2B) que reportan una respuesta parcial y útil como terapia de segunda línea incluyen Bevacizumab,⁸⁷ Docetaxel,⁸⁸ Epirrubicina,^{89,90} 5-FU,⁹¹ Gemcitabina,⁹² Ifosfamida,^{93,94} Irinotecan,⁹⁵ Doxorubicina liposomal,⁹⁶ Mitomicina,⁹⁷ Pemetrexed,⁹⁸ Topotecan,^{99,100} y Vinorelbina.¹⁰¹

Los regímenes de quimioterapia de combinación basados en Cisplatino tales como Cisplatino/Paclitaxel y Cisplatino/Topotecan se han investigado extensamente en estudios clínicos.¹⁰²⁻¹⁰⁵ Un estudio randomizado fase III en 264 pacientes elegibles que comparó Paclitaxel y Cisplatino versus Cisplatino solo demostró que la combinación de 2 fármacos tuvo una tasa de respuesta más alta (36% versus 19%) y mejor sobrevida libre de progresión (4.8 versus 2.8 meses; $P > .001$), aunque no se considerara ninguna mejora en sobrevida.¹⁰² Otro estudio randomizado fase III de GOG investigó la combinación de Cisplatino y Topotecan versus Cisplatino solo en cáncer de cuello uterino recurrente o persistente. En este estudio de 294 pacientes elegibles, el régimen de combinación con Topotecan demostró ser superior a Cisplatino como agente único con respecto a la tasa de respuesta total (27% versus 13%, $P = .004$), sobrevida libre de progresión (4.6 versus 2.9 meses; $P = .014$) y mediana de sobrevida (9.4 versus 6.5 meses, $P = .017$).¹⁰³ Un estudio fase II evaluó Cisplatino y Gemcitabina (categoría 2B) en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado, recurrente o persistente; se evaluaron 17 pacientes.¹⁰⁶ La tasa de respuesta fue 57% en las pacientes que no habían recibido RT previamente; hubo una respuesta completa de 14 meses.

Paclitaxel y Carboplatino se han evaluado para cáncer de cervix recurrente o persistente; 4 de 15 pacientes tuvieron respuesta completa y 5 tuvieron respuesta parcial para una tasa de respuesta total de 60%. La mediana de

sobrevida de los 15 pacientes tratados fue 17 meses (rango, 4 a 39 meses).¹⁰⁷ En otro estudio que usó Paclitaxel y Carboplatino en 25 mujeres, mediana de sobrevida global fue 21 meses.¹⁰⁸ Recientemente, un estudio que usó Paclitaxel y Carboplatino en 51 mujeres tuvo una mediana de sobrevida global de 13 meses.¹⁰⁹ Un ensayo retrospectivo reciente que evaluó Cisplatino/Paclitaxel versus Carboplatino/Paclitaxel concluyó que el último régimen fue más fácil de administrar y era menos tóxico.¹¹⁰

La combinación de Vinorelbina y Cisplatino también se ha evaluado en 42 pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastático; la tasa de respuesta total fue 48%.¹¹¹ GOG ha terminado un ensayo fase III (GOG 204) que evaluó 4 regímenes de Cisplatino doble en pacientes con cáncer metastático avanzado o recurrente (Cisplatino/Paclitaxel, Cisplatino/Topotecan, Cisplatino/Gemcitabina versus Cisplatino/Vinorelbina) en 513 pacientes.¹¹² No se vio diferencias en la sobrevida global o toxicidades; sin embargo, las tendencias para la tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida total (12.9 versus 10 meses) sugieren que Cisplatino/Paclitaxel es superior a los otros regímenes. La información sugiere que Cisplatino/Paclitaxel es el mejor régimen para el cáncer de cuello uterino avanzado metastático recurrente (categoría 1).

Las terapias con vacunas no tienen un rol establecido en el presente, a excepción de un ensayo clínico.^{113,114} La terapia dirigida (usando moléculas pequeñas o anticuerpos monoclonales) está actualmente evaluándose.^{87,115-117} Por lo tanto, las pacientes con cáncer sistémico refractario justifican tener un acercamiento coordinado comprensivo, comprometiendo cuidado hospitalario, consultores para el dolor, y apoyo emocional y espiritual, adecuados a cada situación individual.

