

CÁNCER DE CUELLO UTERINO. CONSENSO NACIONAL PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO 2010

FRANCISCO MEDINAE, JORGE SÁNCHEZ-LANDER, FRANCO CALDERARO, ALFREDO BORGES, ANTONIETA RENNOLA, CECILIA BERMÚDEZ, VICTORIA GARCÍA DE BARRIOLA, ÁNGELA RUIZ, MIRIAM NARANJO DE GÓMEZ, ALDO REIGOSA, ENRIQUE LÓPEZ LOYO, NELSON GUILLÉN, JESÚS VÁSQUEZ LORETTADI GIAMPIETRO, NORALÓPEZ, LUISABOLÍVAR, WILMAR BRICEÑO, HUMBERTO ACOSTA GARNIER, RICARDO BLANCH, CLAUDIA GONZÁLEZ, MAIRA ÁVILA, MIREYA GONZÁLEZ BLANCO, JOSÉ OBERTO, ALFREDO DÍAZ BRUZUAL, GASTÓN VICI, AISA MANZO, LUIS FERNÁNDEZ, ORLANDO PEÑA, ERICK MOREIRA, MARKO REZIC, JORGE A. CASTILLO ROMERO, LORENA LION, DORIS BARBOSA, MARÍA AGUILERA, LUIS CAPOTE NEGRÍN, ÁNGEL PÉREZ, JOSÉ ÁNGEL LUGO, IVO RODRÍGUEZ, FÉLIX ANZOLA, GIOVANNI VENTO, MARÍA BELÉN FUENTES, INGRID NASS, MARÍA MERCEDES BENÍTEZ, BELKYS AGÜERO, IVONNE MEDINA, PRISCILA PALACIOS, CARMEN UMBRIA, MORELLA REBOLLEDO, MARCO CHACÓN, PATRICIA BONILLA, ÁNGELA MONTAÑEZ, MARÍA BELÉN GARCÍA, BELKIS VÁZQUEZ, RALYMA MÁRQUEZ, YOLY HERNÁNDEZ, JANETT PÉREZ RIVAS, MARNIE LOZADA, ARGELIA MELET

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, SECCIÓN DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA SALUD, SOCIEDAD VENEZOLANA DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA, SOCIEDAD VENEZOLANA DE CUIDADOS PALIATIVOS, SOCIEDAD DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE VENEZUELA

INTRODUCCIÓN

El cáncer continúa siendo la segunda causa de muerte en Venezuela, y el de cuello uterino ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad en la población femenina del país.

Esto lo convierte en un verdadero problema de salud pública. La Sociedad Venezolana de Oncología preocupada por esta situación y por nuestros pacientes reunió un grupo de expertos en la ciudad de Caracas, el 08/ 05/2010 para tratar de unificar criterios en

el diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia. Estas son sus conclusiones.

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL INFORME CITOLÓGICO

- Se recomendó el uso del Sistema Bethesda en su versión de 2001 de manera universal para realizar todos los reportes de citologías ginecológicas. De igual forma se recomendó utilizar dicha nomenclatura exclusivamente para reportes citológicos. Los reportes de biopsias deben hacerse utilizando la nomenclatura de “neoplasia intraepitelial cervical” (NIC). Al utilizar la nomenclatura

Recibido: 30/07/2010 Revisado: 17/09/2010

Aceptado para publicación: 06/12/2010.

Correspondencia: Sociedad Venezolana de Oncología.

Urb. Santa Fe. Torre del Colegio, Av. José María

Vargas. Piso 2 Of. 2C. Caracas, Venezuela.

Tel:+5802129798635. E-mail: svoncologia@gmail.com.

NIC, debe reportarse utilizando números arábigos y no números romanos. Así al reportar una neoplasia epitelial grado 3, se dará preferencia a reportarla como NIC3 y no como NIC III.

- Al reportar lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, se recomendó indicar si se trata de cambios sugestivos de infección por VPH, NIC 1 o ambos.
- El diagnóstico de infección VPH, tanto por citología como por biopsia, es de compatibilidad morfológica y debe considerarse como un hallazgo presuntivo. El diagnóstico de certeza debe ser confirmado por métodos especiales, tales como la determinación de la presencia de ADN viral.

CARCINOMA MICROINVASOR

RECOMENDACIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO

- Para el diagnóstico histopatológico se tomarán en cuenta los criterios de la FIGO.

Para las lesiones confinadas al cuello uterino, el informe deberá incluir los siguientes aspectos:

- IA1: Invasión estromal de ≤ 3 mm en profundidad y extensión superficial ≤ 7 mm.
- IA2: Invasión estromal mayor de 3 mm pero no mayor de 5 mm en profundidad, con extensión superficial no mayor de 7 mm.
- La presencia de invasión vascular linfática no modifica el estadio de la lesión, sin embargo, se recomendó que en caso de observarse debe incluirse en el informe.
- Se considera carcinoma microinvasor de cuello uterino, aquel tumor microscópico con invasión en profundidad \leq de 5 mm y extensión superficial ≤ 7 mm. Este diagnóstico solo debe ser realizado en biopsias de piezas de conización en la cual se haya evaluado la

totalidad de los cortes histológicos.

- En biopsias en sacabocados, si existe la sospecha de invasión o micro-invasión, la misma debe ser destacada en el informe.
- El reporte de carcinoma invasor debe incluir
 - Tamaño tumoral en tres dimensiones.
 - Aspecto macroscópico (plano -ulcerado-polipoide-papilar, etc.)
 - Tipo histológico.
 - Grado de diferenciación.
 - Infiltración del estroma cervical en profundidad, indicando el porcentaje de afectación de la pared, en mayor o menor de un tercio.
 - Presencia de desmoplasia y componente inflamatorio.
 - Patrón de crecimiento (infiltrativo-expansivo).
 - Invasión vascular linfática y/o sanguínea.
 - Presencia y extensión de la invasión de los parametrios.
 - Patología benigna o preinvasora asociada.
 - Reportar el estado del margen vaginal.
 - Disección ganglionar: se recomendó incluir completos los ganglios ≤ 5 mm y seccionar sagitalmente los mayores de 5 mm e incluir la mitad de los mismos.

RECOMENDACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Los estudios de inmunohistoquímica se han convertido en una herramienta fundamental en el diagnóstico histopatológico de las lesiones neoplásicas malignas de cuello uterino. Este consenso hizo las siguientes recomendaciones para su uso.

- Realizar determinación de P16 para definir la asociación de NIC y VPH de alto riesgo oncogénico.
- Realizar determinación de Ki-67 para medir actividad proliferativa.
- En caso de necesidad de diferenciar entre un primario endocervical de un primario endometrial, el perfil inmunohistoquímico a realizar debe incluir: vimentina, antígeno carcinoembrionario (ACE) y receptores hormonales.
- Utilizar el ACE en los adenocarcinoma de desviación mínima.
- Recomendar su utilización para definir la histogénesis en tumores indiferenciados.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

ENTIDADES HISTOLÓGICAS INFRECIENTES

Existen entidades histopatológicas poco frecuentes que deben conocerse porque pueden representar problemas de diagnóstico, especialmente al ser sobre o sub-diagnosticados. Cada una de estas entidades tiene características propias y deben considerarse al momento de hacer diagnóstico diferencial en tumores malignos de cuello uterino.

Dentro de las entidades histológicas infrecuentes este consenso consideró tomar en cuenta las siguientes

- Carcinoma de células escamosas con patrón de crecimiento de NIC 3
- Adenocarcinoma de desviación mínima con sus diferentes subtipos endocervical y endometrial
- Algunas lesiones glandulares simuladoras de adenocarcinoma
- Los carcinomas tipo escamo-transicional, adenoideo basal y villoglandular.

MANEJO DE LAS LESIONES PREINVASORAS DEL CÉRVIX

OBJETIVOS

- Generar pautas para el manejo de la paciente con citología cérvico-vaginal alterada y con lesiones preinvasoras. Estas pautas se agruparán en aquellas dirigidas a la población general y durante situaciones especiales como adolescencia, pacientes con infección por el VIH y embarazo.
- Establecer conductas para cada uno de los hallazgos citológicos y de biopsia.
- Definir el papel actual de la colposcopia.
- Determinar las indicaciones clínicas para las pruebas de tipificación del VPH. Uso en la pesquisa y como alternativa de manejo. Disponibilidad y costo del recurso.
- Técnica de ver y tratar. Visualización directa con ácido acético.
- Indicaciones de las vacunas. Estado actual, disponibilidad, posición del consenso.

MANEJO DE LA CITOLOGÍA ALTERADA

CITOLOGÍA INFLAMATORIA SEVERA

La citología informada como inflamatoria severa constituye un impedimento para la adecuada observación de las células epiteliales, a fin de descartar la presencia de una alteración citológica de sospecha. De manera que ante este diagnóstico citológico debe evaluarse la causa de dicho hallazgo, indicar el tratamiento y repetir la citología, una vez resuelta la patología inflamatoria.

CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INCIERTO (ASC-US)

POBLACIÓN GENERAL

La prevalencia de cáncer invasor en la citología informada como ASC-US es menor al 0,2 %. De manera que en pacientes con citología

informada como ASC-US se consideran válidas las siguientes opciones:

- Repetir la citología en seis meses o bien
- Realizar colposcopia cuando esta herramienta esté disponible.

Aquellas pacientes sin cambios significativos en la colposcopia deben mantenerse en control citológico semestral hasta que se obtengan dos citologías semestrales y consecutivas normales, momento en que regresarán a su control rutinario anual. Aquellas con hallazgos colposcópicos atípicos se procederá a realizar biopsia de la lesión observada y la conducta dependerá del resultado de dicha biopsia.

ASC-US EN POBLACIONES ESPECIALES

En pacientes seropositivas para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH positivas) se recomienda el manejo como en la población general. En pacientes adolescentes (pacientes hasta 20 años) el riesgo de presentar una lesión invasora es muy bajo, de manera que la alternativa más idónea es la vigilancia citológica semestral. La realización de colposcopia inmediata en este sub-grupo es una alternativa, sin embargo, ante el bajo riesgo de cáncer cervical, se dará preferencia a la vigilancia citológica. La determinación de ADN de VPH de alto riesgo no es una alternativa aceptada en pacientes menores de 25 años dada la alta prevalencia de esta infección en estas pacientes.

