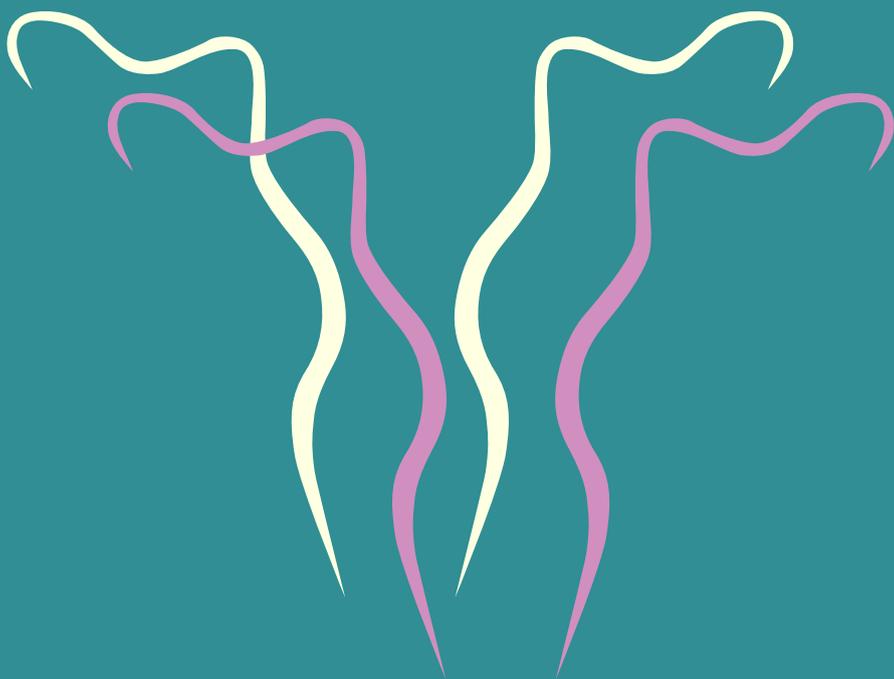


GUÍAS PRÁCTICAS PARA EL MANEJO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO INVASOR



GUÍAS PRÁCTICAS PARA EL MANEJO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO INVASOR

GRUPO MULTIDISCIPLINARIO DESARROLLADOR DE LAS GUÍAS

AMADA CRISTINA ANDERSEN, Oncología Médica, Instituto Nacional del Cáncer

ARNALDO LEFEBVRE, Ginecólogo, Centro Médico La Costa

MARÍA RITA PEREIRA, Oncología Médica, Instituto de Previsión Social

RICARDO BLASDIMIR VEGA, Cirugía Oncológica, Instituto Nacional del Cáncer

CLAUDIA MARÍA FERNÁNDEZ, Ginecólogo Oncólogo, Instituto Nacional del Cáncer

PEDRO LUIS CHÁVEZ, Cirugía Oncológica, Instituto Nacional del Cáncer

JULIO CESAR ROJAS, Oncólogo Radiante, Instituto Nacional del Cáncer

CHRISTIAN CAMPI, Medicina y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional del Cáncer
e Instituto de Previsión Social

LETICIA VIANA, Medicina y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional del Cáncer
e Instituto de Previsión Social

LESTER FLORES, Oncología Médica, Instituto Nacional del Cáncer

OSCAR CENTURIÓN, Ginecólogo Oncólogo, Instituto de Previsión Social

GRACIELA GÓMEZ, Oncología Médica, Instituto Nacional del Cáncer

LILIAN GIMÉNEZ, Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Cáncer

ALEJANDRO SOTOMAYOR, Médico Radiólogo, IRM Iribas Resonancia Magnética
(Centro Privado)

Coordinación:

Programa Nacional de Control de Cáncer

Colaboración Especial:

City Cancer Challenge Foundation

Apoyo Metodológico:

Dr. Francisco Escobar, Médico. Cali, Colombia

Revisión Internacional:

Dra. Fernanda Nozar, Ginecóloga, Profesora agregada de Ginecología en la Clínica Ginecotológica. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

FICHA CATALOGRÁFICA

616.994 Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
M665g Guías Prácticas para el Manejo del Cáncer de Cuello Uterino Invasor / Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional del Cáncer, Ed. Tec. Asunción: INCAN, 2022.

92 p. ; 21,5 x 14,0 cm.

ISBN: 978-99925-11-07-7

1. Cáncer de Cuello Uterino. 2. Guías. I. Título. II. Instituto Nacional del Cáncer

La presente publicación es el resultado de un proceso participativo e intersectorial liderado por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

© Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Está autorizada la reproducción y divulgación del contenido de este material a través de cualquier medio, siempre y cuando se cite la fuente.

Edición: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social - MSPBS

Diseño: Studio Conrads, Paraguay - www.studioconrads.com

Impresión: Maker S.A. (Campos Cervera 4565 casi Legión Civil Extranjera, Asunción - Paraguay)

Tirada: 20 ejemplares

Julio, 2022

Asunción, Paraguay

City Cancer Challenge Foundation (C/Can) apoya a ciudades de todo el mundo en su labor para mejorar el acceso a una atención oncológica equitativa y de calidad.

Desde su lanzamiento en 2017 por la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC), C/Can ha desarrollado un nuevo modelo para abordar el acceso a la atención del cáncer que, por primera vez, aprovecha la ciudad como un habilitador clave en la respuesta de los sistemas de salud en cáncer. Asunción fue la segunda ciudad en sumarse a esta iniciativa buscando responder a la necesidad urgente de reducir las desigualdades en el acceso a la atención y tratamiento de calidad para el cáncer, mediante la creación de un movimiento colectivo de socios multisectoriales, involucrando a todas las partes interesadas relevantes en el diseño, planificación e implementación de soluciones para el manejo del cáncer.

Bajo el marco de colaboración de C/Can, la ciudad estableció un comité ejecutivo multisectorial local para liderar el proceso que incluyó, además, la evaluación de las necesidades de atención de cáncer en toda la ciudad y el análisis de las soluciones potenciales que deben desarrollarse para posteriormente priorizar las acciones más urgentes que produzcan el mayor impacto y valor para mejorar la calidad de la atención y el manejo de los pacientes con cáncer.

La Fundación ReNACI en carácter de contraparte nacional participó para la gestión de los proyectos C/Can - Asunción desde mayo de 2020, en razón de que es una organización no gubernamental sin fines de lucro cuya misión se encuentra alineada a los fines del Proyecto C/Can.

Este documento 'Guías Prácticas para el Manejo del Cáncer de Cuello Uterino Invasor' se desarrolla dentro del Convenio Marco entre las instituciones siguientes: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPBS), Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción y C/Can.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Enfoque integral del control del CCU	11
2. OBJETIVOS	12
3. METODOLOGÍA	13
4. ANATOMÍA PATOLÓGICA	14
4.1. PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE ESPECÍMENES QUIRÚRGICOS DE CARCINOMA PRIMARIO DE CUELLO UTERINO	14
4.1.1. Procedimiento quirúrgico	14
4.1.2. Examen macroscópico	14
4.1.3. Examen microscópico	17
4.2. TIPOS HISTOLÓGICOS DEL CARCINOMA CERVICAL (OMS 2014)	21
4.3. TIPOS HISTOLÓGICOS DE ADENOCARCINOMA CERVICAL	21
4.4. ESTADIO PATOLÓGICO (pTNM)	22
4.5. ESTADIO FIGO	23
5. ROL DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN	25
5.1. EXTENSIÓN LOCAL	25
5.2. EXTENSIÓN A DISTANCIA	26
5.3. CONTROLES	26
5.4. RECIDIVA	27
5.5. ENFERMEDAD RESIDUAL	27
5.6. GUÍA DEL INFORME RADIOLÓGICO	27
6. PROTOCOLO DEL MANEJO CÁNCER DE CUELLO UTERINO	29
6.1. ESTADIFICACIÓN FIGO	29
6.2. AGRUPACIÓN TNM	30
6.3. CÓMO ESTADIFICAR	30
6.4. CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DEL RIESGO	31
7. TRATAMIENTO POR ESTADIOS	32
7.1. CARCINOMA IN SITU	32
7.2. ESTADIO CLÍNICO IA1	32
7.3. ESTADIO IA1	33

7.4. ESTADIOS CLÍNICOS IA2, IB1 E IB2	33
7.5. ESTADIO IA2	34
7.6. ESTADIO IB1 (MENOR DE 2 CM)	34
7.7. ESTADIO IB2 (MAYOR DE 2 CM Y MENOR A 4 CM) Y IIA1	35
7.8. ESTADIOS CLÍNICOS IB3 E IIA	36
7.9. ESTADIO IB3 - IIA2 (TUMOR MAYOR DE 4 CM)	36
7.10. ESTADIOS PATOLÓGICOS IA2 Y IB DE RIESGO BAJO	37
7.11. ESTADIO PATOLÓGICO IB DE RIESGO INTERMEDIO	37
7.12. ESTADIOS PATOLÓGICOS IB E IIA DE ALTO RIESGO Y IIB	38
7.13. ESTADIOS CLÍNICOS IIB, III E IVA	38
7.14. ESTADIOS IIB Y IIIA	39
7.15. ESTADIO IIIB - IVA	40
7.16. ESTADIO IVB O RECIDIVA	41
7.17. RECIDIVA LOCORREGIONAL TRAS TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA	43
7.18. RECIDIVA LOCORREGIONAL PARA-AÓRTICA (ÁREA NO IRRADIADA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA)	44
8. RADIOTERAPIA	45
8.1. ENFERMEDAD RECURRENTE	49
9. SEGUIMIENTO	50
9.1. ESTUDIOS DE IMÁGENES:	50
9.2. LA EDUCACIÓN A PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX DURANTE LA ETAPA DE SEGUIMIENTO:	51
9.3. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	52
10. CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y EMBARAZO	53
11. MEDICINA PALIATIVA Y DE SOPORTE ONCOLÓGICO	56
11.1. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN. CÁNCER DE CÉRVIX	57
11.2. CRITERIOS DE TERMINALIDAD PARA PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO	58
11.2.1. Dolor oncológico en Cáncer de cérvix	58
11.2.2. Clasificación fisiopatológica del dolor	58
11.2.3. Principios del manejo del dolor	59
11.2.4. Tratamiento farmacológico. Escala de la OMS de Manejo del dolor	59
11.3. DISNEA	64
11.4. LINFEDEMA	65
11.5. CAQUEXIA - ANOREXIA	65
11.6. NÁUSEAS Y VÓMITOS	66
11.7. ESTREÑIMIENTO	68

11.8. URGENCIAS EN CUIDADOS PALIATIVOS	69
11.8.1. Compresión medular	69
11.8.2. Convulsiones	70
11.8.3. Hipercalcemia	70
11.8.4. Oclusión intestinal maligna	71
11.8.5. Hemorragia	72
11.8.6. Obstrucción ureteral	73
11.8.7. Fístula genital	73
11.8.8. Neutropenia febril	74
12. RECOMENDACIONES GENERALES PARA CÁNCER DE CÉRVIX	75
13. PLAN DE ACTUALIZACIÓN	76
14. ANEXO 1: CONFLICTO DE INTERESES DE GUÍAS PRÁCTICAS PARA EL MANEJO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO INVASOR	77
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CCU) es el cuarto cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo, con un estimado de 570.000 nuevos casos y 311.000 muertes en todo el mundo en 2018. Se presenta en todo el mundo, pero las tasas de incidencia y mortalidad más altas se encuentran en América Central y del Sur, África Oriental, Asia Meridional y Sudoriental y en el Pacífico Occidental (Figura 1 y Figura 2). En los tres últimos decenios, las tasas de cáncer cervicouterino han descendido en la mayor parte del mundo desarrollado, en gran medida como resultado de los programas de tamizaje y tratamiento¹.

En la mayoría de los países en desarrollo las tasas han aumentado o se han mantenido estacionarias. También existen grandes disparidades en el mundo desarrollado, donde las mujeres rurales y las más pobres corren mayor riesgo de cáncer cervicouterino invasor¹.

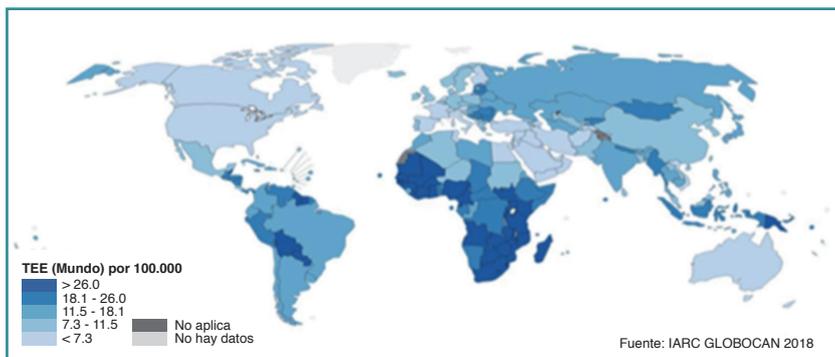


Figura 1: Estimación de las tasas de incidencia estandarizadas por edad (TEE) en 2018, Cuello Uterino, todas las edades.

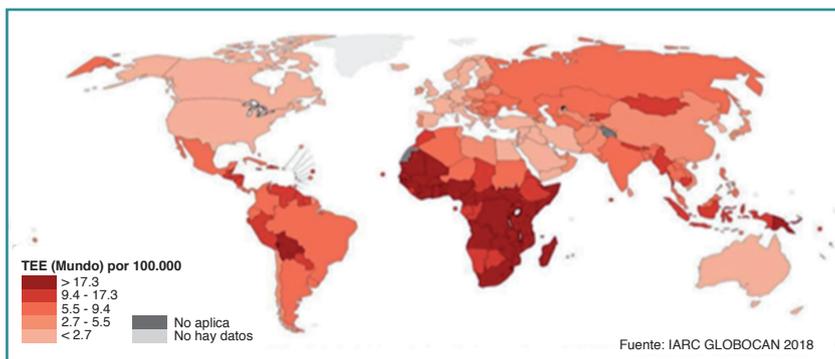


Figura 2: Estimación de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad (TEE) en 2018, Cuello Uterino, todas las edades.

El papiloma humano (VPH) está asociado al CCU en 99% de los casos y de todos los genotipos identificados, los dos genotipos de alto riesgo (VPH 16 y 18) son causantes del 70% de CCU y los dos genotipos de bajo riesgo (VPH 6 y 11) del 90% de lesiones benignas (verrugas)^{1,2}.

En Paraguay, según estadísticas aproximadas (Globocan) en el 2020 se registraron 1175 nuevos casos y 648 muertes de mujeres, en su mayoría en edad fértil¹. La Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles del MSPyBS en su Boletín N° 3 del 2019 mostró que la mortalidad por cáncer en mujeres fue del 17,6%, siendo la muerte por cáncer de cervicouterino el segundo más frecuente con 1497 casos entre el 2013 y 2017, después del cáncer de mama.

Si bien, el Registro de Cáncer de Base Poblacional (RCBP) fue creado mediante la Resolución Ministerial N° 97 en el año 2017, ha sido implementado efectivamente desde el año 2019 iniciando la recolección de primeros datos en julio del 2020, bajo el liderazgo de la Dirección de Enfermedades No Transmisibles dependiente de la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Por lo tanto, para la elaboración de esta guía, no se contó datos estadísticos nacionales de incidencia de cáncer cervicouterino.

Se ha demostrado que la infección por el VPH es la causa necesaria, pero no la única suficiente, del cáncer cervicouterino. La gran mayoría de las mujeres infectadas por algún tipo de VPH oncógeno nunca presenta cáncer cervicouterino¹. Esto sugiere que otros factores adicionales que actúan conjuntamente con el VPH influyen en el riesgo de aparición de la enfermedad. Cofactores como la paridad, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, la inmunosupresión – particularmente la relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la infección por otras enfermedades de transmisión sexual y la desnutrición se han asociado, en grado variable, con la aparición de cáncer invasivo del cuello uterino.

Sin embargo, su función específica en la aparición del cáncer cervicouterino es poco clara aún. La edad de comienzo de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales que se han tenido, los antecedentes de infecciones de transmisión sexual y otras características de la actividad sexual se vinculan con la probabilidad de contraer el VPH. No se los considera cofactores para la progresión de la infección por el VPH a cáncer cervicouterino¹.

El CCU es una enfermedad progresiva, que comienza como una lesión intraepitelial que evoluciona a una neoplasia invasora en un periodo de entre 10 y 20 años, salvo excepciones. Estas dos etapas, intraepitelial e invasora, se diferencian por su morfología, características clínicas, tipo de tratamiento y fundamentalmente por el pronóstico.

El periodo entre la infección por VPH, la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de bajo y alto grado y el CCU infiltrante es de 20 a 30 años, lo que facilita el desarrollo de programas de prevención y control del CCU.

1.1. ENFOQUE INTEGRAL DEL CONTROL DEL CCU

La OMS recomienda la adopción de un enfoque integral para prevenir y controlar el CCU². El conjunto de medidas recomendadas abarca intervenciones a lo largo de la vida. El enfoque ha de ser multidisciplinar e incluir componentes como la educación de la comunidad, la movilización social, la vacunación, la detección, el tratamiento y los cuidados paliativos. Los estudios randomizados de mayor peso mostraron efectividad de la vacuna en mujeres de 9 a 26 años, destacando el beneficio además de lograr una cobertura vacunal antes del inicio de las relaciones sexuales. De ahí que como estrategia lograr la cobertura vacunal poblacional en niñas y adolescentes es la más efectiva, comenzando la prevención primaria con la vacunación de las niñas de 9 a 14 años².

Otras intervenciones preventivas recomendadas:

- Educar en materia de prácticas sexuales seguras y retrasar el inicio de la actividad sexual;
- Promover el uso de preservativos y suministrarlos a quienes ya hayan iniciado su vida sexual;
- Advertir contra el consumo de tabaco, que a menudo comienza en la adolescencia y es un factor de riesgo importante de CCU y de otros tipos de cáncer;
- La circuncisión masculina.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

- Elaborar una guía de manejo dirigida a la población con sospecha o confirmación de cáncer cérvico uterino invasivo, basada en la evidencia y adaptada a la disponibilidad de recursos locales.

Objetivos específicos

- Elaborar recomendaciones sobre el diagnóstico y el rol de las técnicas de imagen para el cáncer cérvico uterino dirigidas a mejorar el acceso y la oportunidad de inicio de tratamiento.
- Establecer las estrategias terapéuticas incluyendo el manejo quirúrgico, radioterapéutico y quimioterapia, con el fin de unificar criterios sobre las acciones destinadas al control del cáncer cérvico uterino, mejorar la calidad de la atención y garantizar las buenas prácticas.
- Desarrollar recomendaciones sobre cuidados paliativos y soporte oncológico para abordar integralmente el manejo de la paciente con cáncer cérvico uterino.
- Visibilizar la importancia del equipo multidisciplinario en el manejo integral de la paciente con cáncer cérvico uterino.