Cáncer de Cuello Uterino Incidental

Un escenario clínico que requiere manejo oncológico es el hallazgo de carcinoma de cuello uterino invasivo después de la histerectomía simple. El plan de trabajo para estos pacientes incluye historia y examen físico, conteo de sangre completo, plaquetas, y pruebas de función hepática y renal. Las imágenes radiológicas

incluyen radiografía de tórax, TC, RMN o PET; aunque estas pruebas son opcionales para pacientes con tumores con estadio IB1 ó menor. Los exámenes de citoscopía y proctoscopia bajo anestesia deberían reservarse para pacientes en quienes hay sospecha clínica de cáncer en vejiga o recto (estadio IB2 ó mayor)

No hay información definitiva respecto al tratamiento de seguimiento apropiado de estos pacientes. El panel cree que un esquema de tratamiento razonable para pacientes con tumores con estadio IA1 con LVSI o con estadio IA2 ó mayor (hallazgos patológicos) deberían basarse en el estadio de los márgenes quirúrgicos. Si los márgenes son positivos y las imágenes son negativas para enfermedad ganglionar, entonces debería recomendarse quimiorradiación concurrente con o sin braquiterapia individualizada (vea [CERV-7](#)).

Si los márgenes o imágenes son negativas en tumores en estadio IA2 o mayor, las opciones incluyen (1) RT pélvica y braquiterapia con (o sin) quimioterapia con Cisplatino; o (2) una parametrectomía completa, vaginectomía superior y disección de ganglios linfáticos pélvicos con (o sin) muestreo de ganglios linfáticos aórticos. Las pacientes con ganglios linfáticos negativos deben observarse o tratarse con radiación pélvica opcional con (o sin) braquiterapia vaginal si tienen factores de alto riesgo (ej., tumor primario grande, invasión estromal profunda y/o LVSI). La quimiorradiación concurrente basado en Cisplatino se recomienda enfermedad residual macroscópica, imágenes positivas, enfermedad en ganglios linfáticos o parametrio, o un margen quirúrgico positivo; la braquiterapia individualizada se indica claramente para un margen vaginal positivo. Las pacientes con estadio IA1 sin LVSI deben ser sometidas a vigilancia (vea [CERV-8](#)).

Radioterapia

El algoritmo del NCCN da recomendaciones de RT para las dosis. Estas dosis de RT deben interpretarse como recomendaciones independientes, porque las

técnicas RT y el juicio clínico son una parte esencial para desarrollar un régimen de tratamiento apropiado.

Las dosis de haz externo representan el rango de dosis empleando regímenes de tratamiento fraccionados convencionalmente (45-50 Gy a CTV). Las dosis de braquiterapia usadas son para aplicaciones de tasas de dosis baja (40 a 70 cGy/h), con dosis al punto A aumentadas a las dosis de haz externo para permitir que se comparen los tratamientos. Estas dosis pueden modificarse para pacientes individuales para dar cobertura adecuada del tumor y tomar en cuenta las tolerancias del tejido normal.

Las técnicas de RT de haz externo y braquiterapia han mejorado, así como un mejor entendimiento de la influencia del tiempo total de tratamiento en la respuesta.¹¹⁸⁻¹²⁰ Los estadios óptimos de pacientes para delinear precisamente el volumen del tumor primario y drenar los ganglios linfáticos, incluyendo estudios radiológicos abdominopélvicos (exploraciones TC, RMN o PET), se recomiendan en pacientes con tumores grandes o con estadio avanzado.

Planeamiento de Campos de Tratamiento

El uso del planeamiento de tratamiento de tridimensional para los campos del RT de haz externo y las colocaciones de braquiterapia pueden ayudar en la configuración personalizada de las distribuciones de dosis para asegurar la adecuada cobertura del tumor en todas las dimensiones y minimizar al mínimo la exposición del tejido normal. Los márgenes de campo anteriores deben incluir, donde se indique, las posibles extensiones del tumor en el cuerpo del útero. Los márgenes de campo posteriores deberían incluir la extensión del tumor en el ligamento uterosacro y los ganglios linfáticos presacros. Los márgenes de campo laterales necesitan incluir adecuadamente los ganglios linfáticos pélvicos. La radioterapia modulada en función de la intensidad (IMRT) está llegando a utilizarse más ampliamente; sin embargo, sigue habiendo temas con respecto a la definición del blanco, inmovilización y reproducibilidad que sigue por validarse.¹²¹⁻¹²⁵

Necesitan tratarse los ganglios linfáticos inguinales por lesiones en el tercio

más bajo de la vagina. El uso de radiación de campo extendido para tratar la enfermedad de ganglios linfáticos para-aórticos oculta o macroscópica necesita planearse cuidadosamente para asegurar la dosis adecuada (45 Gy para enfermedad microscópica) sin exceder las tolerancias del intestino, médula espinal o renal. Las técnicas de braquiterapia intracavitaria o intersticiales han demostrado ser unos componentes vitales en el tratamiento de tumores de cuello uterino invasivos. Esto es particularmente cierto en etapas más avanzadas de la enfermedad.