En pacientes embarazadas la realización de una nueva citología en seis meses es la conducta apropiada. La realización de colposcopia en mujeres embarazadas, no ha demostrado en el caso de diagnóstico citológico de ASC-US, una buena relación costo beneficio, dado que los hallazgos colposcópicos en la mujer gestante son altamente variables.

ASC-H (CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS QUE NO EXCLUYEN LESIÓN DE ALTO GRADO)

POBLACIÓN GENERAL

El informe citológico de ASC-H, se relaciona en mayor proporción con la presencia de una NIC 2 o 3. Por este motivo ante este diagnóstico citológico la conducta recomendada por este consenso es la evaluación colposcópica. En aquellas pacientes sin lesiones en dicha evaluación se realizará una evaluación semestral citológica y colposcópica, con toma de citología de canal endocervical por cepillado, especialmente en pacientes con colposcopia insatisfactoria. Al obtenerse dos citologías consecutivas normales en el transcurso del seguimiento la paciente podrá regresar a su control de rutina anual. Por el contrario en aquellas pacientes con una lesión observada en la colposcopia, se realizará biopsia de la misma y tratamiento según el diagnóstico histopatológico.

ASC-H EN POBLACIONES ESPECIALES

En pacientes adolescentes, HIV positivas y embarazadas, se recomienda igualmente la evaluación colposcópica. En pacientes embarazadas, se recomienda la colposcopia. La biopsia de canal endocervical no debe realizarse como parte de la evaluación.

LIEBG (LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO)

POBLACIÓN GENERAL

La tasa de prevalencia de biopsia con NIC2 o más en pacientes con diagnóstico citológico de LIEBG está entre 12 % - 16 %. De manera que en pacientes con citología informada como LIEBG se consideran válidas las siguientes opciones:

- Repetir la citología en seis meses o bien
- Realizar colposcopia cuando esta herramienta esté disponible.

Aquellas pacientes con colposcopia satisfactoria y sin cambios significativos en

la colposcopia deben mantenerse en control citológico semestral hasta que se obtengan dos citologías semestrales y consecutivas normales, momento en que regresarán a su control rutinario anual. Por otra parte aquellas pacientes con colposcopia insatisfactoria, se procederá a realizar una biopsia de canal o bien una citología por cepillado del canal. Aquellas con hallazgos colposcópicos atípicos se procederá a realizar biopsia de la lesión observada y la conducta dependerá del resultado de dicha biopsia.

POBLACIONES ESPECIALES

En adolescentes se registran una alta tasa de regresión espontánea y una alta prevalencia de infección por VPH de alto riesgo oncogénico, es por estas dos razones que la opción preferida en estas pacientes es el control citológico semestral hasta lograr 2 citologías semestrales y consecutivas negativas, momento en que la paciente debe regresar a su control anual habitual. La evaluación colposcópica de estas pacientes no ha demostrado ser una mejor alternativa que la vigilancia citológica. La determinación de ADN de VPH de alto riesgo oncogénico no debe ser realizada en este grupo de paciente, dado por la alta prevalencia de infección por estos genotipos virales en este grupo de pacientes. En pacientes posmenopáusicas se recomienda en primer lugar la realización de una evaluación colposcópica.

En pacientes embarazadas, la conducta recomendada es la realización de una evaluación colposcópica. En caso de no existir una lesión en dicha evaluación, en pacientes con colposcopia satisfactoria, se recomienda mantener en observación y control colposcópico hasta la sexta semana después del nacimiento, cuando será nuevamente evaluada. La biopsia endocervical no debe realizarse en este grupo de pacientes.

LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (LIEAG)

Este diagnóstico se correlaciona de manera

importante con una patología cervical de alto riesgo, considerándose que el diagnóstico de lesiones NIC 2 o más puede llegar a 66 % mediante la simple evaluación colposcópica, lo cual se eleva a 85 % - 97 % en pacientes en las cuales se realiza una escisión con asa de la zona de transformación. Es de destacar que alrededor del 2 % de estas pacientes pueden tener un cáncer invasor de cuello uterino.

POBLACIÓN GENERAL

Se recomienda la realización de colposcopia en este grupo. En caso de observarse lesión en la colposcopia, se realizará el tratamiento según el resultado de la biopsia.

En pacientes con colposcopia sin lesiones visibles y con colposcopia insatisfactoria, se recomendó la realización de una biopsia de canal o bien una escisión con asa de la zona de transformación. En estas pacientes si la biopsia de canal o bien la biopsia de la zona de transformación no revela lesión, se mantendrá un control citológico y colposcópico semestral.

En pacientes con colposcopia satisfactoria y normal con biopsia de canal normal, se mantendrá el control citológico y colposcópico semestral, regresando a su control anual tras 2 citologías semestrales y consecutivas normales.

Los procedimientos de ablación (crioterapia, electro fulguración) y el manejo con tipificación viral en este grupo de pacientes no son recomendados.

POBLACIONES ESPECIALES

En adolescentes se recomendó la evaluación colposcópica. En pacientes sin lesiones en la colposcopia, con una evaluación satisfactoria y biopsia de canal normal, se recomendó el control cito-colposcópico semestral. Solo en caso de persistir el diagnóstico citológico de LIEAG por más de un año, con colposcopia normal o insatisfactoria o en aquellas pacientes con biopsia de canal positiva para NIC se podría indicar una

escisión de la zona de transformación con asa.

En pacientes seropositivas para HIV, se recomendó la misma conducta que para pacientes en población general. En pacientes embarazadas se recomendó la evaluación colposcópica y biopsia solo en el caso de una lesión observada. Igualmente la biopsia de canal no está indicada en ninguna circunstancia.

CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS Y ADENOCARCINOMA *IN SITU*: (CGAY AIS)

La observación de células glandulares atípicas en un extendido cérvico-vaginal se ha relacionado con la presencia de lesiones benignas como los pólipos endocervicales, endometriales y en ocasiones con fenómenos hiperplásicos. Sin embargo, el hecho más importante a resaltar que puede estar relacionado con la presencia de una lesión maligna invasora de cuello y de endometrio en alrededor de un 3 % a 17 %. De manera que este diagnóstico citológico, aún siendo infrecuente, se considera un marcador adecuado relacionado con una patología subyacente en una alta proporción, especialmente en pacientes mayores de 35 años, o menores de esa edad pero con sangrado anormal o con factores de riesgo para cáncer de endometrio. En pacientes premenopáusicas o bien en pacientes posmenopáusicas con tratamiento de reemplazo hormonal la presencia de células glandulares endometriales de aspecto benigno y/o histiocitos no está relacionada frecuentemente con la presencia de una lesión maligna. Sin embargo, en pacientes posmenopáusicas sin tratamiento hormonal de reemplazo la presencia de células glandulares endometriales, aún con apariencia benigna, no es un hecho frecuente y está relacionado con una alta sospecha de una patología subyacente.

La recomendación en este caso es la colposcopia, haciendo hincapié en la evaluación del canal endocervical con biopsia endocervical.

En estas pacientes la realización de un ultrasonido transvaginal permitirá descartar la presencia de una patología endometrial

asociada. Si en este estudio se observa una alteración difusa del endometrio la realización de biopsia en consultorio con cánulas desechables flexibles es la conducta recomendada. Si por el contrario se aprecia una alteración endometrial focal, la realización de una biopsia dirigida por histeroscopia o bien un legrado es la conducta recomendada.

En pacientes con citología persistentemente informada como CGA o AIS, se recomendó una biopsia excisional con asa de la zona de transformación con biopsia endometrial y biopsia endocervical en el mismo acto operatorio.

En pacientes embarazadas la recomendación es la realización de una evaluación colposcópica y biopsia exocervical en caso de observarse alguna lesión sospechosa de malignidad. La biopsia endocervical y endometrial están contraindicadas en estas pacientes.

INDICACIONES CLÍNICAS DE TIPIFICACIÓN DE VPH

Las pruebas diagnósticas que permiten la tipificación del VPH se han utilizado especialmente en la investigación preclínica y en la evaluación epidemiológica de la incidencia de los distintos tipos virales en grupos poblacionales. Específicamente este uso se hizo muy frecuente en las etapas previas a la aprobación de la vacuna de VPH a nivel mundial.

En pacientes con diagnóstico citológico de LIEAG, AGC o diagnóstico histológico de NIC o AIS, la realización de una prueba de determinación de VPH, no está indicada. El objetivo en estas pacientes es tratar la lesión y no la infección viral. La determinación de la carga viral por VPH en pacientes con NIC, se ha utilizado como un factor de predicción en recaídas de la enfermedad en algunas series aisladas, pero con un nivel de evidencia aún limitado. Se consideró que no existen estudios multicéntricos aleatorizados que avalen el uso de la carga viral como un factor pronóstico fiable o bien que modifique la forma de seguimiento

o tratamiento.

Desde el punto de vista la aplicación clínica, la determinación de ADN viral, ha mostrado su utilidad solo en los siguientes campos:

1. En la pesquisa de mujeres mayores de 30 años, utilizando el estudio citológico y paralelamente la determinación de ADN viral por un método rápido, económico y que permita reconocer la infección por VPH de alto riesgo oncogénico. El uso de la captura híbrida de segunda generación ha mostrado en series publicadas un excelente rendimiento para este fin. Sin embargo, esta indicación debe ser considerada solo dentro del marco de un programa estructurado de pesquisa que permita la evaluación del rendimiento de esta prueba adicional. Asimismo los estudios publicados recomiendan para este fin, el uso de la citología en base líquida. Es de hacer notar que en pacientes menores de 25 años, la alta prevalencia de infección subclínica (sin

lesión visible) por VPH hace que la pesquisa mediante la determinación de ADN viral en este grupo etario, se traduzca en una alta proporción de falsos positivos, por tal motivo no está indicado esta prueba.