3. METODOLOGÍA

En el marco de la iniciativa de C/Can para el desarrollo de guías de práctica clínica para el manejo del CCU, se propusieron los siguientes pasos para llevar a cabo el desarrollo de la presente guía:

- 1) Designación de un coordinador para la presente Guía.
- 2) Creación del grupo desarrollador, el cual involucró a expertos clínicos temáticos en:
 - a. Cirugía oncológica
 - b. Oncología radioterápica
 - c. Oncología médica
 - d. Radiología (medicina diagnóstica por imagen y medicina nuclear)
 - e. Patología
 - f. Enfermería
 - g. Especialista en Cuidados Paliativos
- 3) Invitación a las sociedades científicas locales.
- 4) Identificación de guías de referencia.
- 5) Revisión de documentos actuales y de las guías relevantes.
- 6) Consulta con los pares de la ciudad para validación de la Guía de Manejo preliminar.
- 7) Consulta internacional de pares externos.
- 8) Aprobación del borrador de guía por las autoridades locales y nacionales.

En términos generales, la metodología para el proceso de desarrollo de la guía consistió en una revisión de la literatura por parte de los expertos temáticos (grupo desarrollador) que permitió identificar, resumir y consolidar los aspectos clínicos más relevantes relacionados con el manejo de un paciente con cáncer cérvico uterino.

Al utilizar guías y documentos referentes, se logró realizar un proceso de adaptación de tales fuentes, de tal manera que las recomendaciones descritas en el presente documento reflejan un ejercicio juicioso y constructivo que fomenta la atención de la mejor calidad bajo la mejor evidencia disponible. Dichas recomendaciones están ajustadas a las necesidades en salud de la población oncológica y a la experticia de los profesionales que participaron en su desarrollo.

4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

4.1. PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE ESPÉCIMENES QUIRÚRGICOS DE CARCINOMA PRIMARIO DE CUELLO UTERINO

4.1.1. Procedimiento quirúrgico

1. Cono LEEP
2. Cono frío
3. Traquelectomía
4. Histerectomía total
5. Histerectomía radical
6. Histerectomía asociada a salpingectomía bilateral / salpingectomía derecha / salpingectomía izquierda / salpingooforectomía derecha / salpingooforectomía izquierda / otro__
7. Extenteración pélvica

4.1.2. Examen macroscópico³

CONIZACIÓN

1. Medida del espécimen
2. Forma del espécimen
3. Orientación del espécimen
4. Características del espécimen y/o tumor
5. Cortes radiales de todo el espécimen
6. Inclusión completa del espécimen
7. Resumen de cortes

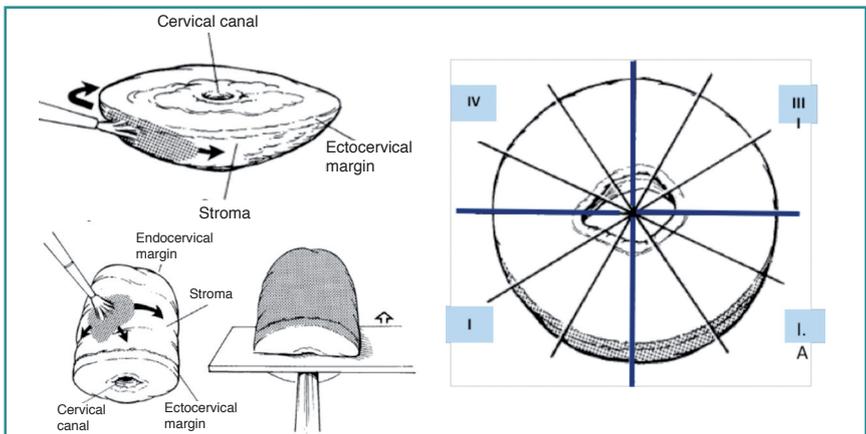


Figura 3. Manejo de espécimen con Escisión con Asa de Leep-Conización con asa de Leep.
Fuente: Westra et al.³

Comentarios:

- 1. Medida del espécimen:** se debe citar 3 medidas, longitud, ancho y espesor.
- 2. Forma del espécimen:** circular, irregular, otro.
- 3. Orientación del espécimen:** orientar identificando los márgenes ectocervical y endocervical.
 - Frecuentemente se reciben señalado en el punto horario 12.
 - Pintar con tinta china los márgenes endocervical y ectocervical, con colores distintos.
 - Si el material se recibe fragmentado y no es posible determinar con exactitud los márgenes, esta dificultad debe ser reportada en el informe.
- 4. Características del tumor:** no identificable / medida / único / múltiple / ulcerado / plano / exofítico / coloración / localización / distancia de los márgenes
- 5. Cortes radiales:** a partir del orificio cervical externo, siguiendo la orientación como los punteros de un reloj (se agrupan los cortes por cuadrantes (I, II, III, IV) para permitir una correlación con los hallazgos colposcópicos.
- 6. Inclusión completa del espécimen:** excepto si el tumor es visible.
- 7. Resumen de cortes:**
 - __: cuadrante I, horas 12 a 3 (_ cortes, _ cápsulas)
 - __: cuadrante II, horas 3 a 6 (_ cortes, __ cápsulas)
 - __: cuadrante III, horas 6 a 9 (_ cortes, _ cápsulas)
 - __: cuadrante IV, horas 9 a 12 (_ cortes, _ cápsulas)
 - __: margen endocervical (_ cortes, _ cápsulas)

HISTERECTOMÍA

1. Medidas del espécimen
2. Peso del útero y de los ovarios
3. Características del tumor
4. Localización del tumor
5. Medidas del tumor
6. Márgenes quirúrgicos radial y vaginal
7. Extensión tumoral a estructuras adyacentes
8. Ganglios linfáticos
9. Inclusión parcial del espécimen
10. Resumen de cortes

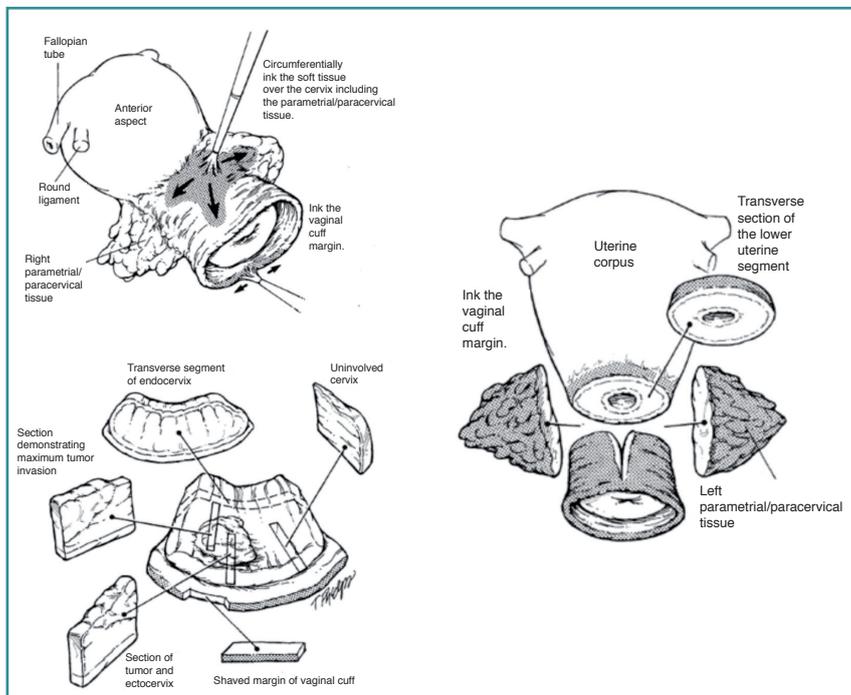


Figura 4. Manejo de espécimen de Histerectomía radical por Cáncer cervicouterino.

Fuente: Westra et al.³

Comentarios:

- 1. Medidas del espécimen:** se debe citar 3 medidas, longitud, ancho y espesor.
 - Medidas por separado de cuerpo uterino, cuello uterino, manguito vaginal (si presente), ovarios y trompas.
 - Medidas de la cavidad endometrial, canal endocervical, endometrio, miometrio
- 2. Peso del útero y de los ovarios:** separar cada órgano para pesarlos. Reportar en gramos.
- 3. Características del tumor:** no identificable / único / múltiple / ulcerado / plano / exofítico / coloración.
 - Si no es identificable, se debe amputar el cuello e incluir en su totalidad de manera similar a una conización.
 - Si identificable macroscópicamente, se incluye cortes representativos (1 cápsula por cm tumoral), en todo su espesor, así como cortes representativos de los cuadrantes no comprometidos.
- 4. Localización del tumor:** ectocérvix / endocérvix / Unión ectoendo cervical / labio anterior / labio posterior / cuadrantes I, II, III, IV
- 5. Medidas del tumor:** se debe citar 3 medidas: longitudinal, circunferencial y el espesor.

- 6. Márgenes quirúrgicos radial y vaginal:** describir la distancia al margen en mm (milímetros) o si éste se encuentra comprometido por el tumor.
- Pintar los márgenes con tinta china antes de cortar la pieza quirúrgica.
 - El margen vaginal debe ser incluido en su totalidad.
- 7. Extensión tumoral a estructuras adyacentes:** istmo / endometrio / miometrio / vagina (tercio proximal / tercio distal) / parametrio derecho / parametrio izquierdo / otro.
- Los parametrios se disecan en su totalidad y se incluyen por separado.
 - Cortes representativos de la transición cuello / istmo, del endometriomiometrio.
 - Cortes representativos del resto del espécimen: otras lesiones observadas, ovarios, trompas.
- 8. Ganglios linfáticos:** citar el número de ganglios, medida del mayor y del menor.
- 9. Ganglio linfático centinela:** número de ganglios, medida del mayor y del menor.
- Seccionar a cada 2,0 mm en el plano perpendicular al eje mayor e incluir en su totalidad; si existe más de un ganglio, incluir en casetes separados, con su respectiva denominación.
- 10. Inclusión parcial del espécimen:** especificar cuantas cápsulas fueron incluidas.
- 11. Resumen de cortes:** especificar las áreas incluidas: tumor, relación del tumor con istmo/cuerpo uterino, margen quirúrgico vaginal, parametrio derecho, parametrio izquierdo, margen quirúrgico radial, endometrio, miometrio / serosa, anexos uterinos.

4.1.3. Examen microscópico⁴

CONO

Cuello uterino, cono LEEP / Cono frío:

*Tipo histológico

- Grado histológico
- Localización de la neoplasia
- Medida de la neoplasia
- Medida de la profundidad de infiltración
- Lesión Escamosa Intraepitelial de bajo grado (CIN I) o alto grado (CIN II-III)
 - . Extensión de la lesión intraepitelial a glándulas endocervicales
 - . Localización de la lesión intraepitelial

- Margen quirúrgico ectocervical
- Margen quirúrgico endocervical
- Margen quirúrgico radial (profundo)
- * Otros hallazgos

Modelo:

- * Carcinoma escamoso invasivo queratinizante de cuello uterino.
 - Grado histológico: no aplicable / no puede ser evaluado (GX) / bien diferenciado (G1) / moderadamente diferenciado (G2) / pobremente diferenciado (G3).
 - Localización de la neoplasia: cuadrante I (horas 12-3), cuadrante II (horas 3-6), cuadrante III (horas 6-9), cuadrante IV (horas 9-12)
 - Medida de la neoplasia (si visible macroscópicamente): _ x _ cm
 - Medida de la profundidad de infiltración: ___ mm
 - Medida del espesor tumoral (cuando no es posible la profundidad: úlcera o algunos adenocarcinomas): __ mm
 - Medida horizontal Longitudinal (si no es visible macroscópicamente): ___ mm.
 - Medida horizontal Circunferencial (si no es visible macroscópicamente): ___ mm
 - Lesión Escamosa Intraepitelial de bajo grado (CIN I) / alto grado (CIN II-III): no detectada / presente.
 - . Extensión de la lesión intraepitelial a glándulas endocervicales: presente / ausente.
 - . Localización de la lesión intraepitelial: cuadrante (s) __ u horas __
 - Margen quirúrgico ectocervical: libre de neoplasia / comprometido por la neoplasia.
 - Margen quirúrgico endocervical: libre de neoplasia / comprometido por la neoplasia.
 - Margen quirúrgico radial (profundo): libre de neoplasia / comprometido por la neoplasia.
 - Invasión linfovascular: no detectada / presente.
- *Otros hallazgos: Cervicitis aguda y crónica, metaplasia escamosa endocervical / otro_____

HISTERECTOMÍA

Histerectomía radical / Histerectomía con __ / Extenteración pélvica:

- * Tipo histológico
- Grado histológico
- Localización de la neoplasia
- Medida de la neoplasia
- Medida de la profundidad de infiltración
- Nivel de infiltración en el estroma cervical
- Compromiso neoplásico de: istmo, cavidad endometrial, parametrio derecho, parametrio izquierdo, vagina, pared vesical, pared rectal, pared pélvica
- Invasión linfovascular
- Invasión perineural
- Lesión Escamosa Intraepitelial de bajo grado (CIN I) / alto grado (CIN II-III)
 - . Extensión de la lesión intraepitelial a glándulas endocervicales.
 - . Localización de la lesión intraepitelial
- Margen radial
- Margen vaginal / ectocervical
- Endometrio
- Miometrio
- Ovario derecho
- Ovario izquierdo
- Trompa uterina derecha
- Trompa uterina izquierda
- Ganglios linfáticos regionales
- * Estadio patológico (pTNM 8ª ed): pT_pN_pMx pR_(FIGO 2018 _)

Modelo:

- * Carcinoma escamoso infiltrante de cuello uterino.
- Grado histológico: no aplicable / bien diferenciado (G1) / moderadamente diferenciado (G2) / pobremente diferenciado (G3).
- Localización de la neoplasia: cuadrante I, superior izquierdo (horas 12-3), cuadrante II, inferior izquierdo (horas 4-6), cuadrante III, inferior derecho (horas 7-9), cuadrante IV, superior derecho (horas 10-12)
- Medida de la neoplasia (si visible macroscópicamente): _ x _ cm.
- Medida de la profundidad de infiltración: ___ mm

- Medida del espesor tumoral (cuando no es posible la profundidad: úlcera o algunos adenocarcinomas): __ mm
- Medida horizontal Longitudinal (si no es visible macroscópicamente): __ mm.
- Medida horizontal Circunferencial (si no es visible macroscópicamente): __ mm
- Nivel de infiltración en el estroma cervical: menos que 2/3 del espesor del estroma / más que 2/3 del espesor del estroma
- Compromiso neoplásico de:
 - . Istmo: no detectado / presente.
 - . Cavidad endometrial: no detectada / presente.
 - . Parametrio derecho: no detectado / presente.
 - . Parametrio izquierdo: no detectado / presente.
 - . Vagina: no detectada / presente, 2/3 superiores / 1/3 inferior.
 - . Otro: pared vesical / pared rectal / pared pélvica__:
- Invasión linfovascular: no detectada / presente.
- Invasión perineural: no detectada / presente.
- Lesión Escamosa Intraepitelial de bajo grado (CIN I) / alto grado (CIN II-III): no detectada / presente.
 - . Extensión de la lesión intraepitelial a glándulas endocervicales: presente / ausente.
 - . Localización de la lesión intraepitelial: cuadrante (s) __u horas __
- Margen radial: libre de neoplasia, distando a __ mm. / comprometida por la neoplasia
- Margen vaginal / ectocervical: libre de neoplasia, distando a __ mm. / comprometida por la neoplasia.
- Endometrio: de patrón proliferativo / secretor / basal / otro __
- Miometrio: sin particularidades histológicas / leiomiomas intramurales / adenomiosis.
- Ovario derecho: sin particularidades histológicas, sin evidencia de metástasis / metástasis de carcinoma / otros hallazgos__.
- Ovario izquierdo: sin particularidades histológicas, sin evidencia de metástasis / metástasis de carcinoma / otros hallazgos__.
- Trompa uterina derecha: sin particularidades histológicas, sin evidencia de metástasis / metástasis de carcinoma / otros hallazgos__.
- Trompa uterina izquierda: sin particularidades histológicas, sin evidencia metástasis / metástasis de carcinoma / otros hallazgos__.
- Ganglios linfáticos regionales: fueron examinados __ ganglios linfáticos, todos libres de metástasis (__ / __). O,
- Ganglios linfáticos regionales: fueron examinados __ ganglios linfáticos, de los cuales __ muestran metástasis de la neoplasia (__ / __), con /sin extensión extracapsular.