La radioterapia inicial de 40 Gy a toda la pelvis es a menudo necesaria para obtener la contracción del tumor para permitir colocaciones intracavitarias óptimas. Con los sistemas intracavitarios de tasas de dosis bajas, las dosis totales de la braquiterapia y radiación de haz externo al punto A de al menos 80 Gy se recomiendan actualmente para tumores pequeños, con dosis de al menos 85 Gy recomendados para tumores más grandes.

Minimizando Daño de Tejido

Se deben hacer ajustes para reducir al mínimo la dosis de radiación a los tejidos circundantes normales (ej., vejiga, recto y colon sigmoide). Los campos de refuerzo en forma de cono invertido se debería usar con los ganglios linfáticos pélvicos y áreas de extensión parametrial comprometidas. Estas regiones se deberían tratar con dosis totales de 60 a 65 Gy. Las técnicas centrales de bloqueo individualizadas se deben usar para proteger de las colocaciones intracavitarias a esas porciones del intestino delgado, recto y vejiga que hayan sido incluidas en las regiones de dosis altas. Recomendaciones similares se aplican a los sistemas intracavitarios de tasas de dosis alta, para los cuales se ha usado un amplio rango de regímenes de tratamiento (generalmente usando entre 3 y 6 fracciones, con dosis generalmente entre 5 y 10 Gy por fracción). Las modificaciones de dosis pueden necesitarse para pacientes que serán sometidos a histerectomía o para el tratamiento postquirúrgico.

Varios, pero no todos, los análisis retrospectivos han sugerido un efecto

nocivo de la duración prolongada del tratamiento en la respuesta. Extender el tratamiento total más allá de 6 a 8 semanas puede dar lugar aproximadamente a una disminución del 0.5% al 1% del control pélvico y sobrevida de causa específica para cada día adicional del tiempo total de tratamiento. Así, el curso entero de la RT debería terminarse a su debido tiempo (ej., menos de 8 semanas); los retrasos o cortes en la radioterapia deben evitarse siempre que sea posible, aunque no se haya hecho ningún ensayo randomizado prospectivo.

Quimiorradiación Concurrente

Cinco ensayos fase III randomizados han demostrado un beneficio estadístico significativo de la quimiorradiación concurrente basada en Cisplatino para los cánceres de cuello uterino avanzados (vea Tabla 2y abajo).^{56-58,126-128} Estos 5 ensayos han demostrado que el uso concurrente de quimiorradiación resulta en una disminución de 30% a 50% de riesgo de muerte comparado a RT sola. Aunque el régimen de quimioterapia concurrente óptimo a utilizarse con RT requiere mayor investigación, estos 5 ensayos han establecido claramente un rol de la quimiorradiación concurrente basada en Cisplatino. Un meta-análisis reciente reportó que la quimiorradioterapia lleva a una mejora del 6% en la sobrevida a cinco años.³²

Regímenes Aceptados Actualmente

Para la quimiorradiación concurrente, los regímenes actualmente aceptados son Cisplatino solo (semanal) o Cisplatino combinado con 5-FU en infusión cada 3 a 4 semanas. Algunos oncólogos sienten que la quimiorradiación concurrente de Cisplatino como agente único se prefiere a la quimiorradiación con Cisplatino más 5-FU, porque este último puede ser más tóxico.³⁵ La información sugiere que el uso de 5-FU solo (con RT) no es un régimen óptimo; sin embargo, este estudio tuvo poca fuerza.^{32,129} Carboplatino concurrente con radiación o los regímenes sin Platino son opciones para las pacientes que no pueden tolerar la quimiorradiación que contenga Cisplatino.^{32,36-40} El panel del NCCN cree que usar "consolidación sistémica" (ej., agregando quimioterapia después de la quimiorradiación) se debería utilizar solamente en ensayos clínicos (ej., RTOG

0724),^{32,116,130}

Cinco Ensayos Fase III Randomizados

Petersy colegas en el Ensayo INT-0107 (SWOG-8797) evaluaron RT pélvica post-quirúrgica con (o sin) 5-FU y Cisplatino para el tratamiento del cáncer de cuello uterino estadios IA2, de IB y IIA con ganglios linfáticos positivos, márgenes positivos o compromiso parametrialmicroscópico a la hora de la cirugía.⁵⁸ La sobrevida libre de progresión de 4 años mejoró significativamente con el uso de radiación más quimioterapia, comparado con RT solo (81% versus 63%, respectivamente; $P = .01$). El riesgo relativo de muerte fue reducido en 50% para el grupo que recibió 5-FU coadyuvante y Cisplatino conjuntamente con la radiación. Una actualización parcial de este ensayo sugirió que la quimiorradiación es menos beneficiosa en pacientes con riesgo bajo de recurrencia (es decir, aquellos con pequeños tumores [< 2 cm] o solamente un ganglio positivo).⁵⁹