2. En la evaluación de las pacientes con citología reportadas como ASC-US o LIEBG.

Posición del Consenso sobre las vacunas contra la infección por virus de papiloma humano

- Se consideró que las dos vacunas disponibles (tetraivalente y bivalente) contra la infección por VPH, son altamente eficaces y seguras.
- Se recomendó la vacunación de niñas entre 9-12 años como población objetivo. Se consideró además que existe evidencia suficiente para extender la vacunación en mujeres hasta los 26 años de edad. La

Cuadro 1. Manejo de las lesiones preinvasoras diagnosticadas por biopsia

	ADULTA	ADOLESCENTE	EMBARAZO	HIV
NIC 1	Control en 6 meses: citocolposcópico. Si colposcopia es insatisfactoria: biopsia de canal.	Control semestral citocolposcópico. Si colposcopia es insatisfactoria: biopsia de canal.	Control citocolposcópico 6 semanas después del nacimiento.	Control semestral
NIC 2 y 3	Cono con asa	Cono asa	Si la lesión colposcópica es sospechosa de invasión biopsia en sacabocados.	Cono con asa.
ADC <i>in situ</i>	Histerectomía. En pacientes con paridad incompleta se puede considerar realizar un procedimiento de preservación de fertilidad como una conización en frío o con asa.	Cono asa		Cono en frío o con asa y considerar la histerectomía en pacientes con descendencia deseada.

vacunación de mujeres mayores de 26 años en estudios recientes ha demostrado su eficacia, sin embargo, es necesario evaluar el impacto en cuanto a prevención en este subgrupo de pacientes.

- Si bien la vacunación masculina con la vacuna tetravalente (niños y hombres entre 9 y 26 años) ha demostrado una alta eficacia, no hubo consenso para recomendar su aplicación inmediata.

CONIZACIÓN CON MÁRGENES TOMADOS

La conización de cuello uterino con márgenes comprometidos es considerada un procedimiento insuficiente para diagnóstico y especialmente desde el punto de vista terapéutico. Existen muchas causas atribuibles a este hecho como son las lesiones extensas, especialmente en canal endocervical y la inadecuada delimitación de los márgenes de resección.

A fin de disminuir la posibilidad de un procedimiento insuficiente se recomendó en primer término realizar una adecuada delimitación de la lesión en el margen exocervical y en el margen de canal, mediante la colposcopia y el uso de lugol. En pacientes con lesiones extensas en canal, mayores de 1 cm, se recomendó la conización en frío o con aguja.

En pacientes con piezas quirúrgicas con márgenes comprometidos, se recomendó las siguientes conductas en base al tipo de enfermedad presente en los márgenes:

NIC 1: seguimiento cito-colposcópico

NIC 2- 3: repetir la conización entre 4 y 6 semanas después. En pacientes con descendencia completa, se recomendó la realización de una histerectomía.

ADC *in situ*: repetir la conización entre 4 y 6 semanas después. En pacientes con descendencia completa, se recomendó la realización de una histerectomía.

MÉTODO “VER Y TRATAR”

VISUALIZACIÓN DIRECTA CON ÁCIDO ACÉTICO

La técnica de “ver y tratar” (*See and treat*) es una modalidad diagnóstica-terapéutica dirigida especialmente a disminuir el tiempo de espera entre la emisión del diagnóstico citológico o histológico y la realización de un procedimiento terapéutico. Esta modalidad contempla la realización de una resección de la zona de transformación en pacientes con lesiones que presenten una atipia colposcópica significativa. Si bien ha demostrado su utilidad en pacientes habitantes de áreas de difícil acceso o de difícil seguimiento, al detectar y resear una proporción importante de lesiones preinvasoras de alto grado (NIC2-3), también se ha relacionado con una proporción también importante de procedimientos innecesarios. La adopción de este método requiere no solo de un equipo de colposcopistas expertos sino de incluirlo dentro de un programa estructurado que sea sostenible y evaluable en el tiempo.

La visualización directa con ácido acético contempla la exploración del cuello uterino a simple vista mediante la aplicación de una solución de ácido acético al 5 %. Esto permite la observación áreas de epitelio blanco al acético (EBA) susceptibles de biopsia. Esta metodología ha resultado particularmente útil en lugares donde no se dispone de la posibilidad de realizar una colposcopia y permite una adecuada forma de dirigir la biopsia. Sin embargo, también se ha relacionado con una proporción importante de procedimientos innecesarios. Se recomendó evaluar el uso del mismo mediante la realización de estudios pilotos, a fin de analizar su aplicabilidad.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

OBJETIVOS

Determinar cuáles son los estudios de imagen

o endoscopia a realizar con el fin de evaluar la extensión de la enfermedad. Estudios como el ultrasonido, tomografía axial de abdomen y pelvis (TAC), resonancia magnética (RM), tomografía de emisión de positrones (PET-CT), cistoscopia y rectoscopia entre otros, son utilizados en la evaluación de la extensión de la enfermedad con el fin de definir la estrategia terapéutica y la vigilancia posterior a tratamiento.

Los estudios por imágenes y endoscopia en el manejo de las pacientes con cáncer de cuello uterino, tienen como finalidad lo siguiente:

Evaluar las dimensiones y otras características del tumor primario, especialmente en la planificación preoperatoria.

Demostrar la extensión extra cervical a parametrios, uréter distal, vejiga y/o recto.

Evaluar la presencia de enfermedad regional (ganglios linfáticos) y a distancia.

Como herramienta fundamental en el tratamiento con radioterapia.

RECOMENDACIONES

La radiografía de tórax: en proyecciones pósterolateral y lateral, se consideró mantener la recomendación de la realización rutinaria de este estudio en todas las pacientes, como parte integral de la evaluación preoperatoria de las pacientes con tumores precoces y con el fin de descartar la extensión a distancia (pulmonar) de la enfermedad. Para este último caso se recomendó que ante la sospecha de enfermedad metastásica a pulmón deba realizarse una TAC de tórax con contraste, en pacientes no alérgicas al medio de contraste. Igual recomendación se realizó para pacientes con carcinoma de células pequeñas.

Rectosigmoidoscopia: Se recomendó en pacientes con tumores mayores de 4 cm asintomáticas y en todas las pacientes con síntomas digestivos bajos, independientemente del estadio clínico.

Cistoscopia: se recomendó en pacientes con tumores mayores de 4 cm asintomáticas y en

todas las pacientes con síntomas urinarios bajos, independientemente del estadio clínico

Urografía de eliminación: si bien fue un estudio de rutina en otros tiempos, este consenso recomendó no realizarla de manera rutinaria, la evaluación que se realiza del árbol excretor renal mediante la TAC o RM, permite una visualización adecuada del mismo.

Enema baritado: este consenso no recomendó la realización de esta prueba en forma rutinaria.

Ultrasonido transvaginal: este estudio no ha demostrado su utilidad en la estadiación rutinaria de las pacientes con cáncer de cuello uterino.

Resonancia magnética de abdomen y pelvis: se recomienda como método diagnóstico de elección en la estadiación inicial del cáncer invasivo en etapa precoz, ha demostrado una mayor sensibilidad y especificidad que la TAC. La RM tiene una sensibilidad estimada de (74 %) para invasión parametrial, superior a la TAC (55 %); para la afectación ganglionar 60 % vs. 43 % respectivamente. La sensibilidad para determinar invasión vesical y rectal es superior para la RM 75 % vs. 71 % para la TAC. La especificidad de la RM para invasión vesical es significativamente mayor 91 % vs. 73 % para la TAC. Además es recomendada para la detección de recaídas, tanto en pacientes sintomáticas, como asintomáticas. Cuando la paciente tiene signos clínicos de recurrencia, la sensibilidad fue de 96 % y la especificidad de 81 %. Con respecto a la TAC la sensibilidad global fue de 47 %. La sensibilidad para detectar recurrencia en pacientes asintomáticas es alta, aunque menor que en las sintomáticas, 80 % vs. 100 %.

Por otra parte es el estudio de elección en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al medio de contraste yodado. Sin embargo, si este estudio no está disponible o en pacientes con prótesis o dispositivos metálicos como marcapasos y en pacientes con claustrofobia, este consenso recomendó la realización de una TAC con contraste endovenoso y oral de abdomen y pelvis, previa evaluación de las cifras de urea y

creatinina y/o los antecedentes de alergia al medio de contraste. La RM y la TAC, tienen la ventaja que como métodos diagnósticos por imágenes, permiten comparaciones en estudios sucesivos.

Tomografía de emisión de positrones: (PET-CT) En un análisis retrospectivo 41 pacientes, ^{18}F -FDG PET mostró 100 % de agudeza en la detección de enfermedad en la estadificación inicial. La sensibilidad en la re-estadificación fue de 82 % y la especificidad 97 %. La eficacia del PET-CT para evaluar el estatus ganglionar puede usarse para guiar la terapia y se ha demostrado que un PET positivo para enfermedad ganglionar independientemente del tamaño tumoral al momento del diagnóstico, fue el factor de predicción más importante para metástasis a distancia. Por otra parte permite valorar la persistencia tumoral, medir la respuesta temprana al tratamiento y es de vital ayuda en la planificación de la radioterapia, guiando el uso sobre todo de radioterapia de intensidad modulada a ganglios para-aórticos comprometidos, ayudando a reducir la radiación a estructuras normales cercanas, particularmente el intestino.

Este estudio aun con una disponibilidad limitada y alto costo, tiene una mayor especificidad para detectar enfermedad de bajo volumen en ganglios pelvianos y para-aórticos. Asimismo permite un estudio de cuerpo entero, lo que pudiera traducirse en una potencial ventaja para la estadificación. Sin embargo, su utilidad no ha sido evaluada adecuadamente estudios prospectivos multicéntricos y aleatorizado para esta patología.

Asimismo, el PET-CT está recomendado en la detección de recaídas tanto en pacientes sintomáticas como asintomáticas. Cuando existe sospecha de una recaída en pacientes sintomáticas la sensibilidad fue de 96 % y la especificidad de 81 %, con respecto a la TAC, cuya sensibilidad global fue de 47 %. La sensibilidad para detectar recurrencia en pacientes asintomáticas es alta, aunque menor que en las sintomáticas con una

tasa de 80 % vs. 100 %, respectivamente.

El papel del PET-CT para evaluar el estado ganglionar ha sido muy satisfactorio en los informes preliminares. Además la información obtenida puede usarse para guiar la terapia y se ha demostrado que un PET positivo para enfermedad ganglionar independientemente del tamaño tumoral al momento del diagnóstico, es el factor de predicción más importante para metástasis a distancia.