. Número de ganglios linfáticos con células tumorales aisladas (< 0,2 mm) (si pNO)___

. Número de ganglios linfáticos centinela (si aplicable)___

*Estadio patológico (pTNM 8ª edición): pT_pN_pMx pR_(FIGO 2018 _)

4.2. TIPOS HISTOLÓGICOS DEL CARCINOMA CERVICAL (OMS 2014)⁵

1. Carcinoma de células escamosas, sin otra especificación
2. Carcinoma de células escamosas, queratinizante
3. Carcinoma de células escamosas, no queratinizante
4. Carcinoma de células escamosas, basaloide
5. Carcinoma de células escamosas, verrucoso
6. Carcinoma de células escamosas, Warty
7. Carcinoma de células escamosas, papilar
8. Carcinoma de células escamosas, tipo linfoepitelioma
9. Carcinoma de células escamosas, escamotransicional
10. Adenocarcinoma endocervical, de tipo usual
11. Adenocarcinoma mucinoso, sin otra especificación
12. Adenocarcinoma mucinoso, de tipo intestinal
13. Adenocarcinoma mucinoso, de tipo células en anillo de sello
14. Adenocarcinoma mucinoso, de tipo gástrico
15. Adenocarcinoma villoglandular
16. Adenocarcinoma endometriode
17. Adenocarcinoma de células claras
18. Adenocarcinoma mesonéfrico
19. Adenocarcinoma mixto con carcinoma neuroendócrino
20. Carcinoma adenoescamoso
21. Carcinoma adenoescamoso, variante glassy cell
22. Carcinoma adenoide quístico
23. Carcinoma adenoide basal
24. Carcinoma neuroendócrino de pequeñas células
25. Carcinoma neuroendócrino de grandes células
26. Carcinoma indiferenciado
27. Carcinosarcoma
28. Otro tipo histológico, especificar ___
29. Carcinoma, tipo histológico no puede determinarse

4.3. TIPOS HISTOLÓGICOS DE ADENOCARCINOMA CERVICAL

(International Endocervical Criteria and Clasification 2018)⁶

Adenocarcinomas HPV asociados

- Tipo usual
- Mucinoso, NOS

- Mucinoso tipo intestinal
- Mucinoso tipo anillo de sello
- Tipo villoglandular
- Carcinoma invasivo estratificado productor de mucina (iSMILE)

Adenocarcinomas no HPV asociados

- Tipo gástrico
- Carcinoma mesonéfrico
- Carcinoma seroso
- Carcinoma de células claras
- Adenocarcinoma endometriode
- Adenocarcinoma, NOS

4.4. ESTADIO PATOLÓGICO (pTNM, AJCC 8ª)⁷

Descriptorios (requerido solo si aplicable)

- m (múltiples tumores primarios)
- r (recurrente)
- y (postratamiento)

Tumor primario (pT)

pTX: Tumor primario no puede ser evaluado

pTO: No hay evidencia de tumor primario

pT1: Carcinoma cervical confinado al útero (no se considera la extensión al cuerpo)

pT1a: Carcinoma invasivo diagnosticado solo por microscopía. Invasión estromal con una profundidad máxima de 5.0 mm medido desde la base del epitelio y una extensión horizontal de 7.0 mm o menos. Invasión vascular, venosa o linfática, no afecta la clasificación.

pT1a1: Invasión estromal mide 3.0 mm o menos en profundidad y 7.0 mm o menos en su extensión horizontal

pT1a2: Invasión estromal mide más de 3.0 mm y no más que 5.0 mm, con una extensión horizontal de 7.0 mm o menos

pT1b: Lesión clínicamente visible confinado al cérvix o lesión microscópica más que T1a2/IA2. Incluye todas las lesiones visibles macroscópicamente, incluso aquellas con invasión superficial.

pT1b1: Lesión clínicamente visible de 4.0 cm o menos en su mayor dimensión

pT1b2: Lesión clínicamente visible de más de 4.0 cm en su mayor dimensión

pT2: Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no llega a la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina

pT2a: Tumor sin invasión parametrial

- ___ pT2a1: Lesión clínicamente visible 4.0 cm o menos en su en su mayor dimensión
- ___ pT2a2: Lesión clínicamente visible de más de 4.0 cm en su mayor dimensión
- ___ pT2b: Tumor con invasión parametrial
- ___ pT3: Tumor se extiende a la pared pélvica lateral# y/o afecta el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal
- ___ pT3a: Tumor afecta el tercio inferior de la vagina pero no se extiende a la pared pélvica lateral
- ___ pT3b: Tumor se extiende a la pared pélvica lateral y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal
- ___ pT4: Tumor invade la mucosa de la vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (edema bolloso no es suficiente para clasificar un tumor como T4)

La pared pélvica lateral es definido como la musculatura, fascia, estructuras neurovasculares, y porciones esqueléticas del hueso de la pelvis. En el examen rectal, no hay espacio libre de cancer entre el tumor y la pared pélvica lateral.

Nota: La última definición del carcinoma de células escamosas invasivo superficial corresponde al T1a1

Ganglios linfáticos regionales (pN)

+ *Modificador (si aplicable)*

+ ___ (sn)

+ ___ (sn)(i-)

+ ___ (sn)(i+)

Categoría (pN)

___ pNX: Ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse

___ pN0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales

___ pN0(i+): Células tumorales aisladas en ganglio linfático regional (s) no mayo a 0.2 mm

___ pN1: Metástasis a ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (pM) (requerido solo si confirmado patológicamente en este caso)

___ pM1: Metástasis a distancia (incluyendo extension peritoneal o compromiso de ganglios supraclaviculares, mediastinal, o ganglios linfáticos distantes; pulmón; hígado; hueso)

Especificar el sitio (s), si conocido: _____

4.5. ESTADIO FIGO (2018)⁸

___ I: Carcinoma está estrictamente confinado al cérvix (no se considera la extensión al cuerpo)

- ___ IA: Cáncer invasivo identificado solo microscópicamente, con máximo de invasión estromal de <5 mm. #
- ___ IA1: Medida de la invasión estromal ≤ 3 mm en profundidad.
- ___ IA2: Medida de la invasión estromal >3 mm y <5 mm en profundidad.
- ___ IB: Carcinomas invasivos de >5mm de profundidad de infiltración (mayores que estadio IA) limitadas al cérvix. ##
- ___ IB1: Carcinoma invasivo ≥ 5 mm de profundidad de invasión estromal y <2 cm en su mayor dimensión
- ___ IB2: Carcinoma invasivo ≥ 2 cm y ≤ 4 cm en su mayor dimensión
- ___ IB3: Carcinoma invasivo >4 cm en su mayor dimensión
- ___ II: **El carcinoma se extiende más allá del útero, pero no se extiende a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina.**
- ___ IIA: Compromiso hasta los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso de parametrios
- ___ IIA1: Carcinoma invasivo <4 cm en su mayor dimensión
- ___ IIA2: Carcinoma invasivo >4 cm en su mayor dimensión
- ___ IIB: Compromiso parametrial pero no a la pared pélvica lateral.
- ___ III: **El carcinoma se extiende al tercio inferior de la vagina y/o a la pared pélvica lateral y/o causa hidronefrosis o disfunción renal y/o afecta a los ganglios linfáticos para-aórticos. ###**
- ___ IIIA: El carcinoma afecta el tercio inferior de la vagina pero sin extensión a la pared pélvica lateral.
- ___ IIIB: Extensión a la pared pélvica lateral, y/o hidronefrosis/insuficiencia renal (excepto que sea causado por otros motivos)
- ___ IIIC: Afectación de ganglios linfáticos pélvicos y/o para-aórticos, independiente del tamaño tumoral y su extensión (especificar si r o p) ###
- ___ IIIC1: Metástasis solo a ganglios linfáticos pélvicos
- ___ IIIC2: Metástasis a ganglios linfáticos para-aórticos
- ___ IV: **Carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o compromete (corroborado por biopsia) la mucosa de la vejiga y/o recto o se extiende a órganos distantes. (edema bolloso no es suficiente para clasificar un tumor como T4)**
- ___ IVA: Extensión a órganos pélvicos adyacentes
- ___ IVB: Extensión a órganos distantes.

- Cuando hay dudas, se debe asignar el menor estadio.

Estudios de Imagen y de anatomía patológica pueden ser utilizados, cuando disponibles, para complementar los hallazgos clínicos en relación al tamaño tumoral y extensión, en todos los estadios.

Invasión vascular/linfática no cambia el estadio. La extensión lateral de la lesión ya no es considerada.

Añadir la connotación r (imagen) o p (patología) para indicar los hallazgos que son utilizados para asignar el caso como Estadio IIIC. Por ejemplo: si la imagen indica metástasis de ganglios linfáticos pélvicos, el estadio asignado sería IIICr, y si confirmado por hallazgos de patología sería estadio IIICp. El tipo de modalidad de imagen o técnica de patología usado debería ser siempre documentado.

5. ROL DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN

Las técnicas de imagen evalúan la extensión local, ganglionar y a distancia de la enfermedad con el fin de valorar su pronóstico y, fundamentalmente, para orientar su manejo terapéutico.

La clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es la más utilizada mundialmente para determinar el pronóstico de las pacientes⁸. Se trata de una clasificación puramente clínica porque el acceso a las pruebas de imagen no es universal y se pretende uniformidad en la estadiificación de las mujeres en todo el mundo. La FIGO recomienda, no obstante, la utilización de pruebas de imagen para el manejo correcto individualizado de las pacientes.

En caso de disponer de estudios imagenológicos más precisos los cuales, lamentablemente no se encuentra disponibles en todos los centros, se recomienda utilizar las siguientes pruebas:

- Rx de tórax.
- RM pélvica.
- TC abdómino-pélvico: cuando se detecten adenopatías pélvicas en la resonancia, o según criterio clínico, para valorar ganglios paraaórticos y resto de órganos abdominales.
- Otras (dependiendo de resultados anteriores): Tomografía computarizada (TC) de tórax, Tomografía por emisión de positrones (PET-TC), cistoscopia, rectoscopia, gammagrafía ósea, etc.

5.1. EXTENSIÓN LOCAL

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) PÉLVICA⁹⁻¹²:

La RM es la técnica indicada en el estudio de extensión local del cáncer por su mayor resolución tisular. La utilidad del contraste intravenoso en el estudio de extensión es controvertida y su uso se recomienda en la evaluación de lesiones de pequeño tamaño difíciles de delimitar en secuencias T2.

La RM determina el tamaño tumoral con exactitud, y lo hace con una precisión claramente superior a la de la TC y la exploración física.

La capacidad de la RM para detectar infiltración parametrial depende en gran parte de la calidad del estudio. Se considera que la precisión de la RM varía entre el 80 y el 87%.

La RM selecciona cuáles de las mujeres en las que el tratamiento de elección es la cirugía van a poder beneficiarse de una cirugía conservadora con resección aislada del cérvix. Los criterios de selección son de nuevo el tamaño y la distancia entre el límite craneal del tumor y el orificio cervical interno, que deberá ser de un mínimo de 1 cm para permitir una resección segura.

5.2. EXTENSIÓN A DISTANCIA

En situación de enfermedad cervical con evidencia de diseminación ganglionar retroperitoneal, el riesgo de extensión a distancia existe y justifica una ampliación del estudio de RM de estadificación con una TC de tórax, abdomen y pelvis debido a la mayor disponibilidad. La comprobación de diseminación hematógena modifica el pronóstico (estadio IV) y en algunos casos también la conducta terapéutica.

Se ha descrito que la PET combinada con la TC detecta mayor número de lesiones metastásicas que la TC aislada o la RM, aunque sin una traducción clara en la supervivencia. Las lesiones detectadas en PET que impliquen una modificación en el tratamiento deberán confirmarse cito/ histológicamente.

5.3. CONTROLES

Aunque la evidencia disponible acerca del beneficio de los protocolos de seguimiento post terapéutico del cáncer de cérvix ofrece resultados controvertidos, la posibilidad de rescate depende del diagnóstico precoz de la recidiva.

Control tras cirugía:

Se recomienda realizar controles con RM a pacientes tratadas con cirugía conservadora de fertilidad.

La mayoría de las recidivas tras una histerectomía radical se localiza en la pelvis y eso hace que la técnica más utilizada en el control sea la RM de pelvis.

Para la detección de recidivas a distancia se recomienda realizar TC de tórax y abdominopélvico. En caso de disponibilidad y ante la superioridad del PET se recomienda un estudio complementario con esta técnica si existe disponibilidad.

5.4. RECIDIVA

Una vez se ha establecido la fibrosis en la región tratada con radioterapia, la evaluación de una posible recidiva local resulta muy difícil a la exploración física. Por lo tanto, en este contexto son importantes las pruebas de imagen. Es recomendable realizar el estudio de recidiva local con RM dado que, además de su detección, es fundamental realizar un correcto estudio de extensión local para planificar el tratamiento adecuado. La *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) recomienda la utilización de contraste i.v. para diferenciar entre fibrosis y tejido tumoral, y para la detección de posibles fístulas⁹. Estudios preliminares sugieren que las secuencias de difusión podrían facilitar la detección de la recidiva en el seno de la fibrosis. Es fundamental descartar la presencia de enfermedad diseminada a otros niveles, comprobando la ausencia de enfermedad a distancia mediante PET-TC o TC de tórax y abdominopélvico⁹.

5.5. ENFERMEDAD RESIDUAL

La capacidad diagnóstica de la RM para la detección de enfermedad residual tras tratamiento con radioterapia se ve mermada por los cambios inflamatorios producidos por el tratamiento, difíciles de diferenciar de restos tumorales en las secuencias morfológicas convencionales de RM. Además, en las primeras semanas tras la finalización del tratamiento, pueden ser todavía viables células que más adelante acaben necrosándose sin tratamiento adicional. Un estudio realizado por Hatano et al demostró que la precisión diagnóstica de la RM era mejor 3 y 6 meses después de la finalización del tratamiento tras la radioterapia¹³.

5.6. GUÍA DEL INFORME RADIOLÓGICO^{8,14}

Localización y tamaño del tumor

- **TAMAÑO TUMORAL:** el tamaño tumoral debe ser valorado en los tres planos ortogonales. En tumores inferiores a 2 cm porque el tamaño se correlaciona directamente con el riesgo de recidiva) y la distancia entre el límite craneal del tumor y el orificio cervical interno, que deberá ser de un mínimo de 1 cm para permitir una resección segura.
- **LOCALIZACIÓN:** labio anterior, labio posterior, dividir el estroma cervical por cuadrantes.
- **PATRÓN DE CRECIMIENTO TUMORAL:** ENDO / EXOFÍTICO.

Infiltración local del tumor

- INVASIÓN PARAMETRIAL (pérdida de la línea hipointensa estroma cervical respetado): SI / NO
- INVASIÓN VAGINAL: SI/NO
- EXTENSIÓN PROXIMAL HACIA LAS PAREDES UTERINAS: distancia
- INFILTRACIÓN DE PARED PÉLVICA: SI/NO
- HIDRONEFROSIS: SI/NO
- INVASIÓN DE ÓRGANOS VECINOS: vejiga/recto

Diseminación ganglionar

Metástasis a distancia: Implantes peritoneales, metástasis óseas.

6. PROTOCOLO DE MANEJO CÁNCER DE CUELLO UTERINO

En esta sección se presentan la estadificación y su agrupación TNM, para luego abordarla desde el punto de vista del tratamiento.

6.1. ESTADIFICACIÓN (FIGO, 2018) / TNM (AJCC, 8ª ed.)

0: carcinoma *in situ* o neoplasia intraepitelial de grado III.

IA / T1a: el carcinoma invasivo diagnosticado sólo mediante microscopía; la invasión del estroma cervical debe ser ≤ 5 mm

IA1 / T1a1: invasión del estroma ≤ 3 mm

IA2 / T1a2: estromal invasión > 3 y ≤ 5 mm

IB / T1b: carcinoma invasivo confinado al cuello uterino o mayor que la etapa histopatológica IA

IB1 / T1b1: carcinoma invasivo ≥ 5 mm invasión del estroma, y < 2 cm en su mayor dimensión

IB2 / T1b2: carcinoma invasivo de ≥ 2 cm invasión del estroma y < 4 cm en su mayor dimensión

IB3 / T1b2: carcinoma invasivo ≥ 4 cm en su mayor dimensión.

II / T2: el tumor invade más allá del útero, pero no la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina

IIA / T2a: sin invasión parametrio

IIA1 / T2a1: carcinoma invasivo < 4 cm en su mayor dimensión

IIA2 / T2a2: carcinoma invasivo ≥ 4 cm en su mayor dimensión

IIB / T2b: con parametrio invasión obvias.

III / T3: El tumor se extiende a la pared pélvica y / o implica el tercio inferior de la vagina y / o causa hidronefrosis o no funcional del riñón y / o afecta a los ganglios linfáticos de la pelvis y / o paraaórticos

IIIA / T3a: participación del tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica

IIIB / T3b: extensión hasta la pared pélvica y / o hidronefrosis o riñón no funcionante (excepto si se sabe por otra causa)

IIIC / N1: metástasis y / o para-aórtico (especificado si "r" hallazgo imagen o "p" es hallazgos patológicos) de los ganglios linfáticos de la pelvis;

IIIC1 / N1: metástasis solamente en los ganglios linfáticos de la pelvis;

IIIC2/ N1: metástasis en los ganglios linfáticos para-aórtico.

IR: extensión más allá de la pelvis verdadera o invasión (confirmado por biopsia) de la vejiga de la mucosa o el recto. Edema buloso vesical apenas no permite que un caso sea asignado en el estadio IV

IVA / T4: invasión de órganos adyacentes; IVB / M1: enfermedad a distancia.

6.2. AGRUPACIÓN TNM (AJCC)

I: T1NOMO; **IA:** T1aNOMO; **IA1:** T1a1NOMO; **IA2:** T1a2NOMO;
IB: T1bNOMO; **IB1:** T1b1NOMO; **IB2:** T1b2NOMO;
II: T2NOMO;
IIA: T2aNOMO; **IIA1:** T2a1NOMO; **IIA2:** T2a2NOMO; **IIB:** T2bNOMO;
III: T3NOMO; **IIIA:** T3aNOMO; **IIIB:** T3bNO-1MO, T1-3N1MO;
IVA: T4NO-1MO; **IVB:** T1-3NO-1M1.

Observación:

Antes la estadificación de la FIGO se basaba predominantemente en el examen clínico con adición de ciertos procedimientos permitidos para cambio en el estadio. La estadificación FIGO fue modificada en 2018, permite que la imagen y los hallazgos patológicos, cuando esté disponible, pueden definir el estadio⁸.

6.3. CÓMO ESTADIFICAR

- **Examen pélvico:** (ginecológico y rectal) bajo anestesia.
- **Tomografía:** la detección de los ganglios linfáticos paraaórticos utilizando TC tiene una sensibilidad de alrededor de 35% y especificidad del 90%¹⁵; la sensibilidad para detectar ganglios linfáticos pélvicos es del orden de 25%¹⁶.
- **Resonancia nuclear magnética (RNM) de abdomen y pelvis con contraste:** para evaluar ureteres, ganglios pélvicos y retroperitoneales a partir del estadio IB.
 * RNM proporciona más detalles que la TC en términos de tamaño de las lesiones primarias y linfadenopatías¹⁷⁻²⁰. Mayor sensibilidad para la detección de metástasis de ganglios linfáticos (60 vs. 43%), así como detección de compromiso de parametrio, infiltración de la vejiga y el recto con RM²¹.
- **Tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC):** en las pacientes en estadio > IB1, principalmente en en las que se sospecha un compromiso ganglionar. El impacto de examen PET-CT recomendado rutinariamente para la estadificación de la enfermedad en las primeras etapas es limitado e incierto en etapas de enfermedad localizada hasta IB1²²⁻²⁴. Sin embargo, este examen puede ser beneficioso en la pelvis para detección ganglionar y enfermedad paraaórtica de estadios IB2-IVA²⁵⁻²⁹. PET-TC un potencial beneficio de detectar recurrencias asintomáticas pasibles la curación³⁰. El examen por PET-TC también puede influir en la decisión terapéutica^{31,32}.

- La cistoscopia y la rectosigmoidoscopia son importantes en la estadificación, pero sólo en pacientes que presenten signos sugestivos de invasión de vejiga o recto en los exámenes de imagen^{33,34}.

Observación:

- La discrepancia entre la estadificación clínica frente a la enfermedad pélvica puede llegar a 47% en etapas IB y IIB³⁵.
- Las recomendaciones formuladas se refieren tanto a los carcinomas de cérvix epidermoides como a los no epidermoides, incluidos particularmente los carcinomas adenoescamosos.

6.4. CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DEL RIESGO

Las pacientes con enfermedad localizada sometidas a la cirugía deben ser clasificadas en riesgo bajo, intermedio o alto a depender de los hallazgos anatómopatológicos. Esta clasificación es importante en la selección de la terapia complementaria.

Bajo riesgo: pacientes sin criterios de riesgo intermedio o alto.

Riesgo intermedio: pacientes que no tienen criterios de alto riesgo y tienen las siguientes características:

Tabla 1. Características del Riesgo Intermedio.

