

(30)



GUÍA DE CÁNCER DE CÉRVIX

2011



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

GERENTE

Lic. Arnoldo Adán Aval Zamora

SUBGERENTE DE PRESTACIONES EN SALUD

Dr. Carlos Enrique Martínez Dávila

Agradecimientos:

Hospital Gineco-obstetricia Pamplona

Grupo de Desarrollo de la Guía:

Dr. Erwin Curán

Jefe de Servicio Gineco Oncología
Coordinador

Dra. Ilse Astrid de León

Especialista “B” en Gineco Obstetricia

Dra. Carina Ludwila Monterroso

Especialista “A” en Gineco Obstetricia

Dr. Sergio Edmundo Velásquez

Especialista “A” en Gineco Obstetricia

Revisores:

Dr. Marco Vinicio González

Jefe de Servicio Gineco Obstetricia

Dr. Erix Reyes

Jefe de Servicio Gineco Obstetricia HJJAB

Dr. Luis Fernando García

Especialista “B” Oncología

Consulta Externa de Enfermedades Autonomía

Comisión Elaboradora de Guías de Práctica Clínica

Fundamentadas en Medicina Basada en la Evidencia:

Dra. Tania Joaquín Castillo

Coordinadora

Médico Supervisor

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos Reyes

Médico Supervisor

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Licda. Julia Lucero Gómez

Analista C

Licda. Mónica Selman de Zepeda

Jefa Sección de Asistencia Farmacéutica

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Declaración de Conflicto de Intereses:

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta Guía, tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

PRÓLOGO

La Medicina Basada en Evidencia consiste en la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible **-la evidencia-**, para aplicarla a la práctica clínica.

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación.

Tabla No. 1*
Niveles de Evidencia

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja Calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

* **Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.**

****All or none (Todos o ninguno):** Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el nivel de evidencia; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales.

Tabla No.2
Significado de los Grados de Recomendación

Grado de Recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de Buena Práctica clínica sobre el cual el Grupo de Desarrollo acuerda.

Las **Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.). En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **Nivel de Evidencia** ^{1a} (en números y letras minúsculas, sobre la base de la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto ^A (siempre en letras mayúsculas sobre la base de la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las Guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

La **Guía de Bolsillo** es una parte de la guía, que resume lo más relevante de la entidad con relación a 4 aspectos: 1. La definición de la entidad, 2. Como se hace el diagnóstico, 3. Su terapéutica y 4. Las recomendaciones de buenas prácticas clínicas fundamentales, originadas de la mejor evidencia.

No se pretende con ésta guía describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las Guías de Práctica Clínica Basada en Evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como “**los elementos esenciales de las buenas guías**”, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

El grupo de trabajo ha encontrado, a lo largo del proceso de elaboración, diversas dificultades, tanto desde el punto de vista metodológico como logístico, que no permiten todavía alcanzar todos los

objetivos planteados en este instrumento AGREE. Estas dificultades parecen ser comunes a diferentes grupos de elaboración de Guías de Práctica Clínica en el mundo y afectan principalmente a los aspectos siguientes: participación activa de los pacientes, análisis de coste-efectividad, fase piloto previa a su publicación definitiva, criterios de evaluación y auditoría.

Por falta de información, no es sencillo hacer un análisis de costos.

El Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica intenta ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas, pero no las reemplaza. En una Guía de Práctica Clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí, la importancia del propio juicio clínico.

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado y a los profesionales que trabajan por cuenta propia, un referente en su práctica clínica con el que poder compararse.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

GUÍA DE BOLSILLO	1
1. INTRODUCCIÓN	8
2. OBJETIVOS	10
3. METODOLOGÍA	11
Definición de preguntas.....	11
Estrategias de búsqueda.....	12
Población Diana	12
Usuarios	12
4. CONTENIDO	13
Definición.....	13
Epidemiología	13
Factores de Riesgo.....	13
El Virus del Papiloma Humano (VPH).....	14
Diagnóstico	17
Citología cervical	17
Colposcopia	19

Clasificación del Cáncer Cervical	19
Síntomas de Cáncer Cervicouterino	21
Estudios por Imágenes.....	22
Estadificación del Cáncer Cérvico Uterino	22
Tratamiento del Cáncer Cervical	25
Tratamiento Quirúrgico.....	25
Radioterapia.....	27
Quimioterapia.....	27
Vigilancia	28
5. GLOSARIO DE ABREVIATURAS	30
6. FLUJOGRAMA DE MANEJO	31
7. BIBLIOGRAFÍA.....	32

GUÍA DE BOLSILLO

Cáncer Cérvix

Definición

2a

El cáncer Cérvico uterino es una alteración que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución que se suceden en etapas tempranas de las lesiones neoplásicas del cérvix uterino, estas evolucionan a cáncer in situ (circunscrito a la superficie epitelial) y/o cáncer invasivo en que el compromiso traspasa la membrana basal.

Epidemiología:

El promedio de edad para el cáncer cervical es de 51.4 años, con un grupo similar de pacientes entre los grupos de 30 a 39 años y de 60 a 69 años. Hay una tendencia a presentar estadios más avanzados de la enfermedad a medida que aumenta la edad, lo que hace suponer que las pacientes de más edad no se han sometido a revisiones rutinarias como las mujeres jóvenes.

Factores de riesgo:

2a

- **Multiparidad:** múltiples partos por vía vaginal, se considera de riesgo cuando han sido cinco o más partos.
- **Parejas Sexuales:** se considera de riesgo cuatro ó más compañeros sexuales, el riesgo se incrementa, si un compañero tiene múltiples parejas ó haya tenido alguna pareja sexual con alguna persona que a su vez hubiese practicado relaciones sexuales con otra mujer que ha padecido de cáncer cervical.
- **Inicio de Vida Sexual:** se menciona que es factor de riesgo cuando se tiene vida sexual tempranamente, antes de los 18 años.
- **Procesos Infecciosos:** Especialmente asociados a infecciones por virus del papiloma humano (VPH) así como infecciones por Herpes tipo II y otras enfermedades

transmitidas sexualmente como *Trichomona Vaginal*, *Chlamydia Trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

- **Tabaquismo:** Nicotina, Cotinina, hidrocarburos y alquitrán, influyen en la inmunidad epitelial y reduce las células de Langerhans que poseen antígenos en el epitelio cervical.
- **Inmunosupresión:** exógena y endógena, pacientes con padecimientos renales, que usan inmunosupresores, pacientes con VIH, enfermedades vasculares del colágeno tipo Hodgkin y ciertos tipos de HLA (Antígeno Leucocitario Humano).
- **Baja Condición Socio-económica.**

El Virus del Papiloma Humano (VPH):

2a

El VPH 16 es el tipo detectado con mayor frecuencia en NIC de alto grado y cáncer invasor, el VPH 18 es el segundo más frecuente (25%) en cáncer invasivo, pero es poco frecuente (5%) en lesiones pre-invasivas especialmente de evolución rápida.