Keysy sus colegas (ensayo GOG 123) estudiaron el uso de Cisplatino como un adjunto a la RT en pacientes que fueron sometidos posteriormente a histerectomías extrafasciales. El estudio incluyó pacientes con tumores grandes estadio IB de 4 cm o mayor en diámetro o con forma de barril en la configuración. Las tasas de sobrevida a 3 años fueron 83% para el grupo de radiación más Cisplatino más histerectomía comparado con 74% para el grupo de radiación más histerectomía. La adición de Cisplatino dio lugar a un riesgo relativo de muerte del 0.54.⁵⁶ El seguimiento a largo plazo (101 meses) confirmó estos resultados.³¹ Rose y colegas (ensayo GOG 120) investigaron el uso de la radiación pélvica estándar con 1 de 3 regímenes concurrentes de quimioterapia---sólo hidroxiurea, sólo Cisplatino o Cisplatino más 5-FU más hidroxiurea---en pacientes con cáncer en estadio IIB, III o IVA y con ganglios linfáticos para-aórticos negativos. La tasa de sobrevida a 3 años en ambos brazos de tratamiento que contenían Cisplatino fue 65%, comparado con 47% para grupo de tratamiento de radiación pélvica más hidroxiurea. El riesgo relativo de muerte fue 0.61 para la radiación pélvica más Cisplatino y 0.58

para el Cisplatino más 5-FU más hidroxiurea más radiación pélvica, comparado con las pacientes tratadas con la radiación pélvica más hidroxiurea sola.¹²⁸ El seguimiento a largo plazo (106 meses) ha confirmado que la quimiorradiación concurrente basada en Cisplatino mejora la sobrevida libre de progresión y global en comparación con hidroxiurea más RT.²⁹

Morris y sus colegas (ensayo RTOG 9001) evaluaron la radiación pélvica más para-aórtica comparado con la radiación pélvica más 5-FU más el tratamiento con Cisplatino en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IIB a IVA y en pacientes con estadio IB a IIA con tumores de 5 cm o mayores o con metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos. La tasa de sobrevida a 5 años para el brazo del tratamiento con Cisplatino fue 73%, comparado con el 58% para las pacientes tratadas con radiación pélvica más para-aórtica ($P = .004$). La adición de quimioterapia dio lugar a un riesgo relativo de muerte de 0.52.⁵⁷ Después de 8 años, la sobrevida global siguió siendo perceptiblemente mayor para las pacientes que recibieron tratamiento concomitante con Cisplatino (67% versus 41%, $P < .0001$).³⁰

Whitney y colegas (ensayo GOG 85) también mostraron un beneficio significativo para el uso de quimioterapia basada en Cisplatino.¹²⁷ Las pacientes reclutadas en este estudio tuvieron cáncer de cuello uterino estadio IIB a IVA con ganglios linfáticos para-aórticos negativos evaluados quirúrgicamente. Estos pacientes se randomizaron a radiación pélvica con hidroxiurea concurrente o a radiación pélvica con Cisplatino más 5-FU. Una mejora estadísticamente significativa en la tasa de sobrevida a 3 años se observó en el régimen que contenía Cisplatino (67% versus 57%), resultando en un riesgo relativo de muerte de 0.72.

Vacunación Contra HPV

Gardasil es una vacuna profiláctica bivalente contra ciertos tipos de HPV (tipos 6, 11, 16, 18), que causan cáncer de cuello uterino, vulvar, y vaginal y verrugas genitales.^{6-9,131} La vacuna Gardasil está actualmente aprobada para prevenir cáncer de cuello uterino, vulvar, y vaginal y verrugas genitales por HPV 6, 11, 16 y 18 en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad; sin embargo, es más efectivo si

se administra antes que se inicie el acto sexual. Gardasil también se aprueba para prevenir las verrugas genitales en niños y hombres de 9 a 26 años de edad. Cervarix es una vacuna profiláctica bivalente de HPV contra los tipos 16 y 18.^{132,133} Cervarix recientemente se aprobó en los Estados Unidos para prevenir el cáncer de cuello uterino y lesiones precancerosas debidas al HPV 16 y 18 en niñas y mujeres de 10 a 25 años de edad (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187048.htm>). La vacuna bivalente también está aprobada en más de 90 otros países.