En la vigilancia durante y después del tratamiento el PET-CT permitiría valorar la persistencia tumoral, medir la respuesta temprana al tratamiento y es de vital ayuda en la planificación de la radioterapia, guiando su uso sobre todo en intensidad modulada a ganglios para-aórticos comprometidos, ayudando a reducir la irradiación a órganos en riesgo de exposición, particularmente el intestino.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN ETAPA PRECOZ

CARCINOMA DE CUELLO UTERINO PRECOZ

Definición: tumor limitado al cuello uterino con un diámetro menor de 4 cm, lo cual incluye los estadios IA1, IA2, IB1 y IIA1.

PAUTAS DE TRATAMIENTO ESTADIO IA1

El diagnóstico debe hacerse solo en la pieza histopatológica de una conización. Este estadio incluye las lesiones microscópicas con invasión en profundidad menor o igual a 3 mm y una extensión horizontal menor o igual a 7 mm.

Las formas de tratamiento incluyen:

La conización con asa o en frío con márgenes libres es considerada como tratamiento suficiente para este estadio, especialmente en pacientes con deseos de descendencia. Asimismo este consenso recomendó la realización de la conización, preferiblemente en una sola pieza y con un estudio

histopatológico extenso de la pieza.

En pacientes con descendencia completa se recomendó la realización de una histerectomía abdominal convencional o por laparoscopia, posterior al diagnóstico realizado en la pieza de conización.

El diagnóstico de cáncer de cuello uterino como hallazgo incidental en una pieza de histerectomía realizada por otro diagnóstico tales como fibromatosis uterina, hiperplasia endometrial, etc., requiere en primer lugar la confirmación histológica, mediante la revisión adecuada del material histológico.

Una vez documentada la lesión, debe revisarse el diámetro del tumor, la invasión estromal y la determinación de focos de invasión linfática vascular con el fin de determinar el probable estadio de la enfermedad. Asimismo la presencia de enfermedad en el margen vaginal es de suma importancia. En enfermedad considerada estadio IA1, la histerectomía convencional se considera un tratamiento suficiente. Sin embargo, en pacientes con enfermedad con invasión estromal mayor a 3 mm o extensión horizontal mayor a 7 mm, se recomendó la radioterapia adyuvante.

ESTADIO IA2

El diagnóstico debe ser hecho solo en la evaluación de la pieza de conización: lesiones no visibles, con una invasión estromal en profundidad mayor de 3 mm y menor de 5 mm y/o extensión lateral menor a 7 mm.

Las formas de tratamiento incluyen:

Histerectomía radical (Histerectomía tipo III más linfadenectomía pelviana). La preservación de ovarios depende de la edad y deseos de la paciente. En pacientes jóvenes al preservar los ovarios se recomendó la transposición fuera de la pelvis mayor y la colocación de *clips* metálicos. En pacientes con morbilidad asociada severa que contraindique la cirugía, se recomendó la radioterapia externa más braquiterapia.

ESTADIO IB1 Y IIA1

Este estadio incluye aquellos tumores confinados al cuello uterino macroscópicamente visible con diámetro menor o igual a los 4 cm o lesiones preclínicas con dimensiones mayores al IA2.

El estadio IIA1 se define como tumor que se extiende del cuello uterino al tercio superior de la vagina con lesión tumoral menor o igual de 4 cm de diámetro.

Las formas de tratamiento incluyen:

Histerectomía radical (abierta o laparoscópica) histerectomía ampliada tipo III más disección ganglionar pélvica. La preservación de los ovarios depende de la edad y deseos de la paciente. En caso de preservar ovarios se recomendó, la transposición fuera de la pelvis mayor y deben ser marcados con *clip* metálico. Ante hallazgos intra-operatorios de ganglios positivos, mediante biopsia peroperatoria, se recomendó, omitir la histerectomía y considerar completar la disección ganglionar pélvica.

En pacientes inoperables por co-morbilidad asociada severa, HIV positivas, obesidad mórbida este consenso recomendó la radioterapia externa y braquiterapia con o sin quimioterapia concurrente. Esta última en caso de existir factores de riesgo tales como invasión profunda del estroma, tumor mayor de 4 cm y permeación linfo-vascular.

Este consenso recomendó la radioterapia con quimioterapia concurrente como tratamiento primario en las pacientes con los siguientes factores de riesgo para recaída local y/o regional:

- Márgenes tomados o cercanos menores a 3 mm.
- Tamaño tumoral mayor a 4 cm
- Ganglios positivos
- O más de un factor de riesgo intermedio como son la invasión linfática vascular, invasión profunda del estroma de 8 mm o más de un tercio e histología desfavorable.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Procedimientos preservadores de fertilidad

Para pacientes con deseo de fertilidad, este consenso recomendó promover la realización de estudios de investigación en traquelectomía radical (vaginal o abdominal) más disección linfática pelviana convencional o por laparoscopia, para pacientes con los siguientes criterios:

- Mujeres menores de 40 años con deseos de descendencia.
- Estadio IA o IB1 menor de 2 cm sin invasión linfática vascular, sin histología desfavorable, sin invasión del espacio linfo-vascular y/o del istmo uterino.
- Estudio RM con ausencia de enfermedad extrauterina y/o invasión ístmica, dado por una lesión ubicada 1 cm o más por debajo del istmo uterino.
- Posibilidad de seguimiento y control.

Procedimientos como la quimioconización, conización amplia del cuello uterino posterior a la inducción con quimioterapia, es una alternativa interesante, sin embargo, con un nivel de evidencia, en cuanto a la seguridad, que requiere su evaluación en protocolos prospectivos multicéntricos y aleatorizado para considerarse una alternativa estándar.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS DE RADICALIDAD LIMITADA O PRESERVADORES DE NERVIOS

La realización de resecciones parametriales menos extensas (tipo II) en pacientes con bajo riesgo de invasión parametrial y procedimientos preservadores de nervios autónomos pelvianos, han demostrado en algunas series publicadas un control local y regional de la enfermedad, similar a los procedimientos convencionales y una marcada disminución de la incidencia

de morbilidad urinaria, sexual y digestiva, relacionada con la sección de los plexos nerviosos autonómicos pelvianos.

Se recomendó la técnica de biopsia del ganglio centinela solo para centros con protocolos de estudio aprobados. Este consenso recomendó considerar esta metodología como una modalidad experimental y no como tratamiento estándar, así el procedimiento debe incluir siempre la disección ganglionar pelviana reglada hasta que esta técnica sea avalada por estudios multicéntricos aleatorizados.

MANEJO DEL CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO Y RECURRENTE

OBJETIVOS

- Definir cáncer localmente avanzado.
- Definir las pautas de tratamiento del estadio IB2 hasta el estadio IVB.
- Estandarización de la radioterapia y quimioterapia a nivel nacional.
- Tratamiento de la enfermedad recurrente.
- Vigencia de los protocolos de tratamiento integrados.
- Quimioterapia adyuvante.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO

Se incluye dentro de esta denominación a las lesiones confinadas al cuello uterino mayores de 4 cm de diámetro y aquellas con extensión extra cervical sin metástasis a distancia. Tomando en cuenta la clasificación de la FIGO, se engloba desde el estadio IB2 hasta el IVA.

PAUTAS DE TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO DESDE EL ESTADIO IB2 HASTA EL ESTADIO IVB.

ESTADIO IB2 Y IIA2

El tratamiento de elección para esta etapa

clínica de la enfermedad es la radioterapia con quimioterapia concurrente con esquemas a base de platino. Para este fin el esquema específico de tratamiento será el siguiente: radioterapia externa 4 000 cGy seguida de braquiterapia de alta o mediana tasa de dosis, mediante 4 implantes útero vaginales de 700 cGy cada uno, para una dosis total de 2 800 cGy. Dosis al punto A 8 000- 8 500 cGy siendo más utilizado 8 000 cGy, (se denomina punto A al situado 2 cm por encima del orificio externo del cuello uterino y 2 cm por fuera, sitio donde la arteria uterina cruza el uréter).

Quimioterapia concurrente con cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m² administrada 4 horas antes de la radioterapia externa durante 6 semanas. Se realizará un ciclo de quimioterapia adicional antes del segundo implante útero-vaginal. Total: 7 ciclos de quimioterapia. **NOTA:** solo en pacientes con persistencia de enfermedad resecable a las 5 semanas tras el tratamiento con radioterapia y quimioterapia concurrente, se evaluará la posibilidad de realizar una histerectomía ampliada tipo I en pacientes con estadio IB2 y una histerectomía ampliada tipo II en las pacientes con estadio IIA2.

ESTADIO IIB

Radioterapia externa 4 500 cGy seguidos de braquiterapia de alta o mediana tasa de dosis. Se administrará una dosis adicional (*boost*) de 1 000 cGy al (los) parametrio (s) afectado(s) y posteriormente 4 implantes útero vaginales de 700 cGy cada uno, para un total 2 800 cGy. Dosis al punto A 8 500 - 9 000 cGy. Quimioterapia concurrente con cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m² administrada 4 horas antes de la radioterapia externa durante 6 semanas. Se realizará un ciclo adicional antes de segundo implante útero-vaginal, para un total de 7 ciclos de quimioterapia.

ESTADIO III A

Radioterapia externa a pelvis con una dosis de 4 500 cGy, con extensión del campo a vagina inferior y regiones inguinales (si es necesario,

es decir, si las lesiones se extienden hasta el 1/3 inferior de vagina). Se administrará una dosis adicional (*boost*) de 1 000 cGy al (los) parametrio (s) afectado(s). Este esquema va seguido de braquiterapia de alta o mediana tasa de dosis mediante 4 implantes útero vaginal de 700 cGy cada uno, para un total 2 800 cGy. Quimioterapia concurrente con cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m² administrada 4 horas antes de la radioterapia externa durante 6 semanas. Se realizará un ciclo adicional antes del segundo implante útero-vaginal, para un total de 7 ciclos de quimioterapia.

ESTADIO III B

Radioterapia externa a campos pelvianos 4 500 cGy. Se administrará una dosis adicional (*boost*) de 1 000 cGy al (los) parametrio (s) afectado(s). Seguidos de braquiterapia de alta o mediana tasa de dosis, mediante 4 implantes útero-vaginales de 700 cGy cada uno, para un total 2 800 cGy.