Vacuna contra el VPH:

En cuanto a la vacuna anti VPH, quedan aún muchas incertidumbres, pero sobresalen aquellas relacionadas a la efectividad y los posibles efectos adversos de la vacuna a largo plazo, pues los estudios actuales no se han prolongado más allá de 5 años y no se dispondrá de información sobre los efectos beneficiosos o adversos hasta que concluyan los análisis de los estudios a largo plazo. Se desconoce aún con certeza si se necesitan dosis de refuerzo.

La administración de la vacuna es de tres dosis, a los 0, 2 y 6 meses.

C

Análisis del ADN del VPH:

Grandes estudios sobre la prueba de ADN del VPH proporcionan evidencia convincente en el apoyo del uso complementario de análisis de ADN del VPH, en controles rutinarios para mujeres mayores de 30 años el cual permite

detectar a pacientes con NIC III, neoplasia glandular de alto grado y cáncer invasivo.

Se recomienda que mujeres menores de 35 años con análisis de ADN del VPH positivo deban de referirse a colposcopias, si la citología es anormal o persiste VPH después de 1 año. ✓

Diagnóstico:

Citología cervical:

1a La citología cervical (Tinción de Papanicolaou) es la prueba de detección del cáncer cervical más utilizada, por varias razones; accesibilidad, costo y precisión, con tasas falso negativas entre el 15 y 30% para lesiones de alto grado, hasta 50% de falsos negativos para cáncer cervical, en alguna series se menciona como causantes el efecto enmascarado de la sangre, los exudados y desechos necróticos. De tal manera que para evitar estas alteraciones, al momento de tomar la muestra citológica se recomienda:

No tener relaciones sexuales al menos 48 horas antes, no duchas vaginales de cualquier tipo, no uso de medicamentos o tampones intravaginales, así como no estar dentro del periodo menstrual 48 horas previo a la realización del examen. ✓

Técnica para la Toma de Citología Cervical (Papanicolaou):

A) Para obtener una muestra adecuada para estudio citológico es preferible obtenerla del canal endocervical a través de la espátula de Ayre o citocepillo (“cito brush”) con la intención de lograr el menor porcentaje de falsos negativos, haciéndola rotar 360° mediante raspado. Debe también tomarse muestra del fondo de saco vaginal posterior. ✓

B) El transporte de la muestra debe hacerse en un frasco con alcohol etílico al 90% o bien fijarla inmediatamente con aerosol comercial después de colocar la muestra en la laminilla de transporte.

C) Identificar claramente la muestra, colocar a la paciente en posición ginecológica, introducir el espéculo en sentido longitudinal a la vulva rotándolo luego 90° de manera cuidadosa para no lesionar el cuello uterino y lograr una visualización completa del mismo, no se debe usar lubricantes.

Colposcopia:

2a

Es la evaluación del epitelio del cuello uterino, tracto genital inferior y área ano-genital, utilizando lentes de aumento e iluminación tras la aplicación de soluciones específicas (ácido acético, lugol y otras) para detectar alteraciones indicadoras de procesos preneoplásicos ó confirmar las anomalías citológicas asociadas a cáncer cervical.

Indicaciones para efectuar colposcopia:

2a

- a.- Citología anormal.
- b.- Alteraciones clínicas sospechosas en el cérvix.
- c.- Cambios inflamatorios persistentes.
- d.- Hemorragia o manchado post coital.
- e.- Pareja con antecedente de neoplasia del aparato reproductor o Condiloma acuminado.

Consideraciones especiales en relación a la colposcopia:

Se recomienda la evaluación **colposcópica fuera del periodo menstrual**, tratar medicamente los procesos inflamatorios o infecciones agudas antes de la evaluación colposcópica.

A

La colposcopia durante el embarazo no está contraindicada pero se limitan los procedimientos diagnósticos evitando de esta manera la biopsia o legrado endocervical.

A

Evitar la actividad sexual y tratamientos locales 24 horas antes del procedimiento colposcópico, así mismo se recomienda un examen bimanual pélvico y rectal generalmente al terminar la colposcopia para excluir enfermedad ginecológica.

A

Síntomas de Cáncer Cervicouterino:

- 2a
- Sangrado vaginal anormal.
 - Sangrado postcoital.
 - Hemorragia post menopáusica.
 - Dolor pélvico.
 - Flujo vaginal anormal ó fétido.

2a Estadificación:

Por medio de la evaluación clínica-médica:

Estudios por Imágenes:

2a • Tomografía Axial Computarizada TAC:

Su uso es limitado, debido a que no permite distinguir entre enfermedad tumoral y tejidos sanos

• Resonancia Magnética Nuclear RMN:

Permite determinar con mayor precisión el diámetro tumoral y la infiltración parametrial, especialmente en tumores voluminosos, se puede utilizar durante el embarazo, pero su costo lo hace poco accesible

• Tomografía por emisión de positrones PET-CT:

Tiene la capacidad de evaluar la extensión ganglionar no dilatada

• Estadificación quirúrgica:

Orientada a evaluar los ganglios pélvicos y para-aórticos, sin demostrar beneficios para la paciente.

Estadificación del Cáncer Cérvico Uterino (Figo 2008):

2a **Estadio I:** Carcinoma estrictamente confinado al cuello uterino.

Estadio II: Tumor que se extiende más allá del cuello uterino pero no a la pared pélvica ni el tercio inferior de vagina.

Estadio III: Tumor que se extiende a la pared pélvica. En el examen rectal no hay espacio libre entre el tumor y la pared pélvica, o el tumor afecta el tercio inferior de la vagina, o los casos con hidronefrosis o exclusión renal.

Estadio IV: El tumor se extiende más allá de la pelvis verdadera o con biopsia que documente la invasión de la mucosa vesical o rectal.

Tratamiento del Cáncer Cervical:

Toda paciente con diagnóstico confirmado mediante histología a través de una biopsia, por medio de la evaluación clínica o de una evaluación colposcópica, deberá ser referida al servicio de Gineco-Oncología para definir su tratamiento de acuerdo al estadio que corresponda, y el criterio de los especialistas, así como para su seguimiento y vigilancia.

✓

El tratamiento del cáncer cervical comprende tres métodos terapéuticos:

- Tratamiento quirúrgico
- Radioterapia y/o
- Quimioterapia.