Las recomendaciones del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y American Cancer Society (ACS) todas están de acuerdo con que las mujeres de 11 a 12 años de edad deberían recibir vacunación de rutina con una vacuna HPV, pero difieren respecto a las recomendaciones para otros grupos de edades.¹³⁴⁻¹³⁶ Las vacunas del HPV no se recomiendan en mujeres mayores a 26 años de edad.

Después de 3 años, la eficacia de Gardasil fue 99% en la prevención de neoplasia intraepitelial de cuello uterino de grados 2 y 3 (CIN2/3, que son precursores del cáncer de cuello uterino) causado por HPV 16 ó 18 en mujeres que previamente no estaban infectadas con HPV 16 ó 18 antes de la vacunación; sin embargo, la eficacia fue sólo 44% en aquellas que habían sido infectadas antes de la vacunación.⁷ Muchos están de acuerdo en que CIN3 es el mejor marcador para el riesgo de progresión al cáncer invasivo.¹³⁷ La información reciente sugiere que la vacuna del HPV cuadrivalente disminuye los resultados de Pap anormales y disminuye colposcopias, biopsias de cuello uterino y otros tratamientos invasivos (Koutsky LA et al: 25th International Papillomavirus Conference [IPV] en Malmö, Suecia; 2009). La vacuna del HPV cuadrivalente también parece ser efectiva contra HPV-16 hasta por 9.5 años (Stanley M et al: 25th IPV; 2009). La vacuna del HPV cuadrivalente también ofrece protección cruzada contra los tipos de vacuna no HPV que también causan cáncer de cuello uterino (ej., HPV-31).¹³⁸

Si las mujeres han sido vacunadas contra el HPV, todavía deben recibir pruebas de Pap de rutina y otras pruebas de imágenes apropiadas de cáncer de cuello uterino, porque la vacunación contra el HPV actualmente es sólo efectiva contra ciertos tipos de HPV.

Embarazo y Cáncer de Cuello Uterino

Las mujeres que son tratadas por CIN (por ejemplo, usando un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa [LEEP]) tienen un riesgo incrementado para la ruptura prematura de membranas¹³⁹ o para el parto pre-término durante los siguientes embarazos.¹⁴⁰⁻¹⁴² Para mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino en estadio temprano durante el embarazo que desean continuar sus embarazos, retrasando el tratamiento para el cáncer hasta que el feto haya madurado ha sido exitoso.^{143,144} La traquelectomía radical vaginal o tratamiento conservador se han realizado exitosamente en unos pocos pacientes.^{145,146} La quimioterapia ha sido administrada durante el embarazo a mujeres con carcinoma de cuello uterino,¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ sin embargo, debe administrarse después de una gestación de 13 semanas para evitar las malformaciones congénitas.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ El seguimiento a corto plazo ha indicado que no hubo anomalías en los descendientes cuyas madres fueron tratadas; sin embargo, el efecto a largo plazo de la quimioterapia neoadyuvante durante el embarazo es desconocido.

Resumen

El cáncer de cuello uterino está disminuyendo en los Estados Unidos, porque la evaluación ha sido ampliamente usada; sin embargo, el cáncer de cuello uterino está aumentando en países en desarrollo (aproximadamente 270 000 muertes/año), porque la evaluación no está disponible para muchas mujeres. El tratamiento efectivo para el cáncer de cuello uterino (incluyendo cirugía, quimiorradiación concurrente) puede ayudar a curar el 80% de las mujeres con enfermedad en estadio temprano (estadio I y II) y en 60% de las mujeres con enfermedad en estadio III. Esperamos que la inmunización contra el HPV (usando las vacunas nuevas) prevendrá la persistente infección con ciertos tipos de HPV, y por tanto, se espera prevenir el cáncer específico del HPV en mujeres.^{9,10,152}

Tabla 2:
Estimaciones del Riesgo Relativo de Muerte en Cinco Ensayos Clínicos de Quimioterapia Concurrente y Radioterapia.

Estudio	Estadio FIGO	Grupo Control	Grupo de Comparación	Riesgo Relativo de Muerte en el Grupo de Comparación
Keys et al.*	IB2	Radioterapia	Radioterapia más Cisplatino semanal	0.54
Rose, Bundy, Watkins et al.*	IIB-IVA	Radioterapia más hidroxiurea	Radioterapia más Cisplatino semanal	0.61
			Radioterapia más Cisplatino, Fluorouracilo, e hidroxiurea	0.58
Morris et al.*	IB2-IVA	Radioterapia de campo extendido	Radioterapia más Cisplatino y Fluorouracilo	0.52
Whitney et al.	IIB-IVA	Radioterapia más hidroxiurea	Radioterapia más Cisplatino y Fluorouracilo	0.72
Peters et al.	IB o IIA (seleccionado post-quirúrgicamente)	Radioterapia	Radioterapia más Cisplatino y Fluorouracilo	0.50

Abreviación: FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

* Estos estudios han sido actualizados (vea Discusión).