Invasión linfática o vascular	Invasión estromal	Tamaño Del tumor
-	> 1/3	≥ 4,0 cm
+	> 2/3	independiente
+	> 1/3 y <2/3	≥ 2,0 cm
+	<1/3	≥ 5,0 cm

Alto riesgo: pacientes con afectación de los ganglios linfáticos de la pelvis y/o márgenes quirúrgicos comprometidos y/o compromiso microscópico de parametrios.

7. TRATAMIENTO POR ESTADIOS

7.1. CARCINOMA IN SITU

En casos de contraindicación quirúrgica o lesiones multifocales braquiterapia (BQT):

- **Mejorado:** BQT 2D dosis de 45 - 50 Gy a punto A
- **Máxima:** BQT 3D dosis al HRCTV 45 - 50 Gy (36), 5y DFS 100% in 21pts (BQT)

7.2. ESTADIO CLÍNICO IA1

- Histerectomía total, convencional, laparoscópica o por vía robótica es el tratamiento recomendado para pacientes con paridad satisfecha y que presentan tumor con invasión de hasta 3 mm, sin invasión linfática y vascular. No hay necesidad de disección de ganglios linfáticos, porque el riesgo de metástasis de los ganglios linfáticos es <1%³⁷⁻³⁹.
- No es necesario eliminar el ovario en pacientes con enfermedad en estadios tempranos^{41,42}.
- Traquelectomía vía vaginal o conización, estos dos últimos en particular para pacientes que desean preservar la fertilidad.
- Conización puede ser una opción para los pacientes que desean mantener la fertilidad, en estadio IA1 tumores sin invasión linfática y vascular y márgenes libres⁴³⁻⁴⁵. En un estudio retrospectivo que incluyó 1.409 portadoras de carcinoma de cuello de útero en estadio IA1, la SG en 5 años fue similar a la de las que se sometieron a la conización (n = 568, 98%) en comparación con la histerectomía (n = 841, 99%)⁴⁶.
- Otra opción para este grupo con enfermedad precoz en estadios IA1, IA2 e IB1 (tumores <2 cm) y sin invasión vascular es la traquelectomía convencional, laparoscópica o por vía robótica, asociada a la tasa de recurrencia del 5% y mortalidad del 3%⁴⁷⁻⁵³.
- Para mujeres sin condiciones quirúrgicas, radioterapia (RT) externa y/o braquiterapia aislada.
- Investigación del ganglio centinela (LNS) en los casos de invasión vascular.

7.3. ESTADIO IA1

Riesgo de linfonodos pélvicos positivos 1% recurrencia 2%

Sin invasión linfovascular

- *Con deseo de preservar fertilidad*
 - Conización: con margen negativo de 3 mm.
 - Profundidad de 10 mm
 - Colposcopia satisfactoria
- *Sin deseo de fertilidad*
 - Histerectomía extrafascial PIVER I

Con invasión linfovascular

- *Con deseo de preservar fertilidad*
 - Conización
 - Traquelectomía con SNL
 - Traquelectomía con vaciamiento linfonodal pélvico
 - *Sin deseo de preservar fertilidad*
- **Operable**
 - Histerectomía extrafascial PIVER I con linfonodo centinela o vaciamiento linfonodal pélvico
 - **No operable**
 - Con contraindicación quirúrgica
 - *Con factores de riesgo legrado endocervical positivo y márgenes de la pieza comprometidos
 - Mejorado: RT externa 3D 45 Gy más BQT 2D 65-75 Gy Punto A
 - Máximo: IMRT 45 Gy más BQT 3D HRCTV 65-75 Gy
 - *Sin factores de riesgo legrado endocervical negativo y márgenes de la pieza libre
 - Mejorado: BQT 2D 65-75 Gy a Punto A
 - Máximo: BQT 3D HRCTV 65-75 Gy

7.4. ESTADIOS CLÍNICOS IA2, IB1 E IB2

- Histerectomía total con investigación del LNS y, si la técnica no está disponible, realizar linfadenectomía pélvica bilateral.
- Para pacientes no candidatas a cirugía, tratamiento definitivo con RT externa seguido de braquiterapia.

- Para aquellas en estadios IA2 y IB1 (tumores <2 cm sin invasión vascular) y que desean mantener la fertilidad, considerar conización (IA2) o traquelectomía con investigación del LNS o linfadenectomía pélvica.

Observación:

- La curabilidad para las pacientes en estos estadios gira alrededor del 85 al 90%⁵⁴. El período libre de enfermedad en 5 años para tumores con hasta 4 cm fue de 82 y 80% y para tumores arriba de 4 cm, de 63 y 57%, respectivamente.
- Para las mujeres deseadas de embarazo futuro, conización (estadio clínico IA2) o traquelectomía pueden ser alternativas a la cirugía radical o RT⁵⁵.
- En casos seleccionados de pacientes embarazadas que presentan tumores <2 cm y ausencia de compromiso clínico linfonodal y cuyo período de gestación ya está al final del segundo trimestre o en el tercer trimestre, se puede retrasar el tratamiento definitivo. Se deben acompañar estrictamente y, después del parto, iniciar el tratamiento indicado. El embarazo, aparentemente, no se asocia con un mal pronóstico o con mayores tasas de complicaciones obstétricas^{56,57}.

7.5. ESTADIO IA2

Riesgo de linfonodos positivos 3-7%

- Sin deseo de preservar fertilidad
 - Histerectomía radical con vaciamiento linfonodal pélvico con muestreo linfonodal paraaortico (evaluar linfonodo centinela)
 - Mejorado: RT externa 3D 45 Gy más BQT 2D 70 - 80 Gy Punto A
 - Máximo: IMRT 45 Gy más BQT 3D 70 - 80 Gy HRCTV
- Con deseo de preservar la fertilidad
 - Conización más vaciamiento linfonodal y muestreo linfonodo paraaórtico
 - Traquelectomía más vaciamiento linfonodal y muestreo linfonodo paraaórtico (evaluar linfonodo centinela)

7.6. ESTADIO IB1 (MENOR DE 2CM)

Riesgo de linfonodos positivos de 16%

- Con deseo de fertilidad
 - Traquelectomía más vaciamiento linfonodal pélvico (traquelectomía radical), más muestreo linfonodos paraaorticos. Evaluar linfonodo centinela.

- Sin deseo de fertilidad
 - Cirugía y Radioterapia similar sobrevida global 83% y sobrevida libre de enfermedad 74% y recurrencia 25%.
 - Morbilidad peor con cirugía 28% y Radioterapia 12%⁵⁴.
 - Anexo histerectomía radical con vaciamiento linfonodal y muestreo linfonodo paraaórticos. Evaluar linfonodo centinela.
 - Mejorado: radioterapia externa 3D 45 Gy más BQT 2 D 80-85 Gy punto A;
 - Máximo: IMRT 45 Gy más BQT 3D 80 A 85 Gy HRCTV.

7.7. ESTADIO IB2 (MAYOR DE 2 CM Y MENOR A 4 CM) Y IIA1

88% de sobrevida

- Con deseo de preservar fertilidad
 - Traquelectomía más vaciamiento linfonodal, evaluar linfonodo centinela (en casos muy seleccionados)
- Sin deseo de preservar fertilidad y/o contraindicación quirúrgica
 - Anexo histerectomía radical con vaciamiento linfonodal y muestreo linfonodo paraaórticos. Evaluar linfonodo centinela.
 - Mejorado: Radioterapia externa 3D 45 Gy mas BQT 2D 80-85 Gy al Punto A;
 - Máximo: IMRT 45 Gy más BQT 3D 80 A 85 Gy HRCTV.
En caso de cirugía considerar adyuvancia según criterios de Sedlis.
- Sin contraindicación quirúrgica
 - Riesgo Intermedio
 - Criterios de Sedlis (GOG 92)
 - 2 de 3 criterios para considerar
 - Riesgo Intermedio
 - NO quimioterapia concurrente

Tabla 2. Criterios de Sedlis.

Invasión Linfovascular	Profundidad de invasión estromal	Tamaño Tumoral
Positiva	Profunda	Cualquiera
Positiva	Media	Igual o mayor a 2cm
Positiva	Superficial	Igual o mayor a 5cm
Negativa	Media o Profunda	Igual o mayor a 4cm

- Mejorado: radioterapia externa 3D 45 - 50 Gy más boost con BQT 50 - 60 Gy Punto A.
- Máximo: IMRT 45 - 50 Gy más BQT 50 - 60 Gy HRCTV.
BQT en caso de tumor mayor a 5 cm y márgenes menor a 0,5 cm.
- Riesgo Alto RT/QT.

Criterios de PETERS RTOG-91-12.

1 solo factor necesario para considerar Riesgo Alto.

Aumenta la sobrevida libre de progresión de 63 a 80% y sobrevida global 71 a 81%.

- Márgenes comprometidos
- Linfonodos positivos
- Parametrios comprometidos

- Mejorado: radioterapia externa 45-50 Gy evaluar boost con BQT 50 a 60 Gy Punto A.
- Máximo: IMRT 45 - 50 Gy más boost con BQT 50 - 60 Gy HRCTV⁵⁸
BQT en caso de margen comprometido y/o parametrios positivos⁵⁹

- Con contraindicación quirúrgica, RT exclusiva:
 - Mejorado: Radioterapia externa 3D 45 - 50 Gy y braquiterapia 2D 75 - 85 Gy Punto A
 - Máximo: IMRT 45 Gy más BQT 75 - 85 Gy HRCTV
 - QT a base de cisplatino 40 hasta 70 mg mt2

7.8. ESTADIOS CLÍNICOS IB3 E IIA

- RT [preferentemente IMRT] con quimioterapia concomitante con cisplatino, 40 mg / m² / EV semana durante 6 semanas (comenzando en el primer día RT), seguido por la braquiterapia.

- Como alternativa, en histología no epidermoide, histerectomía total con linfadenectomía pélvica bilateral con o sin linfadenectomía paraaórtica y tratamiento adyuvante a depender de la presencia de criterios de riesgo intermedio o alto o RT externa (preferentemente de intensidad modulada IMRT) con quimioterapia concomitante con cisplatino, 40 mg / m² / EV semana durante 6 semanas (comenzando en el primer día RT), seguido de braquiterapia.

- Radioterapia

7.9. ESTADIO IB3 - IIA2 (TUMOR MAYOR DE 4 CM)

- Básico: QT neoadyuvante más PIVER III. En caso de no obtener márgenes libres evaluar más quimioterapia o remitir a centro con RT.
- Limitado: RT más QT y reevaluar, en caso de persistencia tumoral evaluar tipo extrafascial; remitir a centro con BQT. Evaluar linfadenectomía selectiva o biopsia en linfonodos con sospecha de malignidad.
- Mejorado: RT externa 3D 45 - 50 Gy más boost a tumor 9 - 15 Gy más BQT

2D 85 Gy a punto A.

- Máxima: RT externa IMRT45 - 50 más boost a tumor 9 - 15 Gy BQT 3D 85 Gy HRCTV

Observación:

- Aunque la cirugía o RT sola da posibilidades de curación superiores al 70% con supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años del 80%, en aquellas con enfermedad clínicamente voluminosa (IB2 y IIA2) la quimiorradiación da beneficio como tratamiento de primera línea, como se demuestra en los ensayos aleatorios^{60,61}. El metaanálisis con más de 3.000 mujeres demostró que la adición de QT a la RT dio una reducción en el riesgo de muerte del 30%; La ganancia más alta se encontró en estudios con más pacientes en estadios I y II⁶².
- Quimioterapia + RT comparado a quimioterapia neoadyuvante (635 pacientes en estadios IB2, IIA y IIB carcinoma escamosas, esquema de quimioterapia neoadyuvante carboplatino, AUC 5-6, y paclitaxel, 175 mg / m² cada 3 semanas durante tres ciclos). La SLP a los 5 años fue mayor en el brazo de radioquimioterapia con cisplatino, 40 mg / m² semanal (76,7 vs 69,3%); HR = 1,38; IC del 95%: 1,02-1,87; p = 0,038) sin diferencia en la tasa de SG⁶³.

7.10. ESTADIOS PATOLÓGICOS IA2 Y IB DE RIESGO BAJO

- La capacidad de curación para estas pacientes es de alrededor de 90% y no hay indicación de tratamiento postoperatorio⁶⁴.

7.11. ESTADIO PATOLÓGICO IB DE RIESGO INTERMEDIO

- Tratamiento adyuvante con RT externa (preferentemente IMRT) ± braquiterapia. Para pacientes con tumores > IB1 con histología adenocarcinoma o carcinomas adenoescamosos (en particular con la invasión linfática y / o vascular), considerar el tratamiento con radioterapia externa (preferiblemente IMRT) ± braquiterapia concomitante a la quimioterapia con cisplatino, 40 mg / m² / EV por 6 semanas (iniciando el primer día de RT externa).

7.12. Estadios patológicos IB e IIA de alto riesgo y IIB

- Tratamiento adyuvante con RT externa (preferentemente IMRT) ± braquiterapia concomitante a la QT basada en platino. Esquemas aceptables incluyen cisplatino, 40 mg / m² / semana durante 6 semanas (a partir de D1 de RT externa) o cisplatino 70 mg / m² IV, D1, y 5-FU, 1000 mg / m² / día EV en infusión continua, del D1 al D4, cada 3 semanas, durante 4 ciclos (2 ciclos durante la RT y 2 ciclos después).

- Una opción en pacientes sin enfermedad clínica para el tratamiento concomitante es el tratamiento secuencial con carboplatino , AUC 5 EV en D1, y paclitaxel, 175 mg / m² EV, durante 3 h, en el D1, cada 3 semanas, por 4 ciclos, seguidos de RT externa (preferentemente IMRT) ± braquiterapia.

Estudio prospectivo de 268 pacientes con tumores que cumplen características potencialmente más desfavorables, tales como la afectación de ganglios linfáticos pélvicos, márgenes quirúrgicos o parametrial, fue el primero en demostrar que el tratamiento con quimioterapia (cisplatino y 5-FU durante 4 ciclos, dados simultáneamente con los dos primeros ciclos con RT), aumentó la SLP (80 vs. 63%; HR = 2,01; p = 0,003) y la supervivencia a los 4 años (81 vs. 71%; HR = 1,96; p = 0,007) en comparación con la RT sola después de la cirugía radical⁶⁵.

El uso de cisplatino semanal aislado por RT es una opción menos tóxica⁶⁶.

7.13. ESTADIOS CLÍNICOS IIB, III E IVA

- Radioterapia externa (IMRT preferentemente) a una dosis de 50,4 Gy concurrente con la quimioterapia basada en cisplatino 40 mg / m² / EV semanal durante 6 semanas (comenzando D1 RT), seguido de braquiterapia (30-35 Gy)^{67,68}.
- En la mayoría de los casos, se observó que el tratamiento combinado era superior a la RT (7,5%, p <0,001), control locorregional (ganancia del 7,5%, p <0,001) 8,4%, p <0,001) y respuesta completa (CR) (ganancia del 10,2%, p = 0,027)⁶⁹.
- Carcinoma cervical IIB /IVA con evidencia de compromiso de ganglio linfático paraaórtico⁷⁰.
 - Opción A: cisplatino con gemcitabina semanal durante 6 semanas concomitantes con RT externa, seguido de la braquiterapia, seguido de dos ciclos adicionales adyuvantes
 - Opción B: cisplatino semanal + RT externa durante 6 semanas, seguido de braquiterapia
 - Se observó un importante aumento en la toxicidad, y casi el 86,5% de las pacientes del brazo A presentaron al menos un episodio de toxicidad grado 3 o 4 en comparación con el 46,3% de las tratadas con monoterapia (p <0,001).
- Quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y gemcitabina durante 3 ciclos seguida de quimioradioterapia (RT externo y cisplatino semanal) y la braquiterapia hay beneficio en términos de tasa de respuesta, o SLP SG⁷¹.

Un estudio de fase II, evaluó 107 pacientes con enfermedad localmente avanzada (FIGO IIB-IVA).

- Histerectomía post-tratamiento con radioquimioterapia^{72,73}.
 - El primer estudio aleatorizado para evaluar este punto incluyó 256 pacientes con enfermedad masiva IB2 tratadas con RT o RT seguida de histerectomía y no mostró diferencias estadísticamente significativas en los resultados clínicos, excepto por la tendencia de menor recurrencia local en pacientes tratadas con cirugía (27 frente a 14%).
 - El segundo estudio aleatorizado, 211 pacientes incluidos IB2-IIB, en comparación RT externa en dosis de 50,4 Gy con cisplatino 40 mg / m² semanal EV asociados con gemcitabina 125 mg / m² / semana EV, a continuación braquiterapia o histerectomía y disección de los ganglios linfáticos pélvicos con muestreo de ganglios paraaórticos. A los 36 meses de seguimiento medio, las tasas de SLP (74,8 vs. 71,7%) y SG (76,3 frente a 74,5%) fueron similares entre los brazos⁷⁴.
- En casos donde hay contraindicación para la administración de cisplatino, la conducta debe ser individualizada. Estudios de fase II con 60 pacientes con enfermedad localmente avanzada mostró tasa de CR, respuesta parcial (PR) 80 y 83%, respectivamente, con el tratamiento con capecitabina 825 mg / m² VO, 2/día, de lunes a viernes, durante la RT, seguida de 6 ciclos de capecitabina 1.000 mg / m² 2/día durante 14 días cada 21 días⁷⁵.
- Una opción a considerar es la combinación de carboplatino, AUC 2 y paclitaxel 40 mg / m², ambos asociados a RT, seguido de la braquiterapia, estudio fase II mostró tasa de CR de 91%⁷⁶.
- Radioterapia

7.14. ESTADIO IIB Y IIIA

- II B Linfonodos positivos pélvicos de 16 - 21%
- III A Linfonodos positivos paraaórticos de 25 - 31%

Sobrevida cirugía vs RT es de 81 y 75% respectivamente, pero las complicaciones son de 12% para RT QT y 26% para cirugía

La terapia con platinos y RT aumenta la supervivencia en un 6%

- Limitado: QT neoadyuvante y posterior cirugía tipo PIVER III, con muestreo linfonodos paraaórticos.

- Mejorado: RT externa 3D 45 - 50 Gy más boost a tumor 9 - 15 Gy más BQT 2D 85 Gy a Punto A.
- Máxima: RT externa IMRT45 - 50 más boost a tumor 9 - 15 Gy BQT 3D 85 Gy HRCTV.

Evaluar campos extendidos a linfonodos paraaórticos bajos.

7.15. ESTADIO III B - IVA

RT/QT concurrente.

RT externa IMRT o 3D más QT concurrente más BQT 2D o 3D. Evaluar campo extendido a linfonodos paraaórticos bajos.

- Mejorado: Radioterapia de haz externo (EBRT) 3D 45 - 50 Gy y/o boost al tumor de 10,8 Gy más boost parametrial 9 - 15 Gy y BQT 2D 75 - 85 Gy punto A.
- Máximo: IMRT 45 - 50 Gy y/o boost al tumor de 10,8 Gy más boost parametrial 9- 15 Gy y BQT 3D 75 - 85 Gy HRCTV.