Quimioterapia concurrente con cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m² administrada 4 horas antes de la radioterapia externa durante 6 semanas. Se realizará un ciclo adicional antes de segundo implante útero-vaginal. Total: 7 ciclos de quimioterapia.

NOTA: Cuando exista evidencia por estudios de imagen de afectación de ganglios para-aórticos debe ampliarse el campo de tratamiento de la radioterapia externa a esta región, llegando a 4 500 cGy mediante una dosis de 180 cGy/ día.

ESTADIO IVA

Radioterapia externa a pelvis 4 500 cGy seguidos de braquiterapia de alta o mediana tasa de dosis. Se administrará una dosis adicional (*boost*) de 1 000 a 1 500 cGy al (los) parametrio (s) afectado(s) y posteriormente 4 implantes útero vaginales de 700 cGy cada uno, para un total 2 800 cGy.

Quimioterapia concurrente con cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m², administrada 4 horas antes de la radioterapia externa durante 6

semanas. Se realizará un ciclo adicional antes de segundo implante útero-vaginal. Total: 7 ciclos de quimioterapia.

Nota: En caso de coexistir una fístula vésico-vaginales y/o recto-vaginales, se recomendó realizar el tratamiento paliativo de la misma, mediante derivación (colostomía o derivación urinaria).

ESTADIO IVB

El tratamiento de este estadio debe incluir el manejo de la enfermedad local y regional según su extensión mediante radioterapia con quimioterapia concurrente igual que en el estadio IVA, siempre que el estado de la paciente lo permita.

Asimismo debe diseñarse un manejo adicional de la enfermedad a distancia dependiendo de la localización, volumen y extensión. Para el tratamiento de la enfermedad a distancia de bajo volumen puede tratarse con un campo adicional de tratamiento con radioterapia externa.

Puede considerarse esquemas a base de platino solo o en combinación con 5 fluorouracilo, paclitaxel o topotecan.

Nota: se recomienda que en todos estadios el tratamiento concurrente se lleve a cabo entre 8 y 10 semanas, incluyendo la braquiterapia, la prolongación del tiempo de tratamiento compromete la respuesta biológica.

ESTANDARIZACIÓN DE LA RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA A NIVEL NACIONAL

TÉCNICAS DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EXTERNA CON 2D

1. Revisión minuciosa de la historia clínica de la paciente, indicaciones del tratamiento de radiante y de los estudios de extensión, incluyendo estudios de tránsito intestinal en caso de pacientes con cirugía pelviana

previa. Debe colocarse marcador en vagina para conocer el límite inferior del tumor.

2. Posicionar correctamente a la paciente para su simulación, en compañía del técnico de radioterapia usando soporte triangular de piernas con las rodillas flexionadas.
3. Planificación del tratamiento radiante según las pautas de indicación médica, mediante técnica de 4 campos antero posteriores (AP), pósteros anteriores (PA) y laterales opuestos con irradiación de toda la pelvis. Este campo incluirá las áreas de drenaje linfático. Debe colocarse un marcador vaginal y rectal. Los límites recomendados para el campo AP son los siguientes: Límite superior: entre L4 y L5.

Límite inferior: dos cm por debajo del marcador de vagina, en enfermedad extendida al tercio inferior de la vagina, debe incluirse completamente.

Límites laterales: Situados a 2 cm por fuera del reborde óseo o la mitad de los acetábulos.

Límite anterior: debe incluir el pubis en su totalidad.

Límite posterior: hasta el sacro. Debe realizarse tatuado del centro y de los bordes del campo tratamiento, posteriormente debe procederse a la verificación del campo de tratamiento mediante la realización de placas de verificación y aprobación por el médico especialista.

DISEÑO DE BLOQUES PROTECTORES INDIVIDUALES

Tratamiento sugerido según la estadiación y condiciones individuales de pacientes.

Dosis fracción 180 cGy /día en 4 a 5 semanas.

RADIOTERAPIA EN 3D

SIMULACIÓN, INMOVILIZACIÓN Y TOMA DE DATOS DE REFERENCIA

En la exploración ginecológica inicial se

colocará a la paciente una sonda con material radio-opaco en el límite inferior del tumor. La paciente debe tener una preparación adecuada y realizar pruebas de funcionalismo renal antes de la realización de la TAC.

El estudio se realizará con doble contraste (oral y endovenoso) y se instruirá a la paciente que se tratará con la vejiga llena.

La paciente será colocada en decúbito supino, con inmovilización sobre una cuna alfa desde cintura hasta mitad de los muslos. Las piernas estarán en posición natural de aducción y los brazos cruzados sobre el tórax. Cortes tomográficos cada 5 mm desde L2 hasta 2 cm por debajo de la vulva.

REALIZACIÓN DE TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA DE PLANIFICACIÓN Y TOMA DE DATOS RADIOLÓGICOS

Se procederá a la realización de cortes de TAC cada 5 mm desde la segunda vértebra lumbar (L2) hasta 2 cm por debajo de la vulva. Los ganglios pelvianos se distribuyen en el mismo trayecto de los vasos mayores pelvianos y pueden no ser visibles, por lo que es aconsejable el uso de contraste intravenoso, en las pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad al contraste.

En el caso de requerir incluir los ganglios para-aórticos, el límite superior se colocará a nivel de la décima vértebra torácica (T10).

DOSIS EN ÓRGANOS EN RIESGO

1. **Vejiga:** la dosis administrada a la vejiga se mantendrá, siempre y cuando la vejiga no conforme parte del PTV, de acuerdo con los siguientes parámetros $V_{70} < 25\%$ y $V_{60} < 40\%$ a fin de evitar la aparición de cistitis graves.
2. **Recto:** se debe definir el volumen del recto en toda su longitud, desde el esfínter anal hasta la reflexión de sigmoides y no solo la porción del recto que vaya a incluirse en el campo de irradiación. La dosis administrada al

recto se mantendrá, siempre y cuando este no conforme el PTV, de acuerdo a los siguientes parámetros $V_{70} < 25\%$ y $V_{60} < 40\%$ a fin de evitar la aparición de proctitis graves.

3. **Intestino delgado:** el volumen que reciba dosis iguales o superiores a 4 500 cGy será menor del 25 % del volumen total ($V_{45} < 25\%$) o bien el $V_{40} < 150$ mL (en este caso es volumen y no porcentaje del órgano, porque no se contornea entero).
4. **Cabezas femorales:** la dosis en ambas cabezas femorales se debe mantener habitualmente por debajo de los 5 000 cGy ($V_{50} \text{ Gy} < 5\% - 10\%$) para evitar necrosis y fracturas de las mismas.
5. **Médula espinal** (en el caso de realizarse irradiación de cadenas ganglionares retro peritoneales): la dosis máxima aceptable será de 4 600 cGy ($V_{50} \leq 10\%$) a fin de minimizar el riesgo de mielitis radio inducida.
6. **Riñones** (en el caso de realizarse irradiación de cadenas ganglionares retro peritoneales): al menos las $\frac{3}{4}$ partes de un riñón normo funcional no recibirá una dosis igual o superior a 2 000 cGy ($V_{20} < 25\%$). En todos los casos se realizará un gammagrama renal isotópico previo al tratamiento para valorar adecuadamente la función renal.
7. **Hígado:** (en el caso de realizarse irradiación de cadenas ganglionares retro peritoneales): El volumen hepático que recibe una dosis superior a 3 000 cGy debe ser inferior al 60 % del volumen hepático total ($V_{30} < 60\%$).

BRAQUITERAPIA

TÉCNICA

Con la paciente bajo sedación en posición ginecológica, se coloca el dispositivo para la realización del implante útero vaginal bajo medidas de asepsia y antisepsia. Debe mantenerse un acceso restringido al área de tratamiento, por la utilización de material radioactivo.

- **TIPO DE IMPLANTE SEGÚN LA TASA DE DOSIS POR UNIDAD DE TIEMPO**

Mediana tasa de dosis entre 200 y 1 200 cGy/hora.

Alta tasa de dosis mayor de 1 200cGy/hora.

Para lograr un resultado óptimo la Sociedad Americana de Braquiterapia recomienda que la duración total del tratamiento no debe ser mayor de 8 semanas. Se inicia la aplicación de la braquiterapia a las dos semanas de la radioterapia externa y se aplica una vez a la semana omitiendo ese día la dosis de radioterapia externa; en lesiones muy extensas se iniciará la braquiterapia al culminar el curso de radioterapia externa, con dos inserciones a la semana. La Sociedad Americana de Braquiterapia recomienda el uso de inserciones múltiples de alta tasa de dosis para permitir la reducción progresiva del volumen tumoral.

NOTA: actualmente hay estudios a nivel nacional que avalan el uso de dos implantes de 900 cGy cada uno con buenos resultados, sin incrementar la tasa de complicaciones locales.

TÉCNICA DE BRAQUITERAPIA

- Una vez concluida la radioterapia externa, se realizará un exhaustivo examen pelviano y verificación de valores hematológicos pertinentes. Se procederá a la colocación de un enema evacuador antes del implante. La colocación de los implantes útero-vaginales se realizará bajo sedación profunda. La sedación no será necesaria en los implantes vaginales.

- Se procede a colocar a la paciente en posición ginecológica.
- Limpieza del área genital con una solución antiséptica.
- Se realiza un tacto pelviano bimanual y rectal, además de la colocación de una sonda vesical con contraste radiopaco aproximadamente 5 cm³. Colocación del espéculo se fija con pinza de Pozzy
- Identificación y dilatación del orificio cervical

externo.

- Colocación de tándem central según el resultado de la histerometría.
- Colocación y lubricación de los ovoides a nivel vaginal.
- Colocación de empaques de gasa (*packing*) en vagina para la separación recto - vesical.
- Colocación de marcador rectal radiopaco.
- Radiografía de verificación en proyecciones antero posterior y lateral localización del punto A y optimización de dosis.
- Verificación de la dosimetría.
- Administrar la dosis prescrita.
- Retiro de implante.
- Indicaciones posteriores a tratamiento: exámenes de laboratorio control en la próxima cita, y lavado genital diario. Se recomendará inicio de relaciones sexuales con preservativo.