Usado con permiso de: Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 1999;340(15):1198-1200. Copyright © 1999 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-249.
2. Howe HL, WuX, Roes LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer.* 2006;107:1711-1742.
3. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer.* 2005;103:1258-1264.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
5. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006;24:2137-2150.
6. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-278.
7. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1861-1868.
8. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1815-1927.
9. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guideline for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol.* 2007;38:189-197.
10. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2007;177:469-479.
11. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007;120:885-891.
12. Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE, Castle PE. Etiologic heterogeneity for cervical carcinoma by histopathologic type, using comparative age-period-cohort models. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:792-800.
13. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;78:79-91.
14. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 2008;112:1954-1463.
15. Monk BJ, Tian C, Rose PG, Lanciano R. 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.* 2007;105:427-433.
16. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer.* 2009;125:525-529.
17. Ramirez PT, Slomovitz, BM, Soliman PT, Coleman RL, Levenback C. Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Gynecol Oncol.* 2006;102:252-255.

18. Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Moore K, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol*. 2003;91:402-409.
19. Chi DS. Laparoscopy in gynecologic malignancies. *Oncology (Williston Park)*. 1999;13:773-782; discussion 782-775 passim.
20. Chen Y, Xu H, Li Y, et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2847-2855.
21. Puntambekar SP, Palep RJ, Puntambekar SS, et al. Laparoscopic total radical hysterectomy by the Pune technique: our experience of 248 cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14:682-689.
22. Lowe MP, Chamberlain DH, Kamelle SA, Johnson PR, Tillmanns TD. A multi-institutional experience with robotic-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;113:191-194.
23. Nezhat FR, Datta MS, Liu C, Chuang L, Zakashansky K. Robotic radical hysterectomy versus total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for treatment of early cervical cancer. *JLS*. 2008;12:227-237.
24. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105:107-108.
25. Moore DH. Surgical staging and cervical cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer*. 2008;112:1874-1876.
26. Benedet JL, Bender H, Jones H, 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers-FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;70:209-262.
27. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105:103-104.
28. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350:535-540.
29. Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2804-2810.
30. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*. 2004;22:872-880.
31. Stehman FB, Ali S, Keys HM, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: followup of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:503 e501-506.
32. 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*. 2008;26:5802-5812.
33. King M, McConkey C, Latief TN, Hartley A, Fernando I. Improved survival after concurrent weekly cisplatin and radiotherapy of individual carcinoma with assessment of acute and late side-effects. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18:38-45.
34. Tan LT, Zahra M. Long-term survival and late toxicity after chemoradiotherapy for cervical cancer-the Addenbrooke's experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20:358-364.
35. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol*. 2007;25:2952-2965.
36. Cetica L, García-Arias A, Uribe Mde J, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced

cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29:608-612.

37. Dubay RA, Rose PG, O'Malley DM, Shalodi AD, Ludin A, Selim MA. Evaluation of concurrent and adjuvant carboplatin with radiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94:121-124.

38. Higgins RV, Naumann WR, Hall JB, Haake M. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;89:499-503.

39. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:1226-1232.

40. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, Choy DT. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2055-2060.

41. Pearcey R, Miao Q, Kong W, Zhang-Salomons J, Mackillop WJ. Impact of adoption of chemoradiotherapy on the outcome of cervical cancer in Ontario: results of a population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2007;25:2383-2388.

42. Haie-Meder C, Fervers B, Fondrinier E, Haugh M, Lhomme C, Guastalla JP. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004. *Ann Oncol.* 2005;16:1100-1108.

43. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskevidis E. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol.* 2004;93:469-473.

44. Lecuru F, Bats A, Mathevet P, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on staging of early cervical cancer: Results of a prospective, multicenter study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2009;27:CRA5506-.

45. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, Kohler C, Durst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:2943-2951.

46. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178:855-862.

47. Van de Lande J, Torrenga B, Rajmakers PG, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2007;106:604-613.

48. Schneider A. The sentinel concept in patients with cervical cancer. *J Surg Oncol.* 2007;96:337-341.

49. Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1378-1382.

50. Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, Massuger LF. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? *Gynecol Oncol.* 2005;99:S152-156.

51. Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005;98:3-10.

52. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol.* 2007;106:132-141.

53. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TE. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG.* 2006;113:719-724.

54. Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients

(a Cooperative Task Force study). *Int J GynecolCancer*. 2007;17:623-628.

55. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2006;101:234-237.

56. 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*. 1999;340:1154-1161.

57. 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*. 1999;340:1137-1143.

58. 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*. 2000;18:1606-1613.

59. Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*. 2005;96:721-728.

60. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2006;100:288-293.

61. Marchiole P, Buenerd A, Benchaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol*. 2005;97:727-732.

62. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol*

Oncol. 1999;73:177-183.

63. RotmanM, SedlisA, PiedmonteMR, et al. A phase III randomizedtrial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinomawith poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncologygroup study. *IntJ RadiatOncolBiolPhys*. 2006;65:169-176.

64. Bodurka-BeversD, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapysurveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis.*GynecolOncol*. 2000;78:187-193.

65. MoriceP, DeyrolleC, Rey A, et al. Value of routine follow-upprocedures for patients with stage I/II cervical cancer treated withcombined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol*. 2004;15:218-223.

66. ElitL, FylesAW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *GynecolOncol*. 2009;114:528-535.

67. ZanagnoloV, Ming L, GadducciA, et al. Surveillance proceduresfor patients with cervical carcinoma: a review of the literature. *IntJ GynecolCancer*. 2009;19:194-201.

68. Chung HH, Jo H, Kang WJ, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *GynecolOncol*. 2007;104:529-534.

69. Thomas GM, DemboAJ, MyhrT, Black B, Pringle JF, Rawlings G. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy forcarcinoma of the cervix recurrent after surgery. *IntJ GynecolCancer*.1993;3:193-198.

70. BerekJS, Howe C, LagasseLD, Hacker NF. Pelvic exenterationfor recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis ofthe 45-year experience at UCLA. *GynecolOncol*. 2005;99:153-159.

71. Goldberg GL, SukumvanichP, Einstein MH, Smith HO, AndersonPS, Fields AL. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College ofMedicine/MontefioreMedical Center Experience (1987 to 2003).*GynecolOncol*. 2006;101:261-268.

72. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *ObstetGynecol.* 1989;74:934-943.

73. Maggioni A, Roviglione G, Landoni F, et al. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol.* 2009;114:64-68.

74. Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, et al. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol.* 2007;95:476-484.

75. Tran PT, Su Z, Hara W, Husain A, Teng N, Kapp DS. Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:504-511.

76. Averette HE, Lichtinger M, Sevin BU, Girtanner RE. Pelvic exenteration: a 15-year experience in a general metropolitan hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150:179-184.

77. Soper JT, Secord AA, Havrilesky LJ, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. Comparison of gracilis and rectus abdominis myocutaneous flap neovaginal reconstruction performed during radical pelvic surgery: flap-specific morbidity. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:298-303.

78. Mirhashemi R, Averette HE, Lambrou N, et al. Vaginal reconstruction at the time of pelvic exenteration: a surgical and psychosexual analysis of techniques. *Gynecol Oncol.* 2002;87:39-45.

79. Turns D. Psychosocial issues: pelvic exenterative surgery. *J Surg Oncol.* 2001;76:224-236.

80. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer.* 1981;48:899-903.

81. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Fowler WC, Jr., Hatch KD. 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.* 1989;32:198-202.

82. Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G, Pectasides E. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:603-613.

83. McGuire WP, 3rd, Arseneau J, Blessing JA, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1989;7:1462-1468.

84. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990;39:332-336.

85. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Anticancer Drugs.* 1997;8:657-661.

86. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, Lentz SS, Photopoulos G. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1996;14:792-795.

87. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009;27:1069-1074.

88. Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:428-431.

89. van der Burg ME, Monfardini S, Guastalla JP, de Oliveira C, Renard J, Vermorken JB. Phase II study of weekly 4'-epidoxorubicin in patients with metastatic squamous cell cancer of the cervix: an EORTC Gynaecological Cancer

Cooperative Group Study. *Eur J Cancer*. 1992;29A:147-148.

90. Calero F, Rodriguez-Escudero F, Jimeno J, et al. Single agent epirubicin in squamous cell cervical cancer. A phase II trial. *Acta Oncol*. 1991;30:325-327.

91. Look KY, Blessing JA, Gallup DG, Lentz SS. A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*. 1996;19:439-441.

92. Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2005;96:103-107.

93. 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*. 1986;18:280-283.

94. Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, Patton T, Look KY. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:805-807.

95. 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*. 1997;15:625-631.

96. Chen JR, Yang YC, Chen TC, et al. Salvage chemotherapy in recurrent cervical cancer with biweekly pegylated liposomal Doxorubicin (lipo-dox). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47:322-326.

97. Wagenaar HC, Pecorelli S, Mangioni C, et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group study. *Eur J Cancer*. 2001;37:1624-1628.

98. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, Bonebrake AJ, Schorge JO. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2008;110:65-70.

99. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, Herzog TJ, Andersen WA. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2000;77:446-449.

100. Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL, Jr. A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2001;81:213-215.

101. Muggia FM, Blessing JA, Method M, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:639-643.

102. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113-3119.

103. 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*. 2005;23:4626-4633.

104. Moore DH. Chemotherapy for advanced, recurrent, and metastatic cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6:53-57.

105. Tao X, Hu W, Ramirez PT, Kavanagh JJ. Chemotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110:S67-71.

106. Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, Muderspach LI, Brader KR, Morrow CP. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2000;76:63-66.

107. Sit AS, Kelley JL, Gallion HH, Kunschner AJ, Edwards RP. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. *Cancer Invest.* 2004;22:368-373.
108. Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, Hoskins PJ. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol.* 2005;98:54-58.
109. Pectasides D, Fountzilas G, Papaxoinis G, et al. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:777-781.
110. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105:299-303.
111. Gebbia V, Caruso M, Testa A, et al. Vinorelbine and cisplatin for the treatment of recurrent and/or metastatic carcinoma of the uterine cervix. *Oncology.* 2002;63:31-37.
112. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009.
113. Monie A, Tsen SW, Hung CF, Wu TC. Therapeutic HPV DNA vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8:1221-1235.
114. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:421-439.
115. Gonzalez-Cortijo L, Carballo N, Gonzalez-Martin A, et al. Novel chemotherapy approaches in chemoradiation protocols. *Gynecol Oncol.* 2008;110:S45-48.
116. Poveda A, Gonzalez-Martin A. Multimodality treatment in locoregional gynecological cancer: cervical cancer treatment update. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 7:vii70-76.
117. Gonzalez Martin A. Molecular biology of cervical cancer. *Clin Transl Oncol.* 2007;9:347-354.
118. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006;78:67-77.
119. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on RMN assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005;74:235-245.
120. Nag S. Controversies and new developments in gynecologic brachytherapy: image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 2006;16:164-167.
121. Beriwal S, Gan GN, Heron DE, et al. Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:166-171.
122. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Kuo YC, Yu CY, Chen WC. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent Cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:1438-1444.
123. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Yu CY, Wu CT, Chen WC. Adjuvant concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated pelvic radiotherapy after surgery for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Cancer J.* 2008;14:200-206.
124. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, Mehta N. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic

malignancias. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:1170-1176.

125. Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:428-434.

126. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med*. 1999;340:1198-1200.

127. 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*. 1999;17:1339-1348.

128. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:1144-1153.

129. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:8289-8295.

130. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Alcedo JC, et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2009;27:CRA5507-.

131. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1693-1702.

132. Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs*. 2008;68:359-372.

133. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-1255.

134. ACOG Committee Opinion No. 344: Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol*. 2006;108:699-705.

135. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1-24.

136. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:7-28.

137. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370:890-907.

138. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199:926-935.

139. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2004;291:2100-2106.

140. Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;105:325-332.

141. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*.

2007;109:309-313.

142. Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:423-428.

143. Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2008;108:472-477.

144. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol.* 2002;87:185-189.

145. van de Nieuwenhof HP, van Ham MA, Lotgering FK, Massuger LF. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:1381-1385.

146. Ben-Arie A, Levy R, Lavie O, Edwards C, Kaplan A. Conservative treatment of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1129-1131.

147. Bader AA, Petru E, Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2007;105:269-272.

148. Swenson R. Cancer in the pregnant patient. In: WJ Hoskins CP, RC Young, et al., ed. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

149. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19 Suppl 1:S1-12.150. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5:283-291.

151. Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;69-71.152. Chan JK, Berek JS. Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:2975-2982.

152. Chan JK, Berek JS. Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:2975-2982.

Acceso al documento en formato PDF en la siguiente dirección electrónica:
http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/03022011_R.J_011_2011OKEY.pdf



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Organismo Público Ejecutor

Av. Angamos Este 2520. Lima - 34 Telf: 201-6500 Fax: 620-4991 Web: www.inen.sld.pe
e-mail: postmaster@inen.sld.pe
arodriguez@inen.sld.pe