- Observación

- La quimioterapia neoadyuvante sólo debe emplearse en el contexto de protocolos de investigación, como resultados de los estudios prospectivos aleatorizados y meta-análisis no mostraron ningún impacto positivo a la supervivencia o al control locorregional^{77,78}.
- El tipo de RT empleado parece influir sobre la toxicidad. Por ejemplo, un estudio retrospectivo de 96 pacientes en comparación con el convencional IMRT a RT convencional, demostró una reducción significativa en la toxicidad gastrointestinal de grado 3 y 4 (4 vs. 21%, $p < 0,01$), genitourinario (2 vs 11%; $p < 0,01$) y dermatológica (0 vs. 9%, $p < 0,01$)⁷⁹⁻⁸¹.
- Las pacientes con insuficiencia renal debido a la hidronefrosis deben ser evaluadas por urólogos con la perspectiva de hacer catéter doble J o nefrostomía y la función renal puede normalizar para el tratamiento con cisplatino. Un estudio retrospectivo de 539 mujeres con carcinoma cervical en la etapa IIIB sugiere que el tratamiento del riñón afectado con catéter doble J o nefrostomía se asocia con tasas más altas y SG apoya esta recomendación⁸².
- Los estudios con más de 3.400 pacientes han sugerido que las mujeres tabaquistas, en particular las que fuman 20 o más cigarrillos / día, presentan mayor número de complicaciones actínicas, sobre todo de tracto gastrointestinal y vesical, cuando tratadas con RT pélvica⁸³, y mayor riesgo de muerte^{84,85}. Por lo tanto, deben ser fuertemente alentadas a interrumpir el consumo de cigarrillos en el momento del diagnóstico.

- Pacientes con IMC <18,5 kg / m² con cáncer de cuello uterino localmente avanzado tienen peor SG y más complicaciones relacionadas con el tratamiento que aquellos con peso normal o sobrepeso⁸⁶, denotando la importancia del apoyo nutricional.
- Un importante diagnóstico diferencial en pacientes con dolor sacral severo tras tratamiento radioterápico es, además de recidiva de enfermedad, la presencia de fractura inducida por RT, lo que ocurre en cerca de 5 a 35% de ellas. Las mujeres con historia de osteoporosis, más de 50 años, con terapia de reemplazo hormonal previo o bajo peso al nacer parecen tener mayor riesgo de desarrollar este tipo de fractura⁸⁷⁻⁹¹.

7.16. ESTADIO IVB O RECIDIVA

Pacientes con enfermedad metastásica o recurrente no susceptible de tratamiento local

- **Pacientes con ECOG 0/1 y ausencia de comorbilidad:** paclitaxel 175 mg / m IV durante 3 h y cisplatino , 50 mg / m² IV, D1 asociada con Bevacizumab 15 mg / kg IV, D1, cada 3 semanas.

Un estudio aleatorio de fase III con un diseño factorial 2 x 2 evaluó la combinación de bevacizumab en dos regímenes de quimioterapia. El estudio incluyó a 452 pacientes con CCU recurrente, metastásico o persistente que fueron asignados aleatoriamente para recibir QT con o sin bevacizumab , 15 mg / kg. Los regímenes de QT incluyen cisplatino, 50 mg / m² con paclitaxel, 135-175 mg / m² D1 o topotecan, 0,75 mg / m² D1 a D3 con paclitaxel 175 mg / m² D1 , cada 3 semanas. El uso de bevacizumab resultó en aumento en SG (17 frente 13,3 meses) con HR de 0,71 (0,54 a 0,94; p = 0,0035) aumento SLP (8,2 vs. 5,9 meses; HR = 0,67; IC 95%: 0,54 a 0,82; p = 0,0002) y mayor tasa de respuesta (48 vs 36%; p = 0,008) en comparación con no usar bevacizumab. El beneficio fue visto incluso en área previamente irradiada. El uso de este fármaco se ha asociado con mayor grado de sangrado 3 o 4 (5 vs.1%), trombosis / embolia (9 frente a 2%) y la fístula gastrointestinal (3 vs. 0)⁹².

- En aquellos que no pueden recibir platino, bevacizumab se puede combinar con topotecan , 0,75 mg / m² D1 a D3, o con paclitaxel , 175 mg / m², en D1, cada 3 semanas.
- En el caso de contraindicaciones para el uso de bevacizumab utilizar los siguientes regímenes de quimioterapia:
 - Paclitaxel 175 mg / m IV durante 3 h, combinada con cisplatino, 50 mg / m² EV, en el D1, cada 3 semanas; o

- TIP - paclitaxel 175 mg / m IV en 3 h D1, cisplatino , 70 mg / m IV, D2, e ifosfamida 1,5 g / m² (EV con mesna), D1 a D3 con el apoyo G-CSF , D7 a D11, cada 4 semanas.
- Otras opciones de acuerdo perfil de toxicidad y / o comorbilidades incluyen:
 - Vinorelbina, 30 mg / m² D1 y D8 con cisplatino 50 mg / m IV en D1, cada 3 semanas; o gemcitabina 1000 mg / m² D1 y D8 con cisplatino, 50 mg / m², en D1, cada 3 semanas;
 - Topotecan, 0,75 mg / m², en D1, D2 y D3, con cisplatino, 50 mg / m² D1;
 - Pemetrexed 500 mg / m IV con cisplatino 50 mg / m IV en D1, cada 3 semanas.

El estudio aleatorio GOG 204, fase III, comparó cuatro brazos de tratamiento: paclitaxel , 135 mg / m² , 24 H, D1, y cisplatino , 50 mg / m² , D2; Vinorelbina 30 mg / m² D1 y D8, y cisplatino , 50 mg / m² D1; Gemcitabina , 1000 mg /m² D1 y D8, y cisplatino , 50 mg /m² D1; Topotecan , 0,75 mg / m², en el D1, D2, D3, y cisplatino , 50 mg / m² D1, cada 3 semanas. Aunque no hubo diferencia en comparación con la SG entre los brazos, la combinación de paclitaxel con cisplatino fue el tratamiento que dio lugar a una tendencia a más tiempo libre de progresión, tasa de respuesta y calidad de vida, así como supervivencia⁹³.

Estudio aleatorizado de fase II de con 153 portadoras de carcinoma cervical metastático o recurrente evaluó el papel de la adición de paclitaxel en el esquema que contiene cisplatino e ifosfamida . El uso de tres fármacos se asoció con mayor tasa de respuesta (59 vs 33%; p = 0,002), SLP (7,9 frente a 6,3 meses, p = 0,023) y SG (15,4 frente a 13,2 meses)⁹⁴.

- **Las pacientes con ECOG 2 o enfermedades concomitantes graves:** quimioterapia paliativa con agentes individuales (cisplatino, 50 mg / m² EV, en el D1, cada 3 semanas, si no hay exposición previa, excepto si se usó como radiosensibilizante)⁹⁵⁻⁹⁷.
- Los siguientes agentes pueden ser considerados para la paliación después del fracaso o contraindicación de cisplatino : paclitaxel 80 mg / m IV semanalmente; vinorelbina, de 25 a 30 mg / m IV semanalmente; ifosfamida 1,2 g / m² (con mesna) EV, D1 a D5, cada 3 semanas; irinotecan 350 mg / m IV cada 3 semanas (o alternativamente 125 mg / m IV, D1 y D8 cada 3 semanas); gemcitabina 800 mg / m IV en D1, D8 y D15, cada 4 semanas; y pemetrexed, 500 mg / m² EV, cada 3 semanas.
- En los pacientes que recibieron monoquimioterapia, pero con alguna contraindicación para cisplatino, se puede utilizar el carboplatino, que se asocia con una tasa de respuesta del 16%⁹⁸.

- En pacientes con progresión de la enfermedad después de la quimioterapia basada en platino y expresión PDL-1 $\geq 1\%$ considerar el uso de pembrolizumab 200 mg IV en D1, cada 3 semanas. Estudios recientes han demostrado actividad de inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de cuello de útero metastásico. El estudio de fase I / II presentado en ASCO 2017 evaluó el uso de inmunoterapia en tumores ginecológicos asociados al VPH, enfermedad metastásica o recurrente, siendo incluidos 19 pacientes con CCU, usando nivolumab 240 mg IV cada 2 semanas hasta la progresión o toxicidad inaceptable. La tasa de respuesta fue 26,3% (CR 5,3%, 21,1% RP, 42,1% enfermedad estable)⁹⁹. Otro estudio de fase Ib evaluó utilizando pembrolizumab 10 mg / kg IV cada 2 semanas en 24 mujeres con carcinoma cervical metastásico o no resecable PDL-1 positivo, con tasa de RG de 17% (100). En ASCO 2018 se presentó una actualización del estudio de fase II¹⁵⁸, que incluyó a 98 mujeres que habían progresado a al menos una QT a base de platino, a recibir pembrolizumab e 200 mg IV cada 3 semanas. Sólo había respondedores en el grupo de PDL-1 en pacientes positivos (n = 81) con tasa de RG de 16%¹⁰¹. Sobre la base de este estudio, la agencia reguladora estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado en junio 2018, la utilización del anticuerpo monoclonal pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de cérvix recurrente o metastásico con expresión de PDL-1 después de la quimioterapia basada en platino.

17.17. RECIDIVA LOCORREGIONAL TRAS TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

- Exenteración pélvica: si la paciente ha recibido RT anterior o RT + QT basada en cisplatino. casos seleccionados de pacientes con recurrencia locorregional se pueden tratar con exenteración pélvica^{102,103}. El comprometimiento de la pared pélvica contraindica la exenteracion; la tríada de edema de miembro inferior, dolor ciático e hidronefrosis unilateral casi invariablemente sugiere comprometimiento de la pared pélvica.
- Para las pacientes con recurrencia después de la cirugía, RT proporciona tasa de control local en largo plazo entre 20 y 40%^{104,105}. Estudios retrospectivos sugieren que la adición de la quimioterapia administrada simultáneamente a RT se asocia con beneficio en la supervivencia en comparación con la RT sola¹⁰⁶.
- Si la recurrencia ha tenido lugar en área no irradiada (ver estadios clínicos IIB, III y IVA).

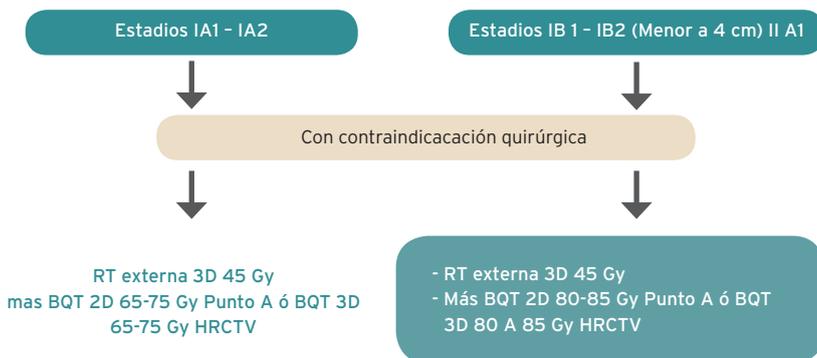
7.18. RECIDIVA PARA-AÓRTICA (ÁREA NO IRRADIADA) DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

- RT externa simultáneamente con la quimioterapia basada en cisplatino.

El análisis retrospectivo incluyendo 84 portadoras de carcinoma de cuello uterino recurrente sólo en área paraaórtica tratadas con RT (34 recibieron QT adyuvante) reportó tasa de supervivencia en 5 años del 31,3%. En el mismo estudio, las mujeres que recibieron dosis superiores a 5000 cGy tendían a obtener una mayor supervivencia a los 3 años (58 vs. 42,8%, $p = 0,007$)¹⁰⁷.

8. RADIOTERAPIA⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾

Se presentan los cuadros para sintetizar lo explicado más arriba.

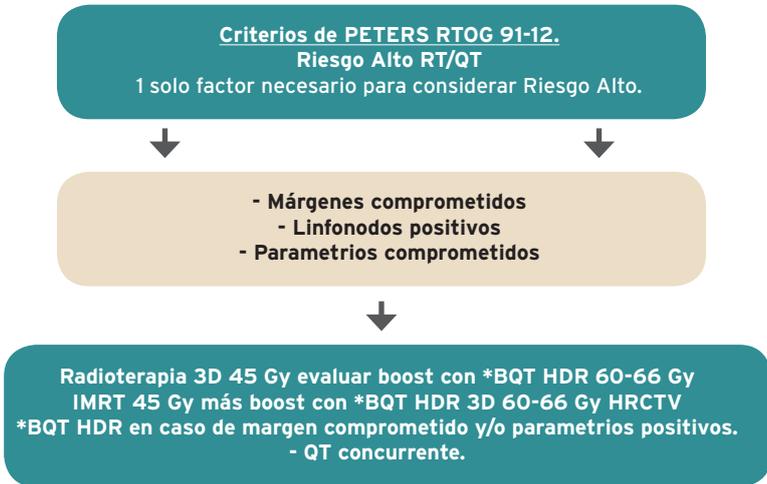
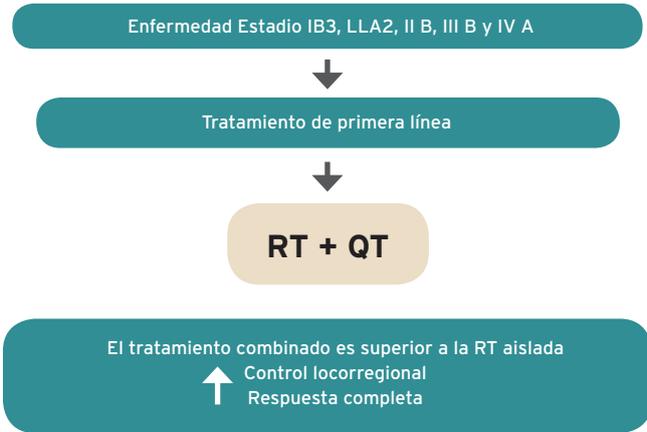


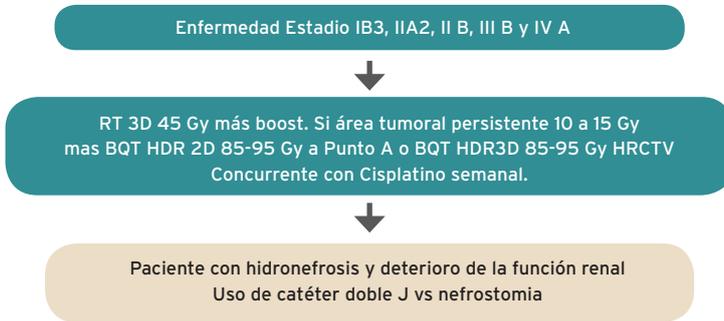
En caso de cirugía considerar adyuvancia criterios de Sedlis.

Riesgo Intermedio. Criterios de Sedlis (GOG 9)
2 de 3 criterios para considerar Riesgo Intermedio
NO quimioterapia concurrente.

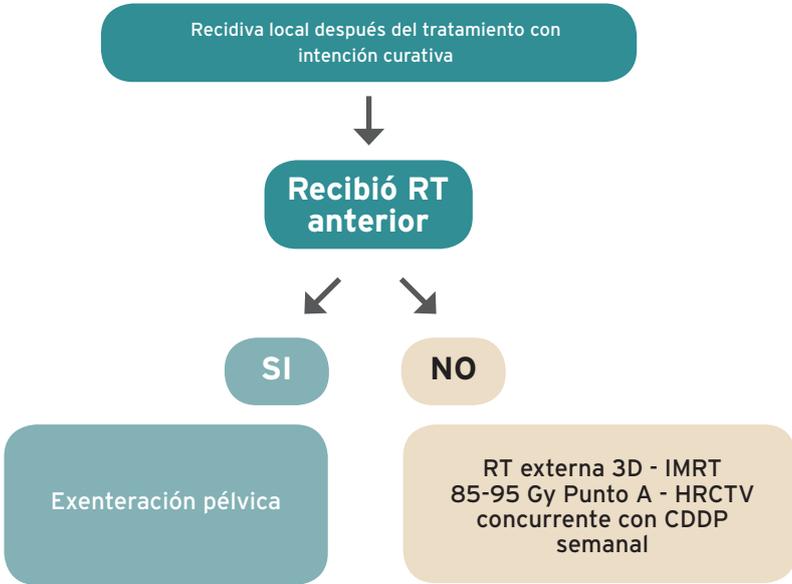
Invasión vascular	linfática	o	Invasión estromal	Tamaño del tumor
*			>1/3	≥4,0cm
+			>2/3	independiente
+			>1/3 y <2/3	≥2,0cm
+			<1/3	≥5,0cm

Radioterapia 3D 45 Gy mas boost con *BQT HDR 50 - 60 Gy
IMRT 45 Gy mas *BQT HDR 3D 50 - 60 Gy HRCTV.
*BQT en caso de tumor mayor a 5 cm y márgenes menor a 0,5 cm.





Fuente: Gynecol Oncal 119: 404, 2010; Eur. J. Obstet Gynecol Regrod Biol 155, 188, 2011



Re irradiación después del tratamiento con intención curativa

*Si recibieron RT y el tumor central es menor de 3 cm exenteración pélvica mas RT Intraoperatoria (si existe este recurso)

*Tumor menor de 2 cm
Histerectomía radical o reirradiación con SBRT

*Enfermedad periférica evaluar Cx + QT/RT local ó RT exclusiva dependiendo de las condiciones locales

*Lesiones únicas en cerebro o pulmón evaluar tratamiento quirúrgico y SRS
*En caso de lesiones múltiples RT paliativa y QT

*RT se puede indicar en hasta dos lesiones, variedad epidermoide e intervalo de recurrencia mayor a 12 meses.

RT Paliativa individualizar el caso

Sangrado vaginal o dolor pélvico. RT al volumen Tumoral dosis de 30 Gy en 10 Fracciones, 20 Gy en 5 Fracciones o 8 Gy en una Fracción

8.1. ENFERMEDAD RECURRENTE

Enfermedad recurrente o persistente depende del antecedente de cirugía, radioterapia o quimioterapia.

Si recibieron radioterapia y el tumor central es menor de 3 cm exenteración pélvica más RT Intraoperatoria si existe este recurso.

Tumor menor de 2 cm

Histerectomía radical o re irradiación con SBRT

Enfermedad periférica evaluar cirugía más quimioterapia y radioterapia local o radioterapia exclusiva dependiendo de las condiciones locales.

Si es una recurrencia; ensayos con QT:

- Sin RT previa: evaluar cirugía y luego RT QT más BQT
- Lesiones únicas en cerebro o pulmón evaluar tratamiento quirúrgico y RT
- En caso de lesiones múltiples RT exclusiva y QT

Rt se puede indicar en hasta dos lesiones, variedad epidermoide e intervalo de recurrencia mayor a 12 meses.