Vigilancia:

Primeros dos años:

- Examen físico cada tres meses.
- Toma de muestra para Papanicolaou cada tres meses.
- Biometría Hemática, química sanguínea y orina completa cada 6 meses.
- Radiografía de tórax y pielograma intravenoso cada año (si se considera necesario).
- Tomografía según el caso o PET-CT si se considera necesario.
- Biopsia sí Papanicolaou es anormal o si hay sospecha clínica de actividad tumoral.

A

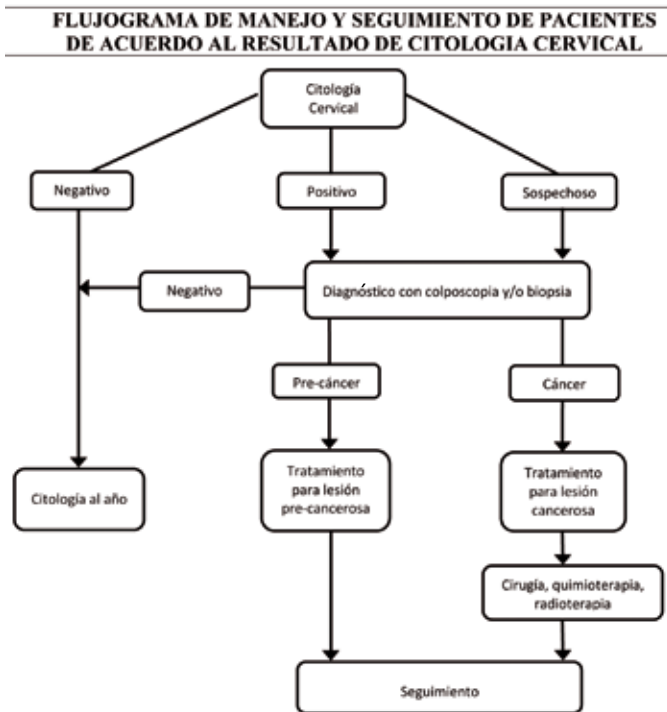
Control en los siguientes tres años:

- Toma de muestra para Papanicolaou cada seis meses.
- Biometría Hemática, química sanguínea y orina simple cada seis meses.
- Examen físico cada seis meses.
- Radiografía de tórax y pielograma excretor cada año (si se considera necesario).
- Tomografía según el caso o PET-CT si se considera necesario

Control después de cinco años:

- Examen físico cada año.
- Toma de muestra para Papanicolaou cada año.
- Biopsia sí Papanicolaou es anormal o si hay sospecha clínica de actividad tumoral.

Flujograma de Manejo y Seguimiento de Acuerdo al Resultado de Citología Cervical



1. INTRODUCCIÓN:

Cáncer Cervical (Cáncer Cérvico Uterino):

Es el tercer cáncer más frecuente en mujeres, (luego del cáncer de mama y colorectal), en países desarrollados y el más común de los que afectan a las mujeres en muchos países en vías de desarrollo. En Guatemala, según GLOBOCAN 2008 el cáncer más frecuente en mujeres fue el cáncer de cérvix, con una tasa de incidencia de 30.5 por 100,000 habitantes.

Las estimaciones globales anuales para cada año es probable que se subestimen tanto la incidencia como la tasa de mortalidad especialmente en países en desarrollo debido a una inadecuada recopilación e información de datos por parte de los centros de salud pública.

En los últimos años la biología molecular ha permitido establecer una relación causal entre la infección persistente por genotipo de virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y el cáncer de genitales (femenino y masculino) especialmente Cáncer Cérvico Uterino.

Generalmente el Cáncer Cérvico Uterino progresa lentamente de una neoplasia intraepitelial cervical, excepto cuando existen factores que permiten que se desarrolle más rápidamente, lo que nos

obliga a realizar exámenes de detección a mujeres asintomáticas a través de pruebas que sean útiles para detectar lesiones pre invasivas.

Entre las estrategias implementadas a nivel mundial para la prevención y el diagnóstico temprano en la población en riesgo que disminuye los índices de mortalidad por esta neoplasia se encuentra principalmente el examen citológico cervical.

Sin embargo, las diferencias en la atención médica de este problema y sus consecuencias e impactos en la salud, reflejados en las estadísticas de años de vida perdidos por muerte prematura y pérdida en la calidad de vida por discapacidad, justifica llevar a cabo acciones específicas y sistematizadas para el diagnóstico temprano y la referencia oportuna, contribuyendo a mejorar la vida de las pacientes derechohabientes quienes padecen esta patología.

2. OBJETIVOS

General:

Establecer un referente para orientar y estandarizar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la evidencia disponible en el manejo de las pacientes con Cáncer Cérvico Uterino.

Específicos:

1. Identificar los factores de riesgo para padecer Cáncer Cérvico Uterino.
2. Realizar acciones específicas, de detección oportuna de Cáncer Cérvico Uterino.
3. Generar recomendaciones acerca del manejo óptimo de las pacientes con Cáncer Cérvico Uterino.
4. Determinar las diferentes opciones de tratamiento disponibles en nuestro medio para el abordaje de esta patología.
5. Establecer la referencia oportuna de las pacientes con sospecha o diagnóstico de lesión precancerosas y/o Cáncer Cérvico Uterino.

3. METODOLOGÍA

Definición de preguntas:

1. ¿Cuáles son las medidas preventivas en las pacientes con riesgo para cáncer Cérvico uterino?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo para Cáncer Cérvico Uterino?
3. ¿Cuál es el método de tamizaje para la detección temprana de lesiones precancerosas y/o Cáncer Cérvico Uterino?
4. ¿En qué condiciones y cuando se debe tomar la citología cervical?
5. ¿Cuáles son los signos y síntomas del Cáncer Cérvico Uterino?
6. ¿Cuáles son los criterios para referir a una paciente que debe recibir atención especializada?
7. ¿Cuáles son las acciones específicas de educación en salud, en relación al Cáncer Cérvico Uterino?

Estrategias de búsqueda

Se formularon preguntas clínicas concretas, a partir de las preguntas se realizó la búsqueda de información que incluyó la revisión sistemática de documentos y estudios publicados en internet. Las páginas que fueron consultadas fueron:

www.pubmed.com,
www.bjm.com,
www.cochrane.org,
www.clinicalevidence.com.

Libros de texto para conceptualizar definiciones, así como clasificaciones recientes y guías internacionales actualizadas de manejo y tratamiento.

Población Diana

Pacientes derechohabientes, con lesiones precancerosas y/o diagnóstico de Cáncer Cérvico Uterino.