Pacientes en las cuales no pueda realizarse la colocación de los implantes, se indicará radioterapia externa a campo reducido hasta 6 000 - 6 600 cGy con metodología 2D, 3D o radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

INDICACIONES PARA RADIOTERAPIA ADYUVANTE

En pacientes sometidas a una cirugía radical debe revisarse el informe final de anatomía patológica y debe indicarse radioterapia adyuvante en aquellas pacientes con los siguientes hallazgos histopatológicos:

Tumor mayor de 4 cm

Invasión profunda del estroma más de un tercio

Márgenes positivos

Ganglios linfáticos positivos.

NOTA: en cuanto a la invasión linfovascular (ILV), solo se considerará, como indicación de radioterapia adyuvante, cuando esté acompañada de al menos un criterio de los anteriores. La ILV como único factor no se considerará una

indicación formal para radioterapia adyuvante a la cirugía.

Quimioterapia concurrente: se considera como tratamiento estándar los esquemas a base de platino a dosis 40 mg/m² semanal por 7 semanas, sin exceder la dosis total de 70 mg/m².

En pacientes con insuficiencia renal con daño parenquimatoso se recomendó utilizar paclitaxel en lugar de platino, a dosis de 50 mg/m² semanal por 7 ciclos.

MANEJO TERAPEÚTICO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE Y PERSISTENTE

La recurrencia central resecable corroborada histológicamente, sinevidenciaclínicaradiológica de metástasis a distancia, debe ser considerada el rescate quirúrgico, especialmente en pacientes no irradiadas previamente. En pacientes con recaídas centrales resecables o no, que no hayan sido previamente irradiadas, la radioterapia con o sin quimioterapia concurrente será el tratamiento de elección. Si la paciente fue irradiada hace más de 2 años, la radioterapia puede ser nuevamente considerada.

En los casos de enfermedad persistente, voluminosa localregional no susceptible de cirugía o bien en pacientes sin posibilidades de ser nuevamente irradiadas, debe considerarse quimioterapia paliativa.

VIGENCIA DE LOS PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Los protocolos integrados de radioterapia con o sin quimioterapia concurrente más cirugía, han presentado una tasa de morbilidad moderadamente mayor al uso de radioterapia con o sin quimioterapia concurrente sin cirugía. Por lo que se recomendó reservar la cirugía en caso de persistencia de enfermedad en pacientes con un estadio inicial Ib2 o IIa1.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Se acordó por consenso que esta modalidad de tratamiento no ha demostrado de manera suficiente y con un buen nivel de evidencia, el beneficio y la recomendación para la aplicación inmediata. Sin embargo, se consideró que debe promoverse la realización de estudios de investigación a fin de probar su utilidad y eficacia.

CUIDADOS PALIATIVOS CONTROL DE SÍNTOMAS EN CUIDADOS PALIATIVOS

EVALUACIÓN DEL DOLOR

Para hacer un diagnóstico y aplicar un tratamiento adecuado es necesario determinar el tipo de dolor, esto incluye conocer las características del mismo: localización, intensidad, frecuencia, aparición, irradiación y atenuantes o agravantes del mismo.

Las escalas más frecuentes utilizadas para medir la intensidad del dolor son:

Escala visual análoga (EVA): consiste en señalar la magnitud del dolor en una línea que mide diez centímetros y está marcada en los extremos con “sin dolor” y “dolor máximo”

Sin dolor Máximo

La escala numérica: consiste en preguntar al paciente en que número califica su dolor entre el 0 y 10. Se define como 0 la ausencia del dolor y 10 el máximo nivel de dolor.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

TRATAMIENTO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la escalera analgésica para el tratamiento del dolor en el paciente oncológico, y en la cual se agrupan por escalones diferentes grupos de analgésicos y a medida que aumenta la intensidad del dolor se pasa al peldaño inmediato superior; el último peldaño se refiere las vías alternativas para el uso de los analgésicos. Se anexan dosis de medicamentos (Cuadro 2 y 2a).

Los pacientes que inician tratamiento con opioides débiles o fuertes es necesario premedicar con metoclopramida 10 mg c/8 h por 3 días y régimen de laxantes continuos mientras persista la medicación de opioides.

El dolor, puede ser la primera manifestación de una extensión regional, cuando es tratado de manera adecuada se controla en un 90 % de los casos y para lo cual se recomienda que sea

aplicado de manera continua y no a demanda, de ser posible iniciar con la vía oral, se debe prevenir y manejar los efectos secundarios al uso de opioides y cuando el dolor inicial es moderado a severo, se debe iniciar la analgesia con opioides potentes.

TRATAMIENTO DOLOR NEUROPÁTICO

Con base a estudios clínicos aleatorizado se recomienda como tratamiento de primera línea los antidepresivos tricíclicos, ligandos de canales de calcio, inhibidores selectivos de captación de serotonina y noradrenalina y lidocaína tópica. Como segunda línea se dispone de: opioides y tramadol. Estos medicamentos pueden ser de primera línea en algunas circunstancias. Una tercera línea puede consistir en tratamiento con antiepilépticos, antidepresivos, antagonistas NMDA, capsicina tópica, cannabinoides (Cuadro 3).

Cuadro 2

AINES	DOSIS	DOSIS MÁXIMA
Paracetamol	500 a 650 mg/4-6 h	3 g/día
Dipirona	500 mg-2 g/6-8 h	8 g/día
Ibuprofeno	400 mg-800 mg /8 h	2 400 mg/día
Ketorolac	10 mg-30 mg/6 h vo	90 mg/día x no más de 7 días
Ketoprofeno	100 mg-150 mg/12 h	300 mg/día
Diclofenac sódico	75 mg-150 mg/día	150 mg/día
Opioides débiles		
Codeína/paracetamol	1 tab/4-6 h	Dosis máx. codeína 360 mg/paracetamol 3 g
Codeína/Diclofenac	1 tabl c/8 h	
Tramadol/paracetamol	1 tabl/6-8 h	
tramadol	50/6-8 h	Dosis máx. 400 mg
Tramadol LP	100-150c/12 h	Dosis máx. 400 mg
Tramal gotas	1 gota/2,5 mg	Dosis máx. 400 mg
	tramadol. Usar cada vez que el paciente tenga dolor (rescate)	
	10 % de la dosis total en 24 h	

Cuadro 2a

Opioides fuertes

Morfina	Dosis inicial: 5 mg/4 h Al 3er día titular con liberación prolongada Rescates: morfina IR:10 % de la dosis total en 24 h	No tiene techo (dosis máxima)
Oxicodona	Dosis inicial: 5 mg/4 h Al 3er día titular con liberación prolongada Rescates: oxicodona IR:10 % de la dosis total en 24 h	No tiene techo
Fentanilo parches	25-50 μ g/h/72 h Rescates: oxicodona o morfina IR: 10 % de la dosis total en 24 h	No tiene techo. Se inician al tener control del dolor con otro opioide. Inicio de acción 12 a 17 h posterior a la colocación. Manejo con opioides de liberación controlada las primeras 12 horas.
Meperidina	Está contraindicado su uso en dolor oncológico	

En las pacientes con cáncer de cuello uterino la mayoría de las veces se presenta una combinación de distintos tipos de dolor (nociceptivo somático y visceral + neuropático) el cual se ha denominado dolor mixto, por lo que se recomienda utilizar analgesia balanceada.

DOLOR AGUDO**TITULACIÓN DE OPIOIDES**

La titulación y juicio racional en forma adecuada en el manejo de dolor agudo es indispensable para lograr alivio en el menor tiempo. A continuación se presenta tres opciones de tratamiento.

OPCIÓN 1

Bolo inicial: 0,1-0,15 mg/k en la práctica clínica la dosis ha sido estandarizada, se hace una titulación 2 mg de morfina cada 5 minutos hasta lograr una escala visual análoga (EVA) de 3 puntos. Con una EVA mayor de 7 puntos se recomienda: bolos 2 mg a 3 mg de morfina IV en 5 minutos. Reevaluar el dolor si no ha disminuido el 30 %, se administra la misma dosis, (2 mg en 5 minutos) se repite el proceso hasta lograr control, como regla general de seguridad no se debe exceder la dosis de 20 mg con intervalo de tiempo de 18 minutos.

Cuadro 3

AINES Opioides débiles y fuertes	No hay evidencia científica para su utilización Existen indicaciones para usar los opioides al inicio de tratamiento en dolor neuropático, como son: mientras aparece actividad analgésica de los medicamentos de primera línea, en exacerbaciones episódicas severas de dolor neuropático, en dolor neuropático agudo y en dolor neuropático asociado a cáncer
Adyuvantes	Antidepresivos tricíclicos: <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina: 25-75 mg/ día • Imipramina 25-75 mg/ día • Duloxetina 30- 60 mg /BID • Venlafaxina 75- 225 mg/ día • Anticonvulsivantes: Gabapentina: 1 800-3 600/ día Pregabalina 150-600 mg/ día • Carbamazepina: 200-1200 mg/ día • Oxcarbamazepina 150-1 800 mg/día • Topiramato: 25-500 mg/día • Corticosteroides: Dexametasona: 8-32 mg/día Anestésicos: Lidocaína 5 % Parches: 1 parche en la zona de alodinia
Técnicas invasivas	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo de plexos con anestésicos locales • Drogas implantables intratecales, • Toxina botulínica A o B. • Neurolisis química • Cordotomías • Sedación paliativa

Cuadro 4. Opción 2

Opioides	Vía de administración	Dosis total efectiva	Dosis E intervalos de tiempo. Máximo.
Morfina	Bolos: 1 mg/m in	Hasta 10 min. Continuar a los 5 min. Repetir el ciclo. Sumar la dosis total requerida hasta lograr EVA de 0/10.	Hasta 30 mg en 45 min.
Morfina	Infusión: 25 % de dosis Total de titulación / por horas	Dosis de rescate: Representa la dosis horaria, de la infusión. Por hora.	Infusión de Mantenimiento para 24 horas.
Morfina	Oral. Se convierte IV:VO Se multiplica por 3	Dosis infusión: 25 % de la Dosis total efectiva. Se multiplica por 24 horas.	Presentación de liberación prolongada VO BID.

Cuadro 5. Opción 3. Titulación con morfina para dolor moderado a severo (VAS >4/10 puntos).