En metástasis hepáticas y pulmonares QT posterior a la cirugía.

En lesiones óseas la sobrevida es de 10 meses indicando RT paliativa del dolor y ácido zoledrónico

Si una paciente durante su vigilancia presenta una lesión metastásica única se debe evaluar en conjunto la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

En sangrado vaginal incoercible realizar RT hipofraccionada hemostática 3 fx de 400 cGy al CTV, estabilizar calores hemodinámicos y continuar tratamiento standard; en lo posible evitamos realizar este tratamiento debido a la radiobiología tumoral.

9. SEGUIMIENTO

A pesar de que no existe un consenso definitivo con relación a la mejor pauta de seguimiento, recomendamos:

En el 1er y 2do año: consulta médica, examen ginecológico cada 3-4 meses.

En el 3er, 4to y 5to año: consulta médica, examen ginecológico cada 6 meses.

Después del 5to año: controles anuales.

- La citología vaginal se debe realizar de forma semestral pues no contribuye a la detección precoz de la enfermedad recurrente.
- Los estudios de imágenes solo son recomendados basados en los síntomas de la paciente o en los datos encontrados al examen físico sospechosos de recurrencia.
- Los estudios de laboratorio clínico solo son requeridos basados en los síntomas o los datos encontrados al examen físico sospechosos de recurrencia.
- Se le debe educar a las pacientes sobre estilos de vida saludable, ejercicio físico periódico, adecuada nutrición, terapia de reemplazo hormonal si es requerida, efectos tardíos del tratamiento y los síntomas o signos que sugieran recurrencia.

9.1. ESTUDIOS DE IMÁGENES

Estadio I sin fertilidad conservada:

- Considerar en pacientes en estadio IB3 o los que hayan requerido tratamiento adyuvante post operatorio con radioterapia o quimio-radioterapia realización de PET/CT o TAC de tórax, abdomen y pelvis contrastada a los 3-6 meses de haber completado el tratamiento.

Estadio I con conservación de la fertilidad:

- RMN de pelvis contrastada a los 6 meses de la cirugía y después anual por 2-3 años.

Estadios II-IV:

- Considerar RMN de pelvis contrastada en los 3-6 meses después de haber completado el tratamiento.
- Considerar PET/CT, si disponible, o TAC de tórax, abdomen y pelvis contrastada a los 3-6 meses después de finalizado el tratamiento.

9.2. LA EDUCACIÓN A PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX DURANTE LA ETAPA DE SEGUIMIENTO:

Propósito: Lograr planes de seguimiento personalizados.

Para ello, el médico debe socializar el conocimiento científico, para desarrollar habilidades y recursos en los pacientes y sus familiares, a fin de que estos sean más competentes en la vigilancia y cuidado de su salud, extendiendo la acción de salud más allá del estricto ámbito de influencia del profesional o técnico especializado, convirtiendo a los usuarios de los servicios en verdaderos agentes de salud y promoviendo el protagonismo de la “familia responsable”.

Durante la fase de seguimiento, tanto el médico, como la enfermera, podrán utilizar la modalidad “cara a cara” u otros medios de comunicación disponibles, entre ellos el teléfono y el correo electrónico.

Los mensajes básicos estarán relacionados con:

- Coordinación del plan de seguimiento personalizado, conciliación del cronograma de citas y exámenes complementarios, así como la forma de comunicación que usarán para recordatorios de citas, anuncios de exámenes u otras acciones de control de su enfermedad.
- Información sobre los factores de riesgos asociados al CCU y las conductas preventivas, ajustando a la medida de las necesidades de cada paciente, los mensajes sobre la higiene personal y sexual, entre otros.
- Educación para la modificación de creencias, actitudes y prácticas de las pacientes con relación al cáncer, y cómo debe enfrentarse el control prolongado de su enfermedad, para aumentar su calidad de vida y supervivencia.
- Información sobre las particularidades del seguimiento y qué síntomas y signos vigilar, así como la posibilidad de complicaciones postratamiento, las comorbilidades, la ocurrencia de recidivas o la aparición de segundos cánceres.
- Educación para fomentar la adherencia terapéutica y las medidas de sostén, entre ellas el control de síntomas y el alivio del dolor.

Información para la adopción de medidas de rehabilitación integral.

9.3 COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Para mantener niveles de toxicidad aceptables, los límites de dosis a los órganos de riesgo deben seguir las recomendaciones de QUANTEC (QUANTITATIVE ANALYSIS OF NORMAL TISSUE EFFECT IN THE CLINIC)

- **AGUDAS:** hasta 6 meses posteriores al tratamiento: proctitis, enteritis, vaginitis, cistitis, dermatitis del tipo descamación seca y húmeda.
- **CRÓNICAS:** desde los 6 meses de concluido el tratamiento: estenosis vaginal (23%), estenosis uretral (2,5%), proctitis, rectorragi, cistitis, hematuria, fístula rectovaginal o vesicovaginal (2%), fractura de cabeza de fémur (<3%), esterilidad, dispareunia, dermatitis tipo teleangiectasias, fibrosis y úlceras crónicas.

10. CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y EMBARAZO

El CCU es la neoplasia más frecuente diagnosticada durante el embarazo, con una tasa de 1,5 a 12 mujeres para cada 100.000 embarazos. Dada la baja prevalencia es imposible el diseño de estudios aleatorizados y su actualización se basa en pequeñas series de casos y opiniones de expertos.

La estadificación es la misma que para los tumores del cuello uterino en mujeres no embarazadas. Las mejores pruebas para la estadificación son la ecografía y la RNM de abdomen y pelvis sin gadolinio. No se recomienda la PET-CT.

El diagnóstico y tratamiento en estas pacientes tiene como objetivos principales preservar la vida de la madre, proteger al feto de los efectos adversos del tratamiento y preservar la fertilidad de pacientes jóvenes que lo deseen.

El embarazo no modifica la progresión de la enfermedad, el efecto negativo en el pronóstico está dado por la demora en el inicio del tratamiento y el momento del parto, ambos factores responsables del impacto en la salud materno fetal. En este grupo de pacientes el abordaje debe ser multidisciplinario, se requieren estrategias de tratamiento adicionales de acuerdo con la edad gestacional al momento del diagnóstico, al estadio tumoral, al estado ganglionar y a la decisión de la paciente de continuar o interrumpir su gestación.

La cirugía puede ser propuesta como tratamiento primario durante el embarazo en estadios iniciales. El estado ganglionar es el factor pronóstico más importante, dado que el PET/SCAN no es una recomendación de rutina, la linfadenectomía laparoscópica es una herramienta necesaria para minimizar los daños en el retraso del tratamiento. Ante la confirmación de ganglios metastásicos se realiza tratamiento definitivo o poliquimioterapia hasta madurez fetal. Es una técnica segura y eficaz en manos de cirujanos entrenados en embarazos menores de 22 semanas. En casos de decidir no continuar con el embarazo el tratamiento quirúrgico se adapta al tratamiento según estadio FIGO de pacientes no gestantes, con o sin preservación de la fertilidad⁵⁷.

En el manejo del CCU durante el embarazo hay 5 factores a tener en cuenta:

1. Estadio de la enfermedad
2. Estado de los ganglios linfáticos
3. Subtipo histológico
4. Etapa del embarazo
5. Decisión materna de continuar o no con la gestación

10.1. ABORDAJE QUIRÚRGICO DEL PRIMER TRIMESTRE

En los estadios iniciales, dado el alto riesgo de malformaciones y pérdida fetal, se posterga el diagnóstico y tratamiento completo hasta el segundo trimestre.

Si la paciente decide no continuar con el embarazo se puede realizar el tratamiento quirúrgico recomendado.

10.2. ABORDAJE QUIRÚRGICO DEL SEGUNDO TRIMESTRE

Estadio IA1 sin invasión linfovascular

Conización cervical con márgenes libres (= o mayor a 3mm) o control estricto según posibilidad de seguimiento del paciente y diferir el tratamiento o realizar tratamiento definitivo previo a la viabilidad fetal.

Estadio IA1 con invasión linfovascular / IA2

Conización cervical con márgenes libres (= o mayor a 3mm) + Linfadenectomía pelviana bilateral o control estricto según posibilidad de seguimiento del paciente.

El los estadios IA2 se puede realizar la linfadenectomía pélvica antes de las 22 semanas para definir el pronóstico, si los ganglios son negativos control evolutivo hasta la finalización del embarazo.

Estadio IB1/IB2

Diferentes opciones terapéuticas fueron reportadas en casos seleccionados

- Conización cervical con linfadenectomía pelviana bilateral.
- Linfadenectomía pelviana bilateral, con ganglios negativos el tratamiento se difiere posterior al parto, paciente con seguimiento clínico y por imágenes.
- Pocos casos reportados de tratamiento conservador, traquelectomía simple/radical + linfadenectomía pelviana bilateral, con preservación del embarazo.
- QT neoadyuvante hasta la madurez fetal, y posterior cirugía radical en mismo tiempo quirúrgico o diferido según preferencia del centro tratante.
- O tratamiento definitivos según viabilidad fetal.

Estadio IB3-IIA

No tienen indicación quirúrgica terapéutica durante el embarazo.

QT neoadyuvante hasta la madurez fetal, y posterior cirugía radical en mismo tiempo quirúrgico o diferido, en casos seleccionados.

También es factible la interrupción del embarazo y realizar el tratamiento radical recomendado según el estadio de la enfermedad.

10.3. ABORDAJE QUIRÚRGICO DEL TERCER TRIMESTRE “WAIT AND SEE”

Estadio IA2-IB1 esperar la madurez fetal y finalización del embarazo mediante operación cesárea (histerotomía corporal longitudinal o fúndica para evitar implantes en el lecho quirúrgico en pacientes propuestos a tratamiento conservador). Se recomienda el estudio anatomopatológico de la placenta.

- Traquelectomía radical + linfadenectomía pelviana bilateral, en tratamiento conservador de la fertilidad.
- Cirugía radical (Tipo II/III o B/C1)+ linfadenectomía pelviana bilateral.

De ser en el mismo tiempo operatorio vía abdominal, de ser diferida se evaluará el abordaje abdominal o vaginal con asistencia laparoscópica.

11. MEDICINA PALIATIVA Y DE SOPORTE ONCOLÓGICO

¿Qué son los Cuidados Paliativos?

Según la definición más reciente de la OMS “los cuidados paliativos son un enfoque que mejora la calidad de vida en los pacientes y sus familias, tratando los síntomas asociados con las enfermedades que amenazan la vida y es aplicable en el curso temprano de la enfermedad, en conjunto con otras terapias que intentan prolongar la vida”¹¹¹.

Afrontar el sufrimiento supone ocuparse de problemas que no se limitan a los síntomas físicos. Los programas de asistencia paliativa utilizan el trabajo en equipo para brindar apoyo a los pacientes y a quienes les proporcionan cuidados. Esa labor comprende la atención de necesidades prácticas y apoyo psicológico a la hora del duelo. La asistencia paliativa ofrece un sistema de apoyo para ayudar a los pacientes a vivir tan activamente como sea posible hasta la muerte.

Los cuidados paliativos están reconocidos expresamente en el contexto del derecho humano a la salud. Deben proporcionarse a través de servicios de salud integrados y centrados en la persona que presten especial atención a las necesidades y preferencias del individuo¹¹¹.

La problemática de la falta de atención en cuidados paliativos no es exclusiva de Paraguay ni de la región, estimándose que anualmente 40 millones de personas necesitan cuidados paliativos; el 78% de ellas viven en países de ingreso bajo e ingreso mediano. Actualmente, a nivel mundial, tan solo un 14% de las personas que necesitan asistencia paliativa la reciben.

Entre los problemas fundamentales que impiden brindar cuidados paliativos de calidad se identifican los siguientes factores:

- Una reglamentación excesivamente restrictiva de la morfina y otros medicamentos paliativos esenciales fiscalizados, priva de acceso a medios adecuados de alivio del dolor y cuidados paliativos.
- La falta de formación y de concienciación sobre los cuidados paliativos por parte de los profesionales de la salud es un obstáculo importante a los programas de mejoramiento del acceso a esos cuidados.

La necesidad mundial de cuidados paliativos seguirá aumentando como consecuencia de la creciente carga que representan las enfermedades no transmisibles y del proceso de envejecimiento de la población.

El fortalecimiento de los cuidados paliativos no solo favorece al paciente y sus familiares, sino que también una asistencia paliativa temprana reduce las hospitalizaciones innecesarias y el uso de los servicios de salud ¹¹²⁻¹¹⁴.

11.1. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN. CÁNCER DE CÉRVIX

Enfermedad incurable avanzada: enfermedad de curso progresivo, gradual, con diverso grado de afectación de autonomía y calidad de vida, independientemente de su etiología, con respuesta variable al tratamiento específico, que evolucionará hacia la muerte a medio plazo.

Enfermedad terminal: enfermedad avanzada en fase evolutiva e irreversible con síntomas múltiples, impacto emocional, pérdida de autonomía, con muy escasa o nula capacidad de respuesta al tratamiento específico y con un pronóstico de vida limitado a semanas o meses, en un contexto de fragilidad progresiva.

Situación de agonía: la que precede a la muerte cuando ésta se produce de forma gradual y en la que existe deterioro físico intenso, debilidad extrema, alta frecuencia de trastornos cognitivos y de la conciencia, dificultad de relación e ingesta y pronóstico de vida en horas o días

11.2. CRITERIOS DE TERMINALIDAD PARA PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO

- Presencia de cáncer documentada, progresiva y avanzada.
- Escasa o nula posibilidad de respuesta a tratamientos específicos. Pronóstico de vida limitado.
- Otros parámetros de apoyo: Índice de Karnofsky < 40, menor supervivencia;
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >2, menor supervivencia.
- Presencia de síntomas y signos clínicos como debilidad, anorexia, disnea de reposo, edema y delirium, evolución fluctuante con frecuentes crisis de necesidad.
- Intenso impacto emocional en el paciente y en el grupo familiar con repercusión sobre la estructura cuidadora. Alta demanda y utilización de recursos.
- La percepción subjetiva del propio paciente de peor calidad de vida más el deterioro cognitivo tienen carácter pronóstico inferior a 2 semanas.
- Parámetros analíticos demostrativos en cuidados paliativos de una mayor relación con una mortalidad precoz son: hiponatremia, hipercalcemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, leucocitosis, neutropenia y linfopenia.

11.2.1 Dolor oncológico en Cáncer de cérvix¹¹⁵

El dolor por cáncer es uno de los síntomas que más estrés o sufrimiento puede ocasionar al paciente, durante el tratamiento activo o en la fase avanzada de la enfermedad (terminal) y que afecta muchos aspectos de la vida, incluyendo el funcionamiento físico, las actividades diarias, psicosocial, el estatus emocional y la vida social.

La Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP) define "dolor" como "una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o no a daño tisular real o potencial de los tejidos o descrito en términos de dicho daño.

De los enfermos con cáncer avanzado, el 60-80% tienen dolor de moderado a severo. La prevalencia del dolor aumenta a medida que progresa la enfermedad y éste va a ser uno de los factores que más afecte a la calidad de vida del paciente¹¹⁶.

La escala más frecuentemente usada y estandarizada es la Escala Visual Analógica (EVA). La escala verbal (VRS) y la Escala numérica (NRS).

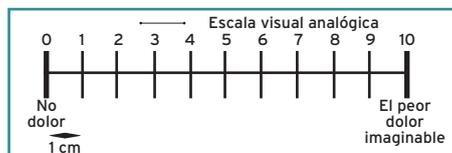


Figura 1. Escala visual analógica.

11.2.2. Clasificación fisiopatológica del dolor

Noniceptivo: es debido al daño tisular, que activa el sistema somatosensorial que alerta al organismo del evento nocivo causado por una lesión del nervio periférico, lo cual conduce a la percepción del dolor.

Neuropático: causado por una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial del nervio periférico o del sistema nervioso central. El dolor neuropático está presente en aproximadamente el 40% de los dolores por cáncer ya sea por la propia enfermedad o por el tratamiento.

Psicógeno: usado para describir el dolor causado predominantemente por factores psicológicos. este tipo de dolor está asociado a un estrés o daño psicológico muy significativo del paciente.

Dolor irruptivo: exacerbación transitoria del dolor que surge sobre la base de un dolor crónico estable, de gran intensidad y de difícil tratamiento; se

caracteriza por: elevada intensidad (EVA >7), rapidez de instauración, corta duración (<20-30 min), en cáncer requiere ser tratado con dosis extra de opioides. Opioides de liberación inmediata como el fentanilo trans mucoso (oral, bucal, sublingual, trans nasal) es el tratamiento ideal.

11.2.2. Principios del manejo del dolor

- Adecuar analgesia a necesidades
- Tratar los efectos secundarios
- Reevaluar continuamente la situación del paciente
- Entrenar a médicos, enfermeras y cuidadores
- Desarrollar protocolos institucionales
- Considerar factores psicosociales

11.2.3. Tratamiento farmacológico. Escala de la OMS de Manejo del dolor¹¹⁷

Los analgésicos deben administrarse a intervalos fijos, teniendo en cuenta la vida media y duración de sus efectos. Tanto los AINES como los opiáceos débiles, tienen un techo analgésico o dosis máxima, que no se debe so-

Tabla 3. Primer Escalón.

Fármaco	Dosis Oral media (mg)	Intervalo (horas)	Dosis Máxima Mg(24hs)	Efectos secundarios.
Paracetamol	500-1000	4-6	6000	Dispepsia + Hemorragia+ Hepática++
Aspirina	500-1000	4-6	6000	Dispepsia +++ Hemorragia +++ Alergia +
Metamizol	500-1000	6-8	3000	Dispepsia + Agranulocitosis ++ Alergia +
Ibuprofeno	200-400	4-6	4200	Dispepsia ++ Hemorragia++
Naproxeno	250-500	6-12	1000-1500	Dispepsia ++ Hemorragia++
Diclofenaco	50-75	6-8	200	Dispepsia ++ Hemorragia++
Ketorolac	10-30	6-12	40-150	Dispepsia ++ Hemorragia++
Celecoxib	200	12-24	400	Dolor ++ Dispepsia++
Etoricoxib	60	24	120	Cefalea+ mareos+ edema+ retencion de liquido+HTA+arritmia +brocoespasmo+dolor +dispepsia+ equimosis+

breparar. Cuando un dolor no se alivia con dosis máximas de analgésicos de un escalón, debe pasarse al siguiente.

El tratamiento analgésico debe comenzar con los medicamentos indicados por la escala analgésica de la OMS que sean apropiados para la gravedad del dolor.

Tabla 4. Segundo Escalón

Fármaco	Dosis Inicial (mg)	Vida Media (horas)	Intervalo (horas)	Dosis Máxima (mg)
Codeína	60-120	3-4	4-8	360
Tramadol 50mg/ml	50mg	5-7	6	400
Tramadol 100mg/2ml	50	5-7	6	400

Para el dolor moderado, se deben indicar opioides débiles como la codeína y el tramadol y se puede usar en combinación con analgésicos no opioides y coadyuvantes.