Usuarios

Personal Técnico en Salud, Médicos generales, Médicos Residentes, Médicos especialistas de Gineco-Obstetricia y otras disciplinas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4. CONTENIDO

Definición

2a El Cáncer Cérvico Uterino es una alteración que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución que se suceden en etapas tempranas de las lesiones neoplásicas del cérvix uterino, estas evolucionan a cáncer in situ (circunscrito a la superficie epitelial) y/o cáncer invasivo en que el compromiso traspasa la membrana basal.

La presente Guía se enfoca únicamente en relación a los conceptos básicos acerca del manejo del Cáncer de Cérvix ya establecido, por lo que no se hace énfasis en cuanto a las lesiones pre-cancerosas.

Epidemiología

2a El promedio de edad para el cáncer cervical es de 51.4 años, con un grupo similar de pacientes entre los grupos de 30 a 39 años y de 60 a 69 años. Hay una tendencia a presentar estadios más avanzados de la enfermedad a medida que aumenta la edad, lo que hace suponer que las pacientes de más edad no se han sometido a revisiones rutinarias como las mujeres jóvenes. La tasa bruta de incidencia de Cáncer Cérvico Uterino en algunos países en vías de desarrollo es de hasta 100 casos por cada 100,000 mujeres, en comparación con la tasa de aproximadamente 4.10 mujeres por cada 100,000 en países desarrollados.

Factores de Riesgo

- 2a • **Multiparidad:** múltiples partos por vía vaginal, se considera de riesgo cuando han sido cinco o más partos.
- **Parejas Sexuales:** se considera de riesgo cuatro ó más compañeros sexuales, el riesgo se incrementa, si un compañero tiene múltiples parejas ó haya tenido alguna

pareja sexual con alguna persona que a su vez hubiese practicado relaciones sexuales con otra mujer que ha padecido de cáncer cervical.

- **Inicio de Vida Sexual:** se menciona que es factor de riesgo cuando se tiene vida sexual tempranamente, antes de los 18 años.
- **Procesos Infecciosos:** Especialmente asociados a infecciones por virus del papiloma humano (VPH) así como infecciones por Herpes tipo II y otras enfermedades transmitidas sexualmente como *Trichomona Vaginal*, *Chlamydia Trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.
- **Tabaquismo:** Nicotina, Cotinina, hidrocarburos y alquitrán, influyen en la inmunidad epitelial y reduce las células de Langerhans que poseen antígenos en el epitelio cervical.
- **Inmunosupresión:** exógena y endógena, pacientes con padecimientos renales, que usan inmunosupresores, pacientes con VIH, enfermedades vasculares del colágeno tipo Hodgkin y ciertos tipos de HLA (Antígeno Leucocitario Humano).
- **Baja Condición Socio-económica.**

El Virus del Papiloma Humano (VPH):

1a Comprende un grupo de virus relacionados evolutivamente, con características biológicas similares, pero con diferencias significativas en cuanto a especificidad de especie, localización predilecta y potencial oncógeno. Se dividen en árboles filogenéticos basados en la secuencia de ADN y homología proteica que ayudan a comprender la clasificación y comportamiento de virus.

Se reconocen cuatro grupos principales, 2 que infectan la piel de los genitales, contraídos normalmente por vía sexual y 2 que infectan la piel no genital contraído a través de diversos contactos.

Hay más de 30 tipos de VPH genital, pueden estar presentes en las mucosas del aparato reproductor y también en el epitelio queratinizado de la vulva, perineo, pene y región ano-rectal, ocasionalmente en las mucosas de orofaringe, conjuntivas y región subyugular.

En el 2005 la “International Agency for Research on Cancer” (IARC) evaluó la carcinogenicidad del VPH de alto riesgo que incluye 13 tipos: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66.

El VPH 16 es el tipo detectado con mayor frecuencia en NIC de alto grado y cáncer invasor, el VPH 18 es el segundo más frecuente (25%) en cáncer invasivo, pero es poco frecuente (5%) en lesiones pre-invasivas especialmente de evolución rápida.

Las alteraciones citológicas y las infecciones provocadas por VPH pueden ser transitorias, mediadas por la inmunidad celular así como por el tipo de virus cuya influencia en los cambios tisulares pueden ser desde algunos meses hasta varios años.

Vacuna Contra el VPH:

2a Las vacunas contra el **Virus del Papiloma Humano (VPH)** se han desarrollado conteniendo las principales proteínas de la capsida (L1) que se unen entre sí formando partículas similares al virus; estas partículas NO contienen capacidad genética y por lo tanto carecen de la capacidad para infectar al ser humano. **Existen dos presentaciones la bivalente contra los tipos 16 y 18; y la tetravalente, contra los tipos 16, 18, 9, 11 responsables estos últimos dos del condiloma acuminado.**

En cuanto a la vacuna anti vph, quedan aún muchas incertidumbres, pero sobresalen aquellas relacionadas a la efectividad y los posibles efectos adversos de la vacuna a largo plazo, pues los estudios actuales no se han prolongado mas allá de 5 años y no se dispondrá de información sobre los efectos beneficiosos o adversos hasta que concluyan

los análisis de los estudios a largo plazo. Se desconoce aún con certeza si se necesitan dosis de refuerzo. Los genotipos del VPH varían en las diferentes partes del mundo, lo cual en Guatemala aún no se ha estudiado ampliamente; los resultados con las vacunas estudiadas podrían variar al ser aplicadas en nuestro medio.

Algunas limitaciones conocidas acerca de la vacuna contra el VPH:

- a) Es ineficaz en mujeres previamente infectadas por el VPH 16 y 18
- b) La vacuna es incompleta por faltarle eficacia contra otros tipos de VPH.
- c) Es posible la potenciación de otros tipos de VPH por desplazamiento del nicho ecológico.
- d) Posible indiferencia de la población por considerarse fuera de riesgo al haber sido vacunada.
- e) No permite prescindir del tamizaje.
- f) Problemas de aceptabilidad por tratarse de una infección de transmisión sexual.
- g) Desconocimiento de los efectos poblacionales de una vacunación masiva.

La administración de la vacuna es de tres dosis, a los 0, 2 y 6 meses. C

Análisis del ADN del VPH:

- 2a Grandes estudios sobre la prueba de ADN del VPH proporcionan evidencia convincente en el apoyo del uso complementario de análisis de ADN del VPH, en controles rutinarios para mujeres mayores de 30 años el cual permite detectar a pacientes con NIC III, neoplasia glandular de alto grado y cáncer invasivo. Aunque la alta sensibilidad y el elevado valor predictivo negativo, su uso como instrumento de detección primario se obstaculiza por su baja especificidad y el riesgo de sobre-tratamiento de las mujeres con ADN de

VPH positivo. El análisis de ADN identifica infecciones de VPH transitorias no asociadas a NIC de alto grado especialmente en mujeres jóvenes, esto contribuye a la baja especificidad, sin embargo mujeres positivas de ADN del VPH con citología normal o no, presentan evidencia clínica de la enfermedad, relacionada con el VPH, corren mayor riesgo de desarrollar neoplasia cervical.