1er paso.	2do paso	3er paso	4to paso	5to paso	6to paso	7to paso	Observación 1	Observación 2
Dosis inicial 0,1mg/kg hasta 10 mg de dosis inicial.	Analgesia Multimodal si no hay contraindicaciones Dipirona: 30 mg/kg/dosis/6 horas. Diclofenac: 75 mg IV cada 12 horas.	Observe a los 10 min después de la dosis inicial de morfina	Si dolor VAS >4/10ptos, coloque 2 mg de morfina IV, cada 10 min hasta controlar dolor controlando vas < 4/10 ptos	Suma la dosis total de morfina requerida para VAS <4/10.	Divida la dosis total de morfina en 24 horas para dejar horario cada 4 a 6 horas.	Indicar los rescates de la dosis diaria de morfina.	Reducir dosis inicial en 50 % si el paciente es >60 a. Hipotenso, desnutrido, trauma mayor, insuficiencia	Antiemético. 10 a 20 mg IV de metoclopramida. 8 mg dexametasona. 4 mg de ondansetron.

Estreñimiento, tratamiento farmacológico: se recomienda combinar laxantes de diferentes mecanismos de acción a fin de disminuir efectos

colaterales y aumento de efecto laxante (Cuadro 6).

Cuadro 6

Clase	Laxante	Dosis
Lubricantes	Parafina líquida	10 mL/día
Surfactantes (detergentes)	Docusato sódico	300 mg/día
Formadores de volumen	Psyllium, salvado, metilcelulosa	
Laxantes osmóticos	Lactulosa, sorbitol, manitol	15 mL/día
Laxantes salinos	Hidróxido de magnesio, sulfato de magnesio Sulfato sódico	2-4 g/día
Estimulantes	Antraquinonas (senna) Polifenólicos (bisacodilo y picosulfato sódico)	15 mg/día 10 mg/día 5 mg/día
Lubricantes rectales	Aceite de oliva	
Osmóticos rectales	Supositorios de glicerina	
Salinos rectales	Fosfato sódico Citrato sódico	

INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO

TERAPÉUTICA: MEDIDAS PREVENTIVAS

Si la paciente presenta abundante flujo vaginal, podrá usar toallas sanitarias en su ropa interior con la finalidad de que se absorban estas secreciones, sea cual fuere la protección que se use debe cambiarse con períodos cortos de tiempo con la finalidad de ayudar a la paciente a mantenerse seca y libre de malos olores, en la medida que sea posible. En caso de que la piel sea muy sensible, se puede aplicar vaselina. Para disminuir la proliferación bacteriana, se puede colocar suavemente en la vagina un tampón impregnado en una solución de agua limpia mezclada con polvo de bicarbonato de sodio (15 cm³ diluidos en 500 mL de agua tibia) o vinagre de mesa (1 parte de vinagre por 4 partes de agua) o metronidazol (5 a 10 tabletas diluida en 500 cm³ de agua tibia) cualquiera de estos tratamientos debe ser cada 12 horas máximo por 2 horas. También se ha preconizado el uso de duchas vaginales con base a las mismas sustancias.

TRATAMIENTO EN CUIDADOS PALIATIVOS DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES CON

CÁNCER DE CUELLO UTERINO AVANZADO O AL FINAL DE LA VIDA

La duración de la terapéutica dependerá de la severidad del proceso infeccioso y de la respuesta del paciente, lo aconsejable es tratar siempre al paciente individualmente y recuperar el microorganismo a fin de determinar la sensibilidad e indicar el tratamiento específico.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO SEXUALIDAD Y PROBLEMAS EMOCIONALES

La sexualidad se compone de cuatro características, que interactúan entre sí y con otros sistemas en particular en los niveles biológico, psicológico y sexual. Esas cuatro características son:

- El erotismo, la vinculación afectiva, la reproductividad, el sexo genético (genotipo) y físico (fenotipo).

Para los efectos de este trabajo nos interesa definir los dos primeros:

El erotismo: es la capacidad de sentir placer a través de la respuesta sexual. Es decir, el deseo, la excitación sexual y el orgasmo.

Cuadro 7. Terapia antimicrobiana. Regímenes orales, locales o intramusculares

Origen de la consulta	Etiología	Tratamiento
Flujo vaginal	Enterobacterias	Doxiciclina 100 mg c/12 h x 5 -7 días (VO) Amoxicilina-Ac Clav. 875 mg /125 mg c/12 h x 5 -10 días(vo) Metronidazol 500 mg c/8 horas x 7 días (VO)
	Anaerobios	
Vulvovaginitis	Candida spp	Fluconazol 150 mg día x 7 días (VO) Itraconazol 200 mg c/12 h x 3 dosis (VO) Nistatina 1 óvulo vaginal diario x 14 días

Cuadro 7 as
 Uretritis

Origen de la consulta	Etiología	Tratamiento
	<i>Escherichia coli.</i>	TMP-SMX 160/800 mg c/12 h x 3-5 días
	<i>Proteus spp</i>	Ciprofloxacina 500 mg c/12 h 3-5 días
	<i>Klebsiella spp Enterobacter spp</i>	Amoxicilina-Ac Clav.875mg/125 mg c/12 h x 7 días
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Candida spp</i>	Nitrofurantoina 100 mg c/12 h 7 días Norfloxacina 400 mg c/12 h x 7 días Fluconazol 150 mg día x 7 días (VO)
Fístulas rectovaginales	BAGN. Anaerobios	Ciprofloxacina 500 mg c/ 12 h 7 días + Metronidazol 500 mg c/8 h x 7 días (VO) Ciprofloxacina 500 mg c/ 12 h 7 días Clindamicina 600 mg c/8 h x 7 días (VO)
Fístulas vesicovaginales	BAGN	Ciprofloxacina 500 mg c/12 h x 7 días Ampicilina-Sulb. 750 mg c/12 h x 7 días Aminoglucósidos IM c/24 h 3-5 días

Cuadro 8. Regímenes parenterales (Endovenosos)

Origen de la consulta	Etiología	Tratamiento
Flujo vaginal	<i>Enterobacterias</i>	Ampicilina-Sulbactan 3 g c/6 h Ciprofloxacina 200 mg c/12 h + Metronidazol 500 mg c/6 h , o Clindamicina 600 mg c/6h
Vulvovaginitis	<i>Anaerobios</i> <i>Candida spp</i>	Fluconazol 200 mg OD Nistatina 1 óvulo vaginal diario x 14 días
Uretritis	<i>Escherichia coli.</i> <i>Proteus spp</i> <i>Klebsiella spp Enterobacter spp</i> <i>Pseudomonas aeuringosa</i>	Ciprofloxacina 200- 400 mg c/12 h Ampicilina-Sulbactan 3 g c/6 h Imipenen 500 mg c/6h o Meropenen 1g c/8 h
Fístulas rectovaginales	<i>Candida spp</i> BAGN Anaerobios	Ciprofloxacina 200-400 mg c/ 12 h sola o + Metronidazol 500 mg c/6-8 h Clindamicina 600 mg c/6 Imipenen 500 mg c/6 h o Meropenen 1g c/8 h
Fístulas vesicovaginales	BAGN	Ciprofloxacina 200 mg c/12 h Ampicilina-Sulb. 3 g c/6 Amikacina 500-1 000 mg c/24

La vinculación afectiva: es la capacidad de desarrollar y establecer relaciones interpersonales significativas.

El cáncer de cuello uterino afecta intensamente todos los componentes de la respuesta erótica femenina a través de dos factores:

Aquellos vinculados a la enfermedad misma: inapetencia, pérdida de peso, sangrado vaginal profuso, flujos fétidos entre otros, que implican para la mujer una condición de minusvalía ante su pareja sexual.

Los directamente relacionados con los tratamientos: cirugía, quimioterapia y radioterapia.

La cirugía pélvica puede causar efectos psicológicos y fisiológicos, tales como sequedad vaginal, menopausia temprana, sentimientos de pérdida de la feminidad. Algunos estudios han reportado que hasta 25 % de mujeres con estadios tempranos de la enfermedad sufren de disminución de la lubricación y acortamiento del canal vaginal, hasta 5 años después de la histerectomía radical. En cuanto a los tratamientos de radioterapia, el impacto sobre la salud sexual femenina se explica fácilmente por dos efectos secundarios indeseables: la incontinencia urinaria y la disfunción intestinal.

Evidentemente, tales síntomas afectan también a la pareja, empeorando aun más la situación, pues la mujer experimenta una intensa ansiedad anticipatoria ante la perspectiva de la intimidad, y la probable pérdida del interés en el contacto sexual. Esta ansiedad se potencia por los temores de un posible “daño” como resultado del coito.

Otras perturbaciones en el área psicoemocional, relacionados con la quimioterapia y la radioterapia son las sensaciones de intensa fatiga que estas producen, que añaden un componente más a la alteración de la respuesta erótica. Asimismo, la paciente puede experimentar trastornos depresivos, subsecuentes no solo a los tratamientos, sino producto del intenso sufrimiento emocional por la alteración de la imagen corporal y los sentimientos de minusvalía

y baja autoestima resultantes. Según algunos estudios, las pacientes con cáncer cervical sufren de niveles mayores de estrés emocional que aquellas con cáncer de mama o endometrio.

Sin duda, las patologías psicoemocional son numerosas: pérdida de la autoestima, sentimientos de pérdida del atractivo físico, preocupaciones sobre la actitud del compañero sexual. Vale la pena referir un aspecto poco mencionado y que se relaciona en cierta forma con las campañas que se realizan en torno a la prevención. En ellas se nombra VPH y su relación con el cáncer de cuello uterino, y se menciona como factor de riesgo la “promiscuidad” o la existencia de múltiples compañeros sexuales. Muchas mujeres pueden experimentar graves sentimientos de culpa y asumir que la enfermedad es una especie de “castigo divino”, potenciando conductas de culpa y trastornos depresivos en consecuencia.

El componente de la vinculación afectiva, parte crucial de una sexualidad sana, se relaciona directamente con las relaciones con el compañero de vida. No cabe duda de que un sólido lazo afectivo (ternura, comunicación, intereses comunes, hijos, etc.) facilita la superación de los indudables tropiezos en el área sexual resultantes de la enfermedad. En este mismo sentido, la información que se aporte sobre los posibles efectos secundarios de los tratamientos, permitirá una mejor preparación para las circunstancias futuras.