Tabla 5. Tercer Escalón

Fármaco	Dosis Inicial (mg)	Vida Media (horas)	Intervalo (horas)
Morfina (oral) 2%	10-20	2- 3,5	4-6
Morfina amp 10mg/ml	10	2-3,5	4
Fentanilo parches transdermicos	25umg/h 50 mcg / h	3-12	48-72
Oxicodona	5-10mg	2-3,5	4-6
Metadona	5-10		4
Buprenorfina	35mcg/h 50.2mcg/h 70mcg/h		96hrs

Tabla 6. Relación de potencia de la morfina en función de la vía de administración

VÍA	CAMBIO A	RELACIÓN
Oral	Rectal	1 : 1
Oral / Rectal	Subcutánea	3 : 1
Oral / Rectal	Endovenosa	3 : 1
Subcutánea	Endovenosa	1.5 : 1

Normas generales para la administración de opiáceos potentes:

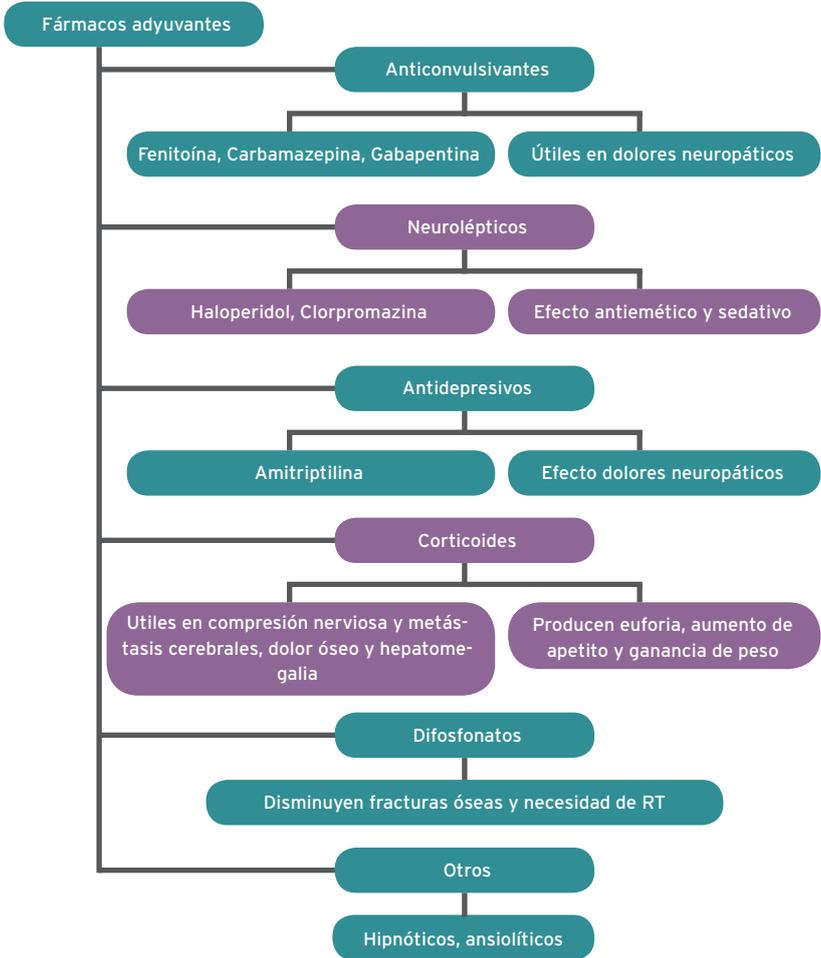
- Debe iniciarse tratamiento en todo enfermo con un dolor no aliviado por dosis máximas de un AINE y un opiáceo débil, sustituyendo este último (nunca asociarlos).
- Comenzar con dosis bajas (10 mg) de morfina en solución o 5 mg (media ampolla) subcutánea cada 4-6 horas.
- Evaluar a las 48-72 horas la eficacia analgésica y los efectos secundarios.
- Si el dolor persiste o aumenta, incrementar las dosis el 50%. Seguir aumentando hasta controlar el dolor.
- En los picos de dolor entre 2 dosis, usar analgésicos de rescate. Se debe usar morfina (una dosis del 15-25% de la dosis diaria total)
- En dolores crónicos estabilizados, o en caso de intolerancia digestiva, se puede usar fentanilo en parches de liberación transdérmica que se cambian cada 72 horas. Para calcular la dosis, a efectos prácticos, usar parches en microgramos/hora liberados, equivalentes a la mitad de la dosis en mg/día de morfina oral.
- En casos de intolerancia digestiva y/o dolor intenso no controlado por otras vías, debe usarse cloruro mórfico en infusión subcutánea continua o intermitente (cada 4 horas).

Efectos secundarios de los opiáceos:

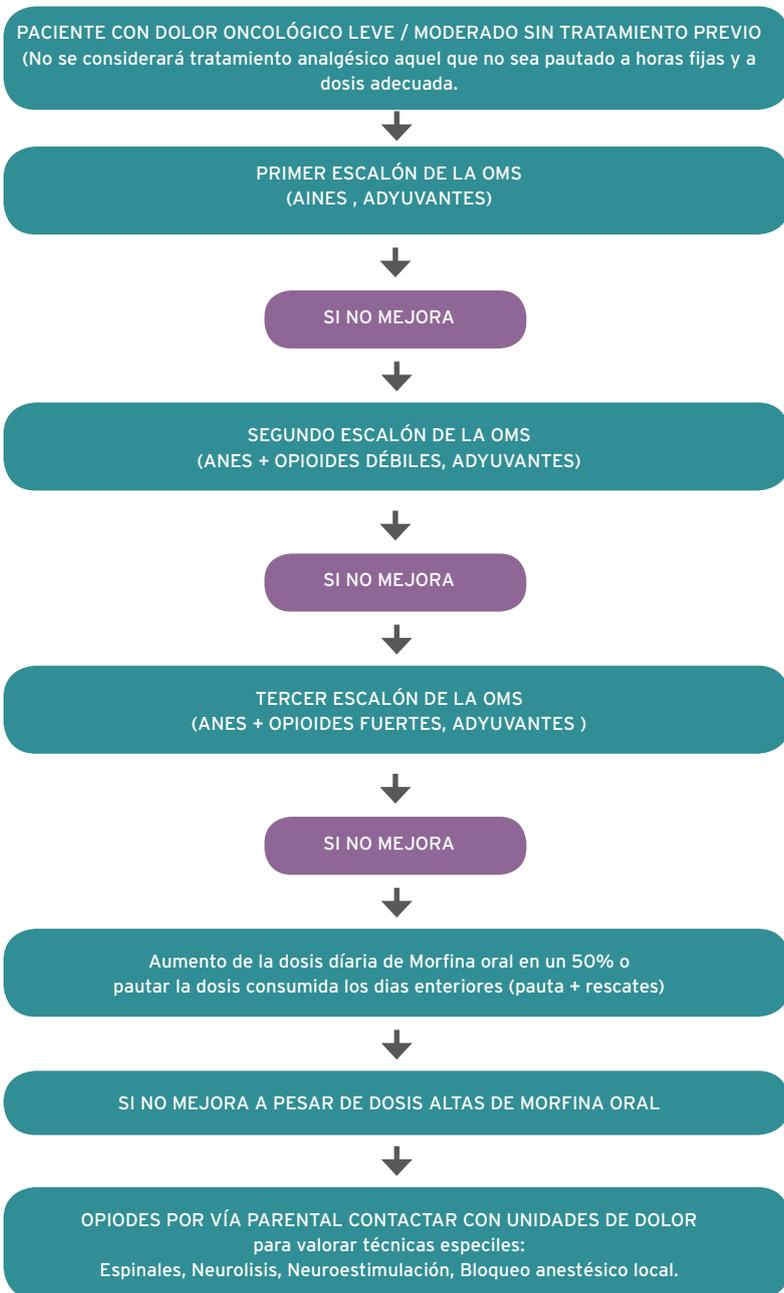
- Estreñimiento: prácticamente en todos los casos. Prescribir siempre un laxante.
- Náuseas, vómitos: al inicio del tratamiento. Suelen ceder en pocos días.
- Somnolencia, obnubilación y confusión: igual que el anterior.
- Sudoración, prurito, retención urinaria, mioclonías.

DROGAS ADYUVANTES

Son un grupo de fármacos heterogéneo que no tiene en sí una acción analgésica pero que pueden potenciar la acción de los fármacos referidos previamente.



ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO



11.3. DISNEA¹¹⁸⁻¹²⁰

Es la sensación subjetiva de falta de aire, es un síntoma común en pacientes con cáncer terminal¹²¹. Desde el punto de vista fisiopatológico, la sensación de disnea puede surgir por un aumento de la demanda ventilatoria, o por el daño del proceso mecánico de la respiración o ambos.

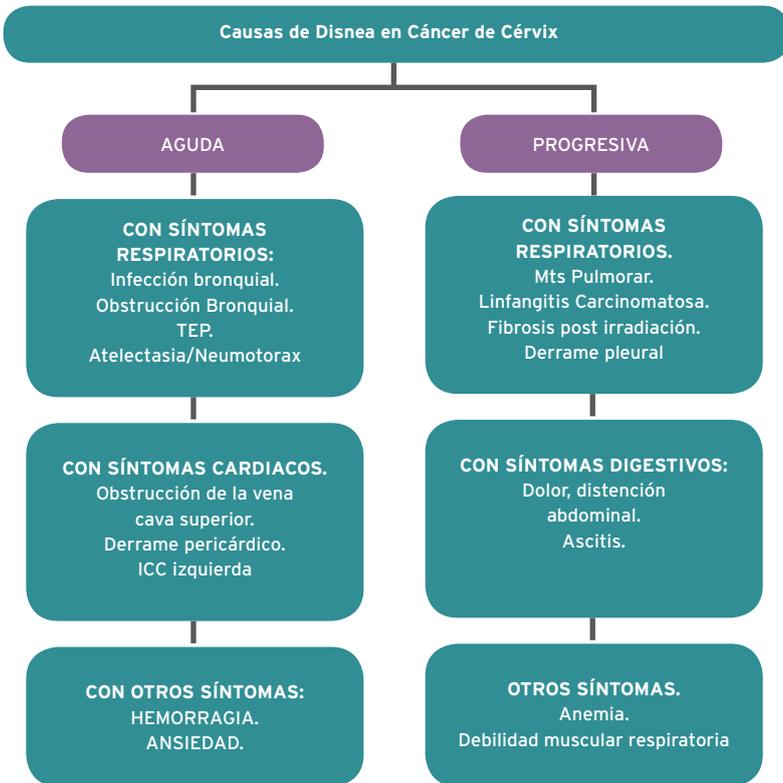
Los signos y síntomas asociados a la disnea incluyen tos, hemoptisis, dolor torácico (por invasión pleural parietal o pared costal). El diagnóstico es clínico, apoyándose en hallazgos imagenológicos (Rx de tórax, TAC, RMN, ecografía pleural).

El tratamiento consiste en brindar medidas generales y medidas paliativas.

Las medidas generales consisten en:

- Mantener la habitación fresca y aireada
- Ventilador que apunte hacia la cara del paciente

Las medidas paliativas consisten en:



- Tratamiento etiológico:
 - Oxigenoterapia
 - Anticoagulación (HBPM)
 - Broncodilatadores en aerosol
 - ATB

11.4. LINFEDEMA

El linfedema se define como la colección intersticial de líquido rico en proteínas debido a la disrupción del flujo linfático.

Factores de riesgo:

Los factores de riesgo principales asociados al cáncer de mama incluyen:

- Linfadenectomía
- Radioterapia
- Infección local
- Obesidad

El tratamiento consiste en:

Tratamiento conservador: consiste en un régimen multimodal que incluyen medidas de cuidado, fisioterapia (drenaje linfático, drenaje manual) y terapia compresiva (vendajes de compresión, compresión neumática intermitente). Tener en cuenta que el tipo y la intensidad depende del estadio clínico del linfedema. Este tipo de tratamiento se usa para tratar al linfedema moderado (*International Society of Lymphology [ISL] stage I*),

Terapia descongestiva completa (CDT): para pacientes con linfedema moderado a severo.

Compresión neumática intermitente (IPC): más CDT en pacientes con linfedema severo y avanzado.

Cirugía: solo en pacientes seleccionados, como tratamiento del dolor y de las infecciones. Generalmente es más efectivo en pacientes con estadio temprano.

Las complicaciones pueden ser:

- Infecciones de la piel (celulitis, erisipelas, linfangitis)
- linfangiosarcoma

11.5. CAQUEXIA - ANOREXIA

Es un estado hipercatabólico definido como una pérdida acelerada del músculo esquelético, en el contexto a una respuesta inflamatoria crónica.

El patrón de la dieta alimenticia en los pacientes terminales incluye la disminución de la frecuencia de la ingesta, reducción en la variedad de alimentos y

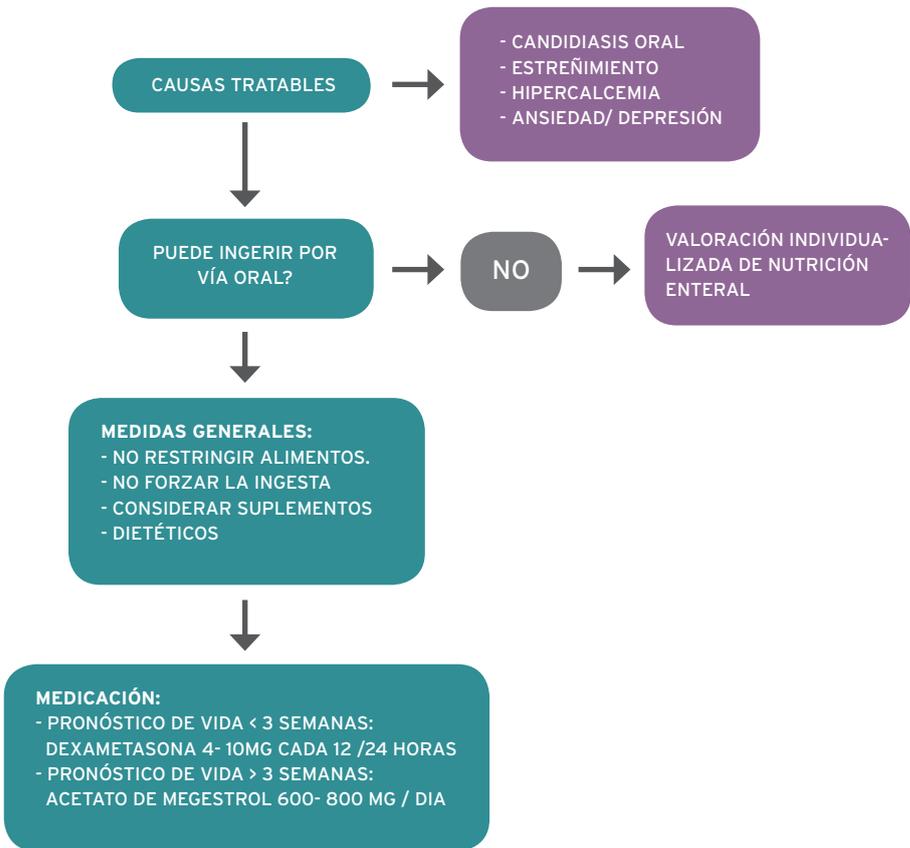
raramente grandes cantidades de líquidos. La pérdida de apetito y los cambios en los hábitos causan mucho stress particularmente a la familia. Tenemos que aclarar a la familia que la ingesta de grandes cantidades de alimentos hipercalóricos no revierte el proceso de la caquexia en los pacientes terminales y que la pérdida del interés por los alimentos es un proceso normal a medida que la enfermedad progresa.

11.6. NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y vómitos son frecuentes en cáncer avanzado y terminal -40% y 30% respectivamente- y pueden ser debidos a varias causas.

Las náuseas y vómitos pueden tener su origen en diversos factores que

ANOREXIA



además pueden asociarse, siendo la más habitual el uso de opioides, obstrucción intestinal parcial y constipación. Otras causas a tener en cuenta son la hipercalcemia en casos de metástasis óseas masivas y la hipertensión endocraneana si concurren metástasis cerebrales. Naturalmente no podemos olvidar los casos de gastritis habitualmente yatrógenas (AINE sobre todo). Vómitos de gran volumen sugieren estasis gástrica y se acompañan de otros síntomas como reflujo esofágico, plenitud epigástrica o hipo. Las causas son reducción de la motilidad gástrica por fármacos u obstrucción parcial intrínseca o extrínseca (tumor gástrico, hepatomegalia, ascitis).

En aquellos casos de sospecha o en los que no sean explicables clínicamente, puede estar indicado determinar el nivel de calcio, urea y electrolitos (SECPAL).

Estrategia terapéutica:

Medidas generales:

- Se centran básicamente en adecuación de la dieta (blanda fraccionada, predominio de líquidos, infusiones, etc.).
- Corrección causas reversibles: hipercalcemia, gastritis, fármacos irritantes de la mucosa gástrica.

Sin causa definida:	Primera línea: Metoclopramida 10-20mg VO o subcutáneo cada 6-8 hs. Segunda línea: Agregar Ondansetrón 8 mg cada 8 hs VO o SC o Haloperidol 1,5 -3 mg Vo o SC
Náuseas y vómitos inducidos por QT:	Primera Línea: Ondansetrón 8 mg cada 8 hs VO o SC Dexametasona 4mg cada 12 hs VO o SC Segunda Línea: Metoclopramida 10-20mg VO o subcutáneo cada 6-8 hs.
Náuseas y vómitos inducidos por RT:	Primera Línea: Ondansetrón 8 mg cada 8 hs VO o SC Dexametasona 4mg cada 12 hs VO o SC Segunda Línea: Metoclopramida 10-20mg VO o subcutáneo cada 6-8 hs.
Gastroparesia	Primera línea: Metoclopramida 10-20mg VO o subcutáneo cada 6-8 hs. Segunda línea: Domperidona 10mg VO o subcutáneo cada 6-8 hs.
Masa intracraneal	Dexametasona 4- 8 mg cada 12 hs VO o SC

A veces es necesario administrar la primera dosis del antiemético por vía parenteral (SC) para romper el círculo vicioso, prolongando su administración 24-48 horas más si el vómito es justo después de tomar la medicación o hay muchos vómitos al día. En algunos pacientes (5-30%) será necesario administrar dos antieméticos si coexisten varias causas de vómitos (ej. metoclopramida y haloperidol). Las indicaciones de SNG por vómitos son muy escasas y se reducen a los casos de obstrucción gástrica total y en casos de atonía gástrica muy severa que no responda a otras medidas

11.7. ESTREÑIMIENTO^{122,123}

Es un síntoma que produce importante morbilidad y aparece muy frecuentemente en pacientes paliativos.