Se recomienda que mujeres menores de 35 años con análisis de ADN del VPH positivo deban de referirse a colposcopias, si la citología es anormal o persiste VPH después de 1 año. ✓

A partir de los datos disponibles en la actualidad se pueden concluir que la combinación del análisis del ADN del VPH con la citología aumenta significativamente la sensibilidad para la detección.

El análisis del VPH podría desempeñar un papel en las pruebas primarias para la detección del cáncer cervical en los países en vías en desarrollo.

Diagnóstico

Citología cervical:

1a La citología cervical (Tinción de Papanicolaou) es la prueba de detección del cáncer cervical más utilizada, por varias razones: accesibilidad, costo y precisión, con tasas falso negativas entre el 15 y 30% para lesiones de alto grado, hasta 50% de falsos negativos para cáncer cervical, en alguna series se menciona como causantes el efecto enmascarado de la sangre, los exudados y desechos necróticos. De tal manera que para evitar estas alteraciones, al momento de tomar la muestra citológica, se recomienda:

No tener relaciones sexuales al menos 48 horas antes, no duchas vaginales de cualquier tipo, no uso de medicamentos o tampones intravaginales, así como no estar dentro del periodo menstrual 48 horas previo a la realización del examen. ✓

El resultado citológico falso negativo, se produce cuando el informe del frotis no detecta la presencia de ningún grado de neoplasia cervical cuando en realidad si existen cambios neoplásicos.

Los principales factores de contribuyen a tasas de falsos negativos son:

- a) Errores en la toma de la muestra
- b) Errores de laboratorio
- c) Deficiencias en la calidad del laboratorio que procesa y evalúa la muestra.

Los mejores resultados se obtienen mediante el uso de la espátula de Ayre o los citocepillos (“cito brush”) que toman muestras del endo y exocervix.

Técnica para la toma de citología cervical (Papanicolaou):

- A)** Para obtener una muestra adecuada para estudio citológico es preferible obtenerla del canal endocervical a través de la espátula de Ayre o citocepillo (“cito brush”) con la intención de lograr el menor porcentaje de falsos negativos, haciéndola rotar 360° mediante raspado. Debe también tomarse muestra del fondo de saco vaginal posterior.
- B)** El transporte de la muestra debe hacerse en un frasco con alcohol etílico al 90% o bien fijarla inmediatamente con aerosol comercial después de colocar la muestra en la laminilla de transporte.
- C)** Identificar claramente la muestra, colocar a la paciente en posición ginecológica, introducir el espéculo en sentido longitudinal a la vulva rotándolo luego 90° de manera cuidadosa para no lesionar el cuello uterino y lograr una visualización completa del mismo, no se debe usar lubricantes.

A

Colposcopia:

2a

Es la evaluación del epitelio del cuello uterino, tracto genital inferior y área ano-genital, utilizando lentes de aumento e iluminación tras la aplicación de soluciones específicas (ácido acético, lugol y otras) para detectar alteraciones indicadoras de procesos preneoplásicos ó confirmar las anomalías citológicas asociadas a cáncer cervical.

Indicaciones para efectuar Colposcopia:

A

- a.- Citología anormal.
- b.- Alteraciones clínicas sospechosas en el cérvix.
- c.- Cambios inflamatorios persistentes.
- d.- Hemorragia o manchado post coital.
- e.- Pareja con antecedente de neoplasia del aparato reproductor o Condiloma acuminado.

Consideraciones especiales en relación a la colposcopia:

Se recomienda la evaluación colposcópica fuera del periodo menstrual, tratar medicamente los procesos inflamatorios o infecciones agudas antes de la evaluación colposcópica.

La colposcopia durante el embarazo no está contraindicada pero se limitan los procedimientos diagnósticos evitando de esta manera la biopsia o legrado endocervical.

Evitar la actividad sexual y tratamientos locales 24 horas antes del procedimiento colposcópico, así mismo se recomienda un examen bimanual pélvico y rectal generalmente al terminar la colposcopia para excluir enfermedad ginecológica.

Clasificación del Cáncer Cervical

Sistema Bethesda 2001:

En 1988 en el Instituto Nacional de Cáncer de USA, en

Bethesda, en la cual se sometió a evaluación la terminología de la clasificación citológica con dos objetivos básicos:

1. Especificar la calidad de la muestra y
2. Constituir un sistema para informar o interpretar los datos citológicos en el contexto de los hallazgos clínicos.

Otras evaluaciones en 1991 y 2001, permitieron mediante el uso de nuevas tecnologías para la detección del cáncer cervical, modificar y actualizar el sistema Bethesda.

Criterios de la Nueva Clasificación Bethesda (1991, 2001):

Tipo de prueba considerada en la clasificación:

- a) Convencional
- b) Base líquida

Adecuación de la prueba para ser incluida en la clasificación:

- a) Satisfactoria para la evaluación
- b) No satisfactoria

Clasificación general de acuerdo a la clasificación:

- a) Negativo para lesión intraepitelial
- b) Anomalías de Células epiteliales
- c) Células endometriales

Interpretación o resultados para ser clasificados:

- a) Negativo para lesión intraepitelial
- b) Otros hallazgos no neoplásicos

Epitelio Escamoso:

- a) Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)
- b) Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
- c) Carcinoma de células escamosas

Epitelio Glandular:

- a) Células endocervicales, endometriales o glándulas atípicas
- b) Adenocarcinoma Endometrial in situ
- c) Adenocarcinoma

Otros:

- a) Células endometriales en mujeres mayores de 40 años
- b) Otros tumores

Directrices de Consenso 2006 de la ASCCP:

En 2001 se redactaron las directrices del consenso de la “American Society for Colposcopy and Cervical Pathology” (ASCCP) para contribuir al tratamiento de las mujeres con anomalías citológicas y en el tratamiento de los precursores del cáncer cervical en respuesta al sistema Bethesda 2001.

Cáncer Cervical Invasivo

El diagnóstico puede ser difícil debido a tres factores:

- a.- Frecuentemente asintomático en estadios tempranos.
- b.- Tumor de localización endocervical que dificulta su detección temprana.
- c.- Citología cervical con falsos negativos, aún en controles regulares

Síntomas de Cáncer Cervicouterino:

2a

- Sangrado vaginal anormal.
- Sangrado postcoital.
- Hemorragia post menopáusica.
- Dolor pélvico.
- Flujo vaginal anormal ó fétido.