Las intervenciones en el ámbito de la rehabilitación sexual en pacientes con cáncer del cérvix son parte fundamental en la consecución de una buena calidad de vida. La sexualidad es un aspecto esencial en la vida de los seres humanos, y como tal debe ser tratado por quienes trabajan en oncología. Muchas veces las mujeres reportan que son poco informadas sobre el tema, y se establece una especie de “conspiración del silencio”, entre médicos y pacientes. Y el auxilio se encuentra en una oportuna intervención psicoterapéutica, en el

marco de la necesaria óptica interdisciplinaria que requieren los tiempos actuales.

REFERENCIAS

1. Capote N. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. *Rev Venez Oncol.* 2006;18(4):269-281.
2. Vera R. Tratamiento radiante del cáncer de cuello uterino. Plan Nacional. *Acta Venez Oncol.* 1978;11(1,2):51-87.
3. Pecorelli, Sergio. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium". *Int J Gynecol Obstet.* 2009;105:103-104.
4. AAI-Nafussi. Tumors of the uterine cervix that can be under diagnosed or misinterpreted. *Curr Diag Pathol.* 2003;9:56-70.
5. Apgar B, Zoschnick L, Wright TC Jr. The 2001 Bethesda System Terminology. *American Family Physician.* 2003.68(10); 687:1992-1998.
6. Wright TC. Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological Abnormalities. *JAMA.* 2002;287:2120-2129.
7. Wright TC Jr, Massad S, Dunton Ch J, Spitzer M, Wikinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus Guidelines for Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Test. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;(4):346-355.
8. Wright TC Jr, Massad S, Dunton Ch J, Spitzer M, Wikinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus Guidelines for management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma *in situ*. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;(4):340-345.
9. Sankaranarayanan R, Shastri SS, Basu P, Mahe C, Mandal R, Amin G, et al. The Role of low- level magnification in visual inspection with acetic acid for the early detection of cervical neoplasia. *Cancer Detect Prev.* 2004;(28):345-351.
10. Doh AS, Nkele N, Achu P, Essimbi F, Essame O, Nkegoum B. Visual inspection with acetic acid and cytology as screeninig. Methods for cervical lesions in Camerron. *Int J Gynecol Obstet.* 2005;89:167-173.
11. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2 Suppl 1):14-18.
12. Meijer CJLM, Bekhof H, Heideman DAM, Hesselink AT, Snijders PJF. Validation of high-risk HPVtest for primary cervical screening. *J Clin Virol.* 2009;46(Suppl 3):1-4.
13. Cortiñas P, Centeno I, Sanchez-Lander J, Martin J. Reunión de Consenso de Virus de Papiloma Humano 2008. *Gac Méd Caracas.* 2009;117(1):49-69.
14. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2003;91:59-66.
15. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90:186-190.
16. Unger JB, Ivy JJ, Connor P, Charrier A, Ramaswamy MR, Ampil FL, Monsour RP. Detection of recurrent cervical cancer by whole-body FDG PET scan in asymptomatic and symptomatic women. *Gynecol Oncol.* 2004;94:212-216.
17. Grigsby PW, Singh AK, Siegel BA, Dehdashti F, Rader J, Zoberi I. Lymph node control in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:706-712.
18. Esthappan J, Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, Zoberi I, Dehdashti F, et al. Treatment planning guidelines regarding the use of CT/PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:1289-1297.
19. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-249.
20. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. *Obstet Gynecol.* 2002;(35):99:855-857.
21. Piver MS, Rutledge, F, Smith, JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974;44:265-272.
22. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008;9:297-303.
23. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: A prospective randomized study. *Gynecol Oncol.* 2001;(8)1:3-12.

24. Wright JD, Grigsby PW, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, Gao F, et al. Effect of a T0 radical hysterectomy specimen on survival for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107:280-284.
25. Hertel H, Köhler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): Prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90:505-511.
26. Frumovitz, M, Ramirez, PT. Total laparoscopic radical hysterectomy: Surgical technique and instrumentation. *Gynecol Oncol.* 2007;104:13-16.
27. Li G, Yan X, Shang H, Wang G, Chen L, Han Y. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic LND and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105:176-180.
28. Pareja R, Ramirez PT. Robotic radical hysterectomy in the management of gynecologic malignancies. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15:673-676.
29. Magrina JF, Kho RM, Weaver AL, Montero RP, Magtibay PM. Robotic radical hysterectomy: Comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2008;109:86-91.
30. Chen Y, Xu H, Li Y, Wang D, Li J, Yuan J, Liang Z. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: A prospective analysis of 295 patients. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2847-2855.
31. 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. *JSLs.* 2008;12:227-237.
32. Fanning J, Fenton B, Purohi, M. Robotic radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:649.e1-e4.
33. Pellegrino A, Vizza E, Fruscio R, Villa A, Corrado G, Villa M, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with Ib1 stage cervical cancer: Analysis of surgical and oncological outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:98-103.
34. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith D, Lampe B. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1992;70:2121-2128.
35. Benedet JL, Anderson MC. Stage 1A carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol.* 1996;87:1052-1059.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
37. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst 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.
38. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18:1606-1613.
39. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002225.
40. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer.* 1990(1);65(9):1923-1927.
41. Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol.* 1984;23:455-459.
42. Metcalf KS, Johnson N, Calvert S, Peel KR. Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: Is there a sentinel node? *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10:411-416.
43. Tierne JF, Val C, Symond P. Concomitant and neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20:401-405.
44. Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108:1
45. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ, et al. 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.
46. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:169-176.

47. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1990;38:352-357.
48. Van de Putte G, Lie AK, Vach W, Baekelandt M, Kristensen GB. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2005;99:106-112.
49. Grigsby PW. Primary radiotherapy for stage IB or IIA cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1996;21:61-64.
50. Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY, 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.
51. Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison with 5 and 10 years follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;123:535-542.
52. Morley GW, Seski JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126:785-787.
53. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet.* 1997;350:535-540.
54. Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Shiraishi K, Nakamura N, Ohtomo K, et al. Comparison between conventional surgery and radiotherapy for FIGO stage I-II cervical carcinoma: A retrospective Japanese study. *Gynecol Oncol.* 2005;97:834-839.
55. Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, Burke WM, Deutsch I, Wright JD. Primary therapy for early-stage cervical cancer: Radical hysterectomy vs. radiation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:485.e1.
56. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, 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.
57. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144-1153.
58. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, 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.
59. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, 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.
60. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, 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.
61. Eifel PJ, Moughan J, Erickson B, Iarocci T, Grant D, Owen J, et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: A patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:1144-1153.
62. Hughes-Davies L, Silver B, Kapp DS. Parametrial interstitial brachytherapy for advanced or recurrent pelvic malignancy: The Harvard/Stanford experience. *Gynecol Oncol.* 1995;58:24-27.
63. Nag S, Chao C, Erickson B, Fowler J, Gupta N, Martinez A, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:33-48.
64. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:201-211.
65. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, Ghoshal S, Gupta BD. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: A clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28:335-341.
66. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: A randomized trial. *Cancer.* 2002;94:117-124.
67. Polo A. Pulsed dose rate brachytherapy. *Clin Transl Oncol.* 2008;10(6):324-333.
68. Mourtada F, Gifford KA, Berner PA, Horton JL, Price MJ, Lawyer AA, et al. Retrospective dosimetric comparison

- of low-dose-rate and pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy using a tandem and mini-ovoids. *Med Dosim.* 2007;32:181-187.
69. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: Stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:375-378.
 70. Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz K, Hanks G. The Patterns of Care Outcome Study for cancer of the uterine cervix. Results of the Second National Practice Survey. *Cancer.* 1990;66:2451-2454.
 71. Thawani N, Vainshtein JM, Hannan R, et al. Comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with conventional radiotherapy (CRT) for cervical cancer with concurrent cisplatin (abstract). *J Clin Oncol.* 2008;26:307S.
 72. Gómez P. Semiología, evaluación y glosario del dolor en cáncer. En: Gómez P, editor. *Asociación Colombiana para el estudio del dolor. Dolor y Cáncer.* Colombia: Ediciones Guadalupe; 2009.p.1-18.
 73. World Health Organization: Cancer Pain relief and palliative care. Report of WHO expert committee (World Health Organization). Technical report series 3047. Switzerland. 1990.p.1-75.
 74. Shad SH, Hardy J. Oxycodone: A review of the literature. *Eur J Palliative Care.* 2001;8:93-96.
 75. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk R, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew P, et al. Management of opioide side effects in cancer-related and chronic non cancer pain: A systematic review. *The Journal of Pain.* 2003;4(5):231-256.
 76. Florez S, Leon M, Torres M, Reyes F, Camilo J, Rios A. Pharmacological management of neuropathic pain. *Rev Col Anest.* 2010;(37)4:358-374.
 77. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *J Pain.* 2007;132:237-251.
 78. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Waren MA, Watson CPN, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Consensus statement and guidelines for the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage.* 2007;12(1):13-21.
 79. Todd K. Pain assessment instruments for use in treatment of abdominal cramping a pain. *Drugs.* 2007;67(9):1343-1357.
 80. Davis M, Walsh D. Pain syndromes. *J Palliat Care.* 2000;7(6):206-209.
 81. Flores S, León Marta, Rubiano L. Titulación y Rotación de Opioides. Recomendaciones para su Manejo. *Estudio del Dolor. ACED.* Bogotá. Colombia 2009.
 82. I Consenso Venezolano Inducido por Analgésicos: Guía Práctica de Diagnóstico y Tratamiento. AVED. 2008.
 83. Organización Panamericana de la salud. Organización Mundial de la Salud Guía para el tratamiento de las Enfermedades Infecciosas. 2004.
 84. Southwick F, editor. *Enfermedades infecciosas.* México: McGrawHill; 2009.
 85. Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, Chambers H, Saag M. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy.* 2009.
 86. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Vaginal changes sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1383-1389.
 87. De Groot JM, Mah K, Fyles S, Winton S, Greenwood S, dePetrillos AD, et al. The psychosocial impact of cervical cancer among affected women and their partners. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:18-25.