2a Estadificación:

Por medio de la evaluación clínica-médica:

Estudios por Imágenes:

2a • Tomografía Axial Computarizada TAC:

Su uso es limitado, debido a que no permite distinguir entre enfermedad tumoral y tejidos sanos.

2a • Resonancia Magnética Nuclear RMN:

Permite determinar con mayor precisión el diámetro tumoral y la infiltración parametrial, especialmente en tumores voluminosos, se puede utilizar durante el embarazo, pero su costo lo hace poco accesible

2b • Tomografía por emisión de positrones PET-CT:

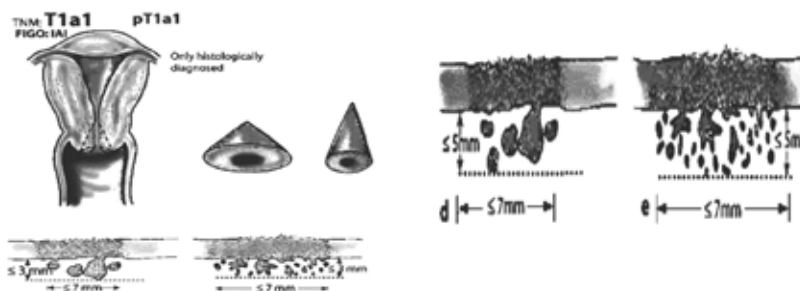
Tiene la capacidad de evaluar la extensión ganglionar no dilatada

2a • Estadificación quirúrgica:

Orientada a evaluar los ganglios pélvicos y para-aórticos, sin demostrar beneficios para la paciente.

Estadificación del Cáncer Cérvico Uterino (Figo 2008):

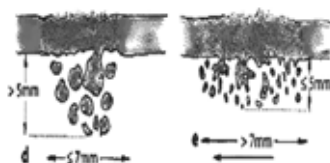
Estadio I:	Carcinoma estrictamente confinado al cuello uterino.
 Ia:	Carcinoma preclínico del cuello uterino, su diagnóstico es microscópico.
 Ia1:	Invasión al estroma no mayor de 3mm y con una extensión no mayor de 7mm.
 Ia2:	Invasión al estroma de 3 a 5mm y una extensión no mayor de 7mm



Ib: Lesión mayor de 5mm de invasión y de 7mm de extensión.

Ib1: Lesión mayor de 5mm de invasión y de 7mm de extensión y no más de 4 centímetros

Ib2: Lesión mayor de 4cms.



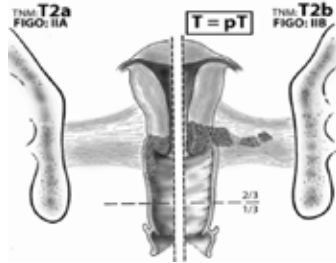
Estadio II: Tumor que se extiende más allá del cuello uterino pero no a la pared pélvica ni el tercio inferior de vagina

Ila: Lesión que infiltra el tercio superior de vagina, sin invasión parametrial.

Ila1: Lesión clínicamente visible menor o igual de 4 cms.

Ila2: Lesión clínicamente visible mayor de 4 cms.

Ilb: Lesión que afecta el parametrio parcialmente, pero no la pared pélvica.

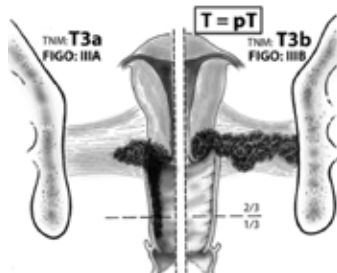


Estadio III:

Tumor que se extiende a la pared pélvica. En el examen rectal no hay espacio libre entre el tumor y la pared pélvica, o el tumor afecta el tercio inferior de la vagina, o los casos con hidronefrosis o exclusión renal.

IIIa: Infiltra el tercio inferior de vagina sin extenderse a la pared pélvica.

IIIb: Infiltra el parametrio hasta la pared pélvica, hidronefrosis o/y riñón afuncional.



Estadio IV:

El tumor se extiende más allá de la pelvis verdadera o con biopsia que documente la invasión de la mucosa vesical o rectal.

IVA: Infiltra órganos adyacentes, recto o vejiga (confirmado por biopsia).



IVb: Enfermedad a órganos distantes.

Tratamiento del Cáncer Cervical

Toda paciente con diagnóstico confirmado mediante histología a través de una biopsia, por medio de la evaluación clínica o de una evaluación colposcópica, deberá ser referida al servicio de Gineco Oncología para definir su tratamiento de acuerdo al estadio que corresponda y al criterio de los especialistas, así como para su seguimiento y vigilancia

✓

1a El tratamiento del cáncer cervical comprende tres métodos terapéuticos:

- Tratamiento quirúrgico
- Radioterapia y/o
- Quimioterapia

Tratamiento Quirúrgico

Etapa I a1:

Diversos estudios concuerdan que el riesgo de afección ganglionar es de 0.1-0.8 % y el riesgo de recurrencia es de 0.4%. El tratamiento quirúrgico en esta fase comprende la **conización cervical** si se desea conservar la fertilidad de la paciente, o se efectuará **histerectomía extrafacial**. Con ambas técnicas, considerar los bordes quirúrgicos.

A

1a

Etapa de I a2:

Se tiene poca información acerca de esta etapa clínica, sin embargo puede afirmarse que la afección ganglionar se encuentra entre el 2.6 al 13.8% y 2.2 al 2.9 de recurrencia.

El tratamiento recomendado es la **histerectomía abdominal radical más linfadenectomía pélvica bilateral**, sin embargo muchas pacientes en esta etapa clínica son jóvenes y desean conservar la fertilidad por lo que se recomienda la **cervicectomía y linfadenectomía pélvica laparoscópica**, normalmente con la utilización de cerclaje cervical. La **traquelectomía abdominal radical**, no ha logrado una gran aceptación a pesar de tener resultado satisfactorios en fertilidad.

A

Etapa I b1:

En esta etapa clínica se efectuará **Histerectomía Radical y Linfadenectomía pélvica bilateral**, que se considera con los mejores resultados, aunque se tiene la misma tasa de curación con Radioterapia primaria. A

La edad NO es contraindicación para la cirugía radical, ya que independiente de la edad se observa la misma tasa de riesgos.

Tipos de Histerectomía:

1a

- **Histerectomía Extrafacial (tipo I):** Histerectomía simple adecuada para la etapa I a1
- **Histerectomía Radical Modificada (tipo II):** Histerectomía descrita por Ernest Wertheim. La arteria uterina se liga en el cruce con el uréter así como la sección de la mitad de los ligamentos cardinales y útero sacros, ideal para la etapa I a2.
- **Histerectomía Radical (tipo III):** Descrita inicialmente por Meigs en 1944. La arteria uterina se liga en su origen a partir de la arteria vesical superior o iliaca interna, lo que permite reseca en toda la extensión el ligamento cardinal.
- **Histerectomía Radical Extendida (tipo IV):** se caracteriza por tres aspectos:
 - 1.- El uréter se disecciona desde el ligamento vesico-uterino.
 - 2.- Se sacrifica la arteria vesical superior y
 - 3.- Se extirpan $\frac{3}{4}$ de vagina
- **Evisceración Parcial (tipo V):** Eliminación de una recurrencia central, que afecta tercio distal de uréter o vejiga.

Radioterapia:

1b • Radioterapia primaria:

Hay una fuerte correlación entre tamaño del tumor y respuesta al tratamiento en la paciente con cáncer cervical, en etapa I b1 Informaron tasas de supervivencia a 10 años sin enfermedad del 90% para tumores I b de menos de 2 cms. Del 76% en los de 2-4 cms. Del 61% para tumores de 4.1 a 5 cms. Y de 47% en los mayores de 5 cms. A pesar de estos resultados No se recomienda Radioterapia como tratamiento único.

• Radioterapia e Histerectomía Extrafacial:

Varios estudios concluyen que no existió beneficio clínicamente importante con el uso de la histerectomía extrafacial a pacientes que se les realizo histerectomía extrafacial, luego de 3 a 6 meses de la radioterapia.

Quimioterapia:

1a • Quimioterapia Neoadyuvante:

Los resultados generales mostraron un beneficio significativo para el grupo de quimioterapia neoadyuvante y cirugía en casos I a y I b1 con una reducción del riesgo de muerte del 36% y una mejoría absoluta del 15 % en la supervivencia de 5 años y se rebeló en un meta-análisis resultados favorables si el ciclo de quimioterapia era mayor de 14 días y si la intensidad de la dosis de Cisplatino en al menos de 25 mgs/m² semanales.

• Quimioterapia y Radioterapia:

1b A partir de publicaciones de los ensayos clínicos de la declaración clínica del NCI 1999 se ha producido un cambio significativo en el tratamiento del cáncer cervical, en USA con un aumento en la sobrevida de las pacientes que reciben quimiorradiación concomitante del 20% al 72%.

Todavía no se ha establecido el régimen óptimo para la quimioterapia, pero se recomienda Cisplatino como droga única a 40mgs/m², administrado semanalmente durante el tiempo que recibe la radioterapia externa. **A**

Tratamiento en enfermedad recurrente y/o metastásica:

En las pacientes con enfermedad recurrente a nivel intra pélvico se puede considerar la evisceración parcial siempre cuando esta sea factible. De lo contrario como en enfermedad metastásica el tratamiento de elección es quimioterapia sistémica con esquemas basados en Platinos. **B**

Vigilancia

Primeros dos años:

- Examen físico cada tres meses. **A**
- Toma de muestra para Papanicolaou cada tres meses.
- Biometría Hemática, química sanguínea y orina completa cada 6 meses.
- Radiografía de tórax y pielograma intravenoso cada año (si se amerita).
- Tomografía según el caso ó PET-CT si se considera necesario.
- Biopsia sí Papanicolaou es anormal o si hay sospecha clínica de actividad tumoral.

Control en los siguientes tres años:

- Toma de muestra para Papanicolaou cada seis meses. **A**
- Biometría Hemática, química sanguínea y orina simple cada seis meses.

- Examen físico cada seis meses.
- Radiografía de tórax y pielograma excretor cada año.(Si se amerita)
- Tomografía según el caso ó PET-CT si se considera necesario

Control después de cinco años:

A

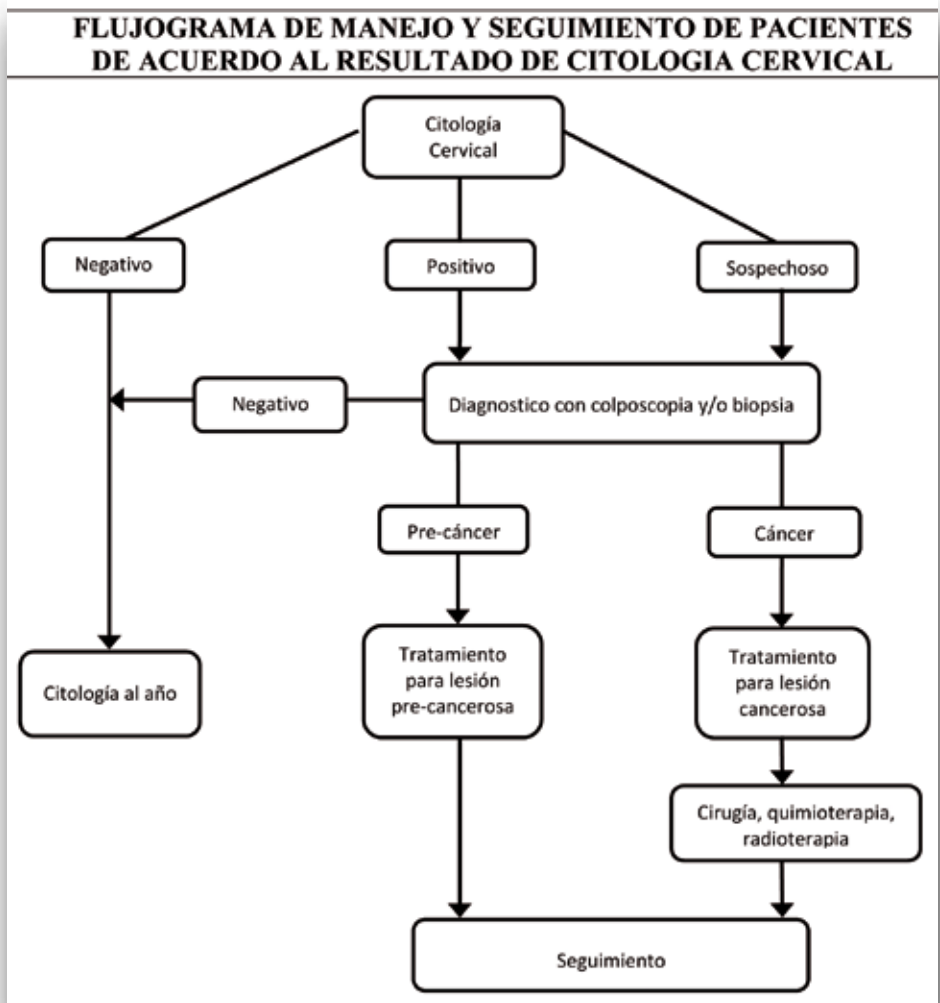
- Examen físico cada año.
- Toma de muestra para Papanicolaou cada año.
- Biopsia sí Papanicolaou es anormal o si hay sospecha clínica de actividad tumoral.

5. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADN-VPH:	Análisis de ADN del Virus de Papiloma Humano.
ASC-US:	Células escamosas atípicas de significado indeterminado.
ASCP:	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
HLA:	Antígeno Leucocitario Humano
IARC:	International Agency for Research on Cancer
PET-CT:	Tomografía por emisión de positrones
PET-VT:	Tomografía por emisión de protones
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
TAC:	Tomografía Axial Computarizada
VPH:	Virus del Papiloma Humano
VIH:	Virus de Inmunodeficiencia humano

6. FLUJOGRAMA DE MANEJO

Flujograma de manejo y seguimiento de acuerdo al resultado de citología cervical:



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Soiegel R Wrd Em Han Y, Xu j Cáncer statistics, 2009, Ca cander J clin 2009.
2. Parkin DM Bray F. FERlay J. Pisani Estimating the world cancer burden Globocan 2000Int. j Cancer 2001.
3. Human piloma virus es a necessary cause of invasive cervical cáncer worldwide,J Pathol 1999,189-12-19.
4. Oncología Ginecológica de Berek & Hacker 5a. edición español 2010 pp34, cáncer cervical.
5. REV Invest clin q995:47(5) 377-385 Factores de riesgo reproductivo e historia de vida sexual asociado a cáncer cervical en México.
6. Yaziri R. Sandstando J. Muñoz adenocarcinoma de cérvix, Pronostico en etapalb Obs Ginec 1990; 75:1012 1015.
7. Dos Reis R. Rumovitz M Miliam MR Capp E Adenoescamoso versus adenoescamosoen etapas tempranas Ginecol Oncol 2007107: 458-463.
8. Bernar HU The clinical important of the nomenclature evolution and taxonomy of the Human Papillomavirus J Clin. Virol 2005; 32 S1 S6.
9. Markowitz LE Quadrivalent HPV vaccine up date ACIP 2007n February 22, 2007 Available at: [www. Cdc.gov/vaccine/recs/acip/slides](http://www.Cdc.gov/vaccine/recs/acip/slides) feb august 2008.
- 10.TF Schwarz, G. Dubin, The HPV vaccine study investigators for adult women, Human papillomavirus, J clin oncol 2007 ASCO annual meeting Procceedings. Part 1 2007 Abstract 3007.

11. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LST, Wiggles LB, Wilson EJ. 2001. Consensus guidelines for the management of woman with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287:2120-2129.
12. Nobbenhuis MA, Walboomer JM, Helmerhorst TJ, Rozzendal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of the human papillomavirus status to cervical lesions and consequence for cervical cancer screening; a prospective study. *Lancet* 1999 354:20-25.
13. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K-U, Szareuski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and Human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337: al 1754 al 1754.
14. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, et al. Evaluation of the human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison on sensitivity, specificity and frequency of referral. *JAMA* 2002; 287:1749-1757.
15. Schelcht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobriho JP, Prado JC, et al. Human papilloma infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl cancer Inst.* 2003; 95: 1336-1343.
16. Tachezy R, Salakova M, Hamsikova E, Kanka J, Havrankova A, Vonka V, Prospective study on cervical neoplasia: presence of HPV DNA in cytological smears precedes the development of cervical neoplastic lesion. *Sex. Trans Infect* 2003; 79: 191,196.
17. Kunh N, Denny L, Pollak A, Lorinez A, Richard RM, Wright TC, Human papillomavirus testing for cervical cancer screening in low resource setting. *J. Nat Cancer Inst* 2006;98; 818-825.

18. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, Limpahayomm KK, Lumbligannon P, Warakamin S, et al. Cost and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less development countries J. Natl, Cancer Inst. 2002; 94: 1469-1483.
19. Wrigth JC jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wiklinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of woman with cervical intraepithelial neoplasia Am. J. Obstetricv and Gynecol 2003: 189; 295-304.
20. Ostor AG, Pandora`s Box or Ariadne Tread Definition and prognostic Significance of microinvasion in the uterine cervix, Squamous lesion In, Pathology annal part II 1995: 103-136.
21. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Microinvasive of the uterine cervix (FIGO stage 1A) Cancer 1991: 67; 1037-1045.
22. Dargent D, Brun JL, Roy M, Remi I, Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer . Gynecol. Oncol. 1994: 52: 105 (abstract).
23. Rodriguez M, Guimares O, Rose PG, Radical Abdominal Trachelectomy and pelvic Lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 2001: 185: 370374.
24. Landoni F, Manco A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomized Study of radical surgery versus radiotherapy for stage 1b IIA cervical cancer Lancer 1997, 350: 535-540.
25. Werthemim E, The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative cases) Am. J. Obstet 1912; 66: 169-174.

26. Meigs J. Carcinoma of the cervix the Wertheim operation
Surg. Gynecol. Obstet 1944;78: 195-199
27. Eifel PJ, Morris M, Wharton TJ, Oswald MJ, The
influence of the tumor size of the morphology on the
outcome patients with FIGO Stage 1b Squamous Cell
carcinoma of the uterine cervix Int. J. Radiat Oncol Biol
Phys 1994; 29:9-16.
28. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaky T, Gallup
DG, Burnett AF, et al. for the Gynecology Oncology
Group, Radiation therapy with and without extrafacial
hysterectomy for bulky stage 1b, cervical carcinoma N
Engl J Med 1999: 340 1154-1161.
29. Neoadjuvant Chemotherapy for cervical cancer
metaanalysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy
for locally advanced cervical cancer a systematic review
and metaanalysis of individual patients data from 21
randomized trial Euro. J. Cancer 2003: 39 2470-2486.
30. Trimble EL, Harlan LC, Gius D, Stevens J, Schwartz SM,
Patterns of care for woman whit cervical cancaer in the
United States Cancer 2008: 113:743-749.
31. Guía de práctica clínica del cáncer del cuello uterino,
Seguro Social del Perú. [Essalud.gob.pe/transparencia/
pdf/.../guía_c_cuello_uterino2011pdf](http://Essalud.gob.pe/transparencia/pdf/.../guía_c_cuello_uterino2011pdf)
32. Martínez González Ma. Et Al. Vacuna contra el papiloma
humano: Razones para el optimismo y razones para la
prudencia. Departamento de Medicina Preventiva y Salud
Pública. Facultad de Medicina, Clínica Universitaria,
Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra, España.