Las causas más importantes son:

- Debidas al cáncer: disminución de la ingesta. Masa intra-abdominal. Paraplejía.
- Fármacos: opiáceos, antidepresivos, neurolépticos, anticolinérgicos.
- Estado del paciente: inmovilidad, inactividad, confusión.
- Otras causas: hemorroides, fisuras, acostumbamiento a laxantes.

El diagnóstico se hace con base en los Criterios de Roma IV:

1. Presencia de dos o más de los siguientes criterios:

- Esfuerzo excesivo al menos en el 25% de las deposiciones
- Heces duras al menos en el 25% de las deposiciones (tipo 1-2 de Bristol)
- Sensación de evacuación incompleta al menos en el 25 % de las deposiciones
- Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal al menos en el 25% de las deposiciones.
- Menos de tres deposiciones espontáneas completas a la semana

2. La presencia de heces líquidas es rara sin el uso de laxantes.

3. No deben existir criterios suficientes para el diagnóstico de SIL

*Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos tres meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo seis meses antes del diagnóstico.

Las complicaciones comunes son:

- Dolor
- Náuseas y vómitos
- Hemorroides y fisuras
- Diarrea por rebosamiento

- Impactación fecal

Prevención

- Hidratación
- Laxantes

Tratamiento

Heces blandas (evidenciado al tacto rectal):

- Lactulosa
- Bisacodilo
- Picosulfato de sodio
- Polietilenglicol

Heces duras (evidenciado al tacto rectal):

- Enema evacuador
- Extracción manual

11.8. URGENCIAS EN CUIDADOS PALIATIVOS

11.8.1. Compresión medular

La compresión medular es una emergencia oncológica¹²⁴. El dolor está presente en 95% de los pacientes y generalmente precede en días o semana al diagnóstico.

Los pacientes con déficit neurológico establecido tienen poca probabilidad de recuperación, por lo tanto, el diagnóstico temprano confirmado con RMN y el tratamiento inmediato (dentro de las 72 horas) es crítico para la recuperación de estos pacientes.

El **síndrome de compresión medular** es la complicación común del cáncer que causa dolor y pérdida potencialmente irreversible de la función neurológica. En la mayoría de los casos se debe a una extensión epidural de una metástasis vertebral, aunque puede ser la primera presentación del cáncer

Síntomas:

- Dolor intenso en región lumbar días o semanas antes del diagnóstico.
- Déficit neurológico: Pérdida de fuerza y déficit motor. Disfunción esfinteriana.

Tratamiento:

- Corticoides: dexametasona a dosis de 4 a 36 mg/día
- RT de urgencia
- Cirugía: en pacientes con inestabilidad vertebral
- Bifosfonatos
- Tratamiento del dolor

Para evitar daño neurológico permanente: realizar la intervención dentro de las primeras 72 horas desde la aparición de los síntomas (corticoterapia más Radioterapia.)

11.8.2. Convulsiones

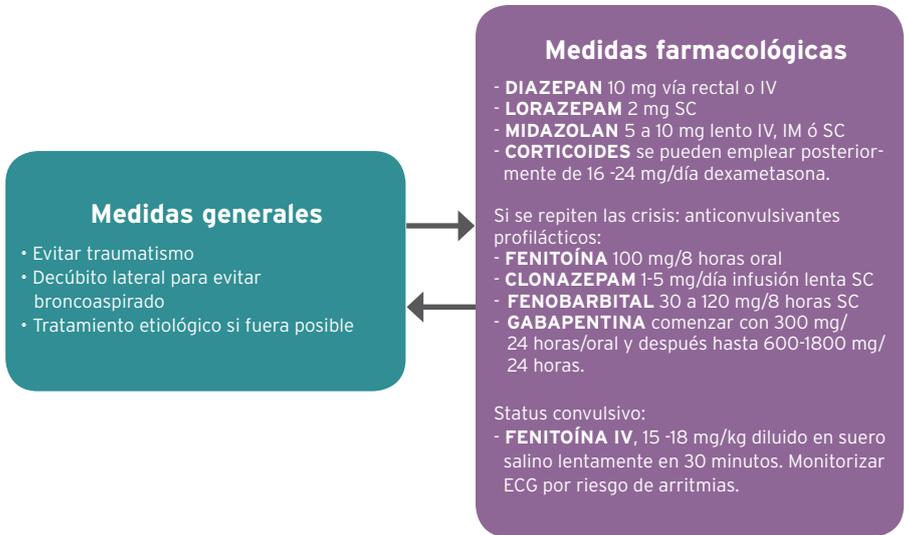
Manifestación clínica paroxística, generalmente breve, originada por la excesiva excitación de un grupo de neuronas originando una respuesta exagerada, paroxística e hipsincrónica. Según la zona afectada será la manifestación clínica.

Etiología:

Sus causas pueden ser:

- TumORALES, por ejemplo, tumores cerebrales o tumores en la espina dorsal.
- No tumORALES, esto es, por causas metabólicas, infecciones, farmacológicas o por accidente cerebrovascular.

Tratamiento:



11.8.3. Hipercalcemia

Se define hipercalcemia como niveles de calcio sérico superiores a 10.8 mg/dl; requiere corrección en función a niveles de albúmina.

Clínica:

- **Síntomas generales:** astenia, anorexia, confusión mental, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, coma.
- **Síntomas digestivos:** vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, íleo paralítico.
- **Síntomas renales:** poliuria, polidipsia, fallo renal.
- **Síntomas cardiovasculares:** bradicardia, arritmias, acortamiento del QT, aumento del PR.

Tratamiento:

Si se evidencia calcio sérico >10.8 ng/dl, con síntomas y/o Ca >12 mg/dl, se recomienda iniciar tratamiento con:

- Hidratación: 3-4 lts día
- Furosemida: 40-60 mg/día
- Dexametasona: 8-24mg/día
- Bifosfonatos: Acido Zoledrónico :4mg

Por otro lado, si se evidencia calcio sérico >10.8 ng/dl pero sin síntomas y/o Ca <12 mg/dl, se debe controlar y monitorizar al paciente.

11.8.4. Obstrucción intestinal maligna

Ocurre cuando existe una disminución o ausencia del movimiento del contenido gástrico o intestinal a través del tracto gastrointestinal. La obstrucción intestinal causada por el cáncer es referida como obstrucción intestinal maligna^{125,126}.

Sus causas pueden ser:

- **Malignas**
 - Masa tumoral
 - Metástasis
 - Carcinomatosis peritoneal
 - Íleo
 - Ascitis
 - Constipación (Opioides, anticolinérgicos)
- **No Maligna**
 - Adherencias postquirúrgicas
 - Enteritis rádica
 - Infecciones

Tratamiento:

- Hidratación. NVO

- Sonda nasogástrica en declive. Gastrostomía descompresiva. Stent
- Octeotride
- Butilescopolamina
- Dexametasona
- Metoclopramida (solo si no hay oclusión completa o dolores tipo cólico)

Se debe evaluar lo siguiente para definir manejo quirúrgico vs conservador:

- Funcionalidad del paciente (ECOG)
- Expectativa de vida
- Comorbilidades
- Estadio del cáncer
- Deseos del paciente y la familia

Tabla 7. Síntomas según el tipo de obstrucción intestinal

Síntomas	Obstrucción proximal	Obstrucción distal
Vómitos	Bilioso, aguado, sin o con poco olor	Con restos sólidos, escaso volumen, con olor. Puede faltar
Dolor	Precoz, peri umbilical, dolor cólico	Visceral profundo, intervalos largos entre episodios de dolor cólico
Distensión abdominal	Presente ±	Presente
Anorexia	Siempre	Presente±

11.8.5. Hemorragia

Cuadro frecuente en el Cáncer de cérvix en estadio avanzado.

Requiere atención inmediata dependiendo del estado clínico del paciente y el volumen de sangre perdido.

El diagnóstico se realiza a través de la exploración física y hallazgos de laboratorio.

Si se evidencia **repercusión hemodinámica:**

1. Hidratación parenteral.
2. Considerar transfusión de sangre.
3. Taponamiento con gasas (Mecha vaginal)
4. Radioterapia (Flash hemostático)
5. Valorar la opción de ligar la arteria hipogástrica o embolización.

Si **NO** hay evidencia **repercusión hemodinámica:**

- Tratamiento Farmacológico con Etamsilato o Vitamina K

11.8.6. Obstrucción ureteral

La obstrucción de la vía urinaria puede producirse en el contexto de un atrapamiento por neoplasia pélvica, o bien por compresión extrínseca de una masa tumoral, o estenosis secundarias a cirugía o radioterapia.

Las obstrucciones se pueden clasificar en:

- **Obstrucciones unilaterales**, que habitualmente cursan de manera asintomática y se descubren accidentalmente al detectar un riñón hidronefrótico en fases iniciales
- **Obstrucciones bilaterales parciales**, que pueden desencadenar cuadros de insuficiencia renal crónica
- **Obstrucción bilateral completa**, que cursa con fracaso renal agudo con anuria.

Diagnóstico:

- Determinación de hemograma y bioquímica
- Ecografía renal
- TAC abdominopélvico
- Urografías (debe evitarse en los cuadros agudos. Están reservadas para casos de etiología no aclarada y de evolución lenta)

Actitud terapéutica:

- Corrección de las complicaciones hidroelectrolíticas
- Resolución del cuadro obstructivo mediante nefrostomía percutánea o cateterización ureteral (Catéter Doble Jota)
- Tratamiento antibiótico si existe infección asociada

11.8.7. Fístula genital

Las fístulas genitales pueden ocurrir como resultado de la invasión del tumor primario, recurrencia del tumor, o por el tratamiento oncológico (cirugía, radioterapia).

Asociado al cáncer de cérvix, las fístulas vesicovaginales y rectovaginales causan pérdida constante de orina y/o heces por vagina, que afecta seriamente la calidad de vida.

Diagnóstico:

- Pielografía intravenosa
- Cistografía
- TAC pélvico
- Examinación bajo anestesia
- RMN

Tratamiento:

- Nefrostomía (Fístula Vesico vaginal)
- colostomía de desvío (Fístula recto vaginal)
- Derivación Mixta (Fístula recto vesico vaginal)

11.8.8. Neutropenia febril

Consistente en un descenso de los neutrófilos por debajo de 500/mm acompañado de fiebre de más de 38°C en 3 ocasiones en 24 horas o una sola elevación mayor de 38.5°C.

Clínica:

Afectación del Estado general y síntomas del foco infeccioso: respiratorio, digestivo, urinario.

Si la evolución es corta, se considera que no hay focalidad ya que es difícil encontrar el germen. la fiebre desaparece con la recuperación hematológica.

Si la evolución es larga, se debe tener en cuenta que en solo la mitad de los casos se identifica el foco. Su causa puede ser por Pseudomona, E Coli, Klebsiella, S Aureus, Serratia, Enterobacter, Hongos, u organismos multirresistentes.

Manejo:

- Toma precoz de muestras de material sospechoso
- Cultivo sistemático de orina y sangre
- Radiografía de tórax y/o ecografía de abdomen

Medidas generales:

- Cuidados higiénicos de cavidad oral
- Asepsia del tubo digestivo
- Hidratación y control electrolítico

Antibioticoterapia empírica:

- Ceftazidima más amikacina: en poco comprometidos, neutropenias cortas y por gram negativos
- Cloxacilina o vancomicina: si se asocian estafilococos o gérmenes coagulasa negativos, o meticilino resistente.
- Anfotericina: sí existen hongos
- Factor estimulante de granulocitos (G-SCF): uso controvertido en reducir la morbimortalidad. Son de alto costo

12. RECOMENDACIONES GENERALES PARA CÁNCER DE CÉRVIX

1. Teniendo en cuenta los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales del paciente y la familia, se recomienda el seguimiento por un equipo multidisciplinario constituido por médicos especialistas en cuidados paliativos, enfermeros/as, psicólogos, nutricionistas, capellán, trabajador social.
2. La promoción de la autonomía y la dignidad al enfermo tienen que primar en las tomas de decisiones, siempre basados en la situación terminal, la calidad de vida y el control de síntomas.
3. Uso de la morfina: debe iniciarse tratamiento en todo enfermo con dolor intenso no controlado con dosis máximas de un AINE y un opiáceo débil, sustituyendo este último (nunca asociarlos, como tratamiento crónico, solo como dosis de rescate).
4. Comenzar con dosis bajas (10 mg) de morfina en solución o 5 mg (media ampolla) subcutánea cada 4-6 horas.
5. Evaluar a las 48-72 horas la eficacia analgésica y los efectos secundarios.
6. Si el dolor persiste o aumenta, incrementar las dosis el 50%. Seguir aumentando hasta controlar el dolor.
7. En los picos de dolor entre 2 dosis, usar analgésicos de rescate. Se debe usar morfina (una dosis del 15-25% de la dosis diaria total).
8. En dolores crónicos estabilizados, o en caso de intolerancia digestiva, se puede usar fentanilo transdérmico, en parches de liberación continua, con duración de 72 horas. (No usar en pacientes con marcapaso).
9. En casos de intolerancia digestiva y/o dolor intenso no controlado por otras vías, debe usarse cloruro mórfico en infusión subcutánea continua o intermitente (cada 4 horas).
10. Siempre considerar indicar laxantes, tales como lactulosa en jarabe, picosulfato de sodio, bisacodilo, laxapront.
11. En caso de síntomas refractarios consultar con especialista en cuidados paliativos.

13. PLAN DE ACTUALIZACIÓN

Se reconoce que el progreso del desarrollo de tecnologías en salud es creciente y cada vez se dispone de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas a nivel global, en especial en lo referente al manejo integral del paciente con cáncer. Es por ello por lo que se recomienda realizar una revisión y actualización de esta guía dentro de 3 años, o antes, de acuerdo con la disponibilidad de nueva evidencia que pueda cambiar recomendaciones enunciadas en la presente guía.

Así mismo, se sugiere el establecimiento de un grupo técnico encargado del monitoreo regular de la literatura y de lo publicado por organizaciones nacionales e internacionales, encaminado a la identificación de elementos nuevos que ameriten una actualización anticipada de esta guía, en especial si el impacto redundaría en una mejor calidad de la atención y mejores resultados en salud.

ANEXO 1: CONFLICTO DE INTERESES DE GUÍAS PRÁCTICAS PARA EL MANEJO DEL CÁNCER E CUELLO UTERINO INVASOR

Nombre y apellido	Especialidad	Presencia de intereses	Declaración de conflicto de intereses	Participación en el desarrollo de la guía	Aspectos en los que estará limitado
Amada Cristina Andersen	Oncología Médica	No	No aplica	Participa	No limitado
Arnoldo Lefevbre	Oncología Médica	Si	A	Participa	No limitado
María Rita Pereira	Oncología Médica	No	No aplica	Participa	No limitado
Ricardo Blasdimir Vega	Cirugía Oncológica	Si	C	Participa	No limitado
Claudia María Fernández	Cirugía Oncológica	No	No aplica	Participa	No limitado
Pedro Luis Chavez	Cirugía Oncológica	Si	C	Participa	No limitado
Julio Cesar Rojas	Radioterapia	No	No aplica	Participa	No limitado
Christian Campi	Cuidados Paliativos	No	No aplica	Participa	No limitado
Leticia Viana	Cuidados Paliativos	Si	A / B	Participa	No limitado
Lester Flores	Oncología Médica				
Oscar Centurión	Ginecólogo oncólogo				
Teresa Romero	Médico epidemiólogo				
Graciela Gómez	Oncología Médica				
Laura Flores	Medicina Interna				
Lilian Giménez	Anatomía Patológica				
Alejandro Sotomayor	Radiología				
Fernanda Nozar	Ginecología				

A: Presencia de interés económico personal, B: Presencia de interés económico no personal, C: Presencia de interés no económico personal, D: Presencia de interés económico personal de un familiar

Se presentaron conflictos de interés principalmente de tipo económico personal. En este sentido, y en el marco de la metodología empleada, así como la construcción de las recomendaciones, ninguno de los conflictos de interés declarados se consideró que representaron algún tipo de limitación o exclusión para participar en el desarrollo de las recomendaciones.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
2. OPS. Prevención y control integrales del cáncer cervicouterino : un futuro más saludable para niñas y mujeres. Prevención y Control Integr del cáncer cervicouterino un futuro más saludable para niñas y mujeres [Internet]. 2013;223(4324):16. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=docview&gid=22013&Itemid=
3. Westra W, Phelps T. *Surgical Pathology Dissection: An Illustrated Guide*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2003. 167-180 p.
4. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Uterine Cervix. Version UterineCervix 4.1.0.0 [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 5]. Available from: www.cap.org/cancerprotocols
5. Kurman R, Carcangiu M, Harrington C, Young R. *WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs*. 4th editio. Geneva: WHO; 2014.
6. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol*. 2018;42(2):214-26.
7. Amin M, Edge S, Greene F. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th editio. New York: Springer; 2017.
8. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(Suppl. 2):22-36.
9. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*. 2011;21(5):1102-10.
10. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: What the radiologist needs to know. *Radiology*. 2013;266(3):717-40.

11. Nicolet V, Carignan L, Bourdon F, Prosmann O. MR imaging of cervical carcinoma: A practical staging approach. *Radiographics*. 2000;20(6):1539-49.
12. Okamoto Y, Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Yoshikawa H, Itai Y. MR Imaging of the Uterine Cervix: Imaging-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2003;23(2):425-45.
13. Hatano K, Sekiya Y, Araki H, Sakai M, Togawa T, Narita Y, et al. Evaluation of the therapeutic effect of radiotherapy on cervical cancer using magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(3):639-44.
14. Publicaciones SEGO. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Oncoguía SEGO [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 5]. Available from: https://seor.es/wp-content/uploads/2019/10/Cancer_cervix_2018_5.pdf
15. Scheidler J. Radiological Evaluation of Lymph Node Metastases in Patients With Cervical Cancer. *JAMA*. 1997;278(13):1096.
16. Camilien L, Gordon D, Fruchter RG, Maiman M, Boyce JG. Predictive value of computerized tomography in the presurgical evaluation of primary carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1988;30(2):209-15.
17. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol*. 1998;71(MAY):465-83.
18. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, et al. Early invasive cervical cancer: Tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5687-94.
19. Hriack H, Gatsonis C, Coakley F V, Snyder B, Reinhold C, Schwartz LH, Woodward PJ, et al. Early Invasive Cervical Cancer: CT and MR Imaging in Preoperative Evaluation. *Radiology*. 2007;245(2):491-8.
20. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola MA, et al. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2009;112(1):95-103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.10.005>
21. Bipat S, Glas AS, Van Der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2003;91(1):59-66.
22. Kang S, Kim SK, Chung DC, Seo SS, Kim JY, Nam BH, et al. Diagnostic Value of 18F-

- FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: A metaanalysis. *J Nucl Med.* 2010;51(3):360-7.
23. Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, et al. A Prospective Randomized Trial to Study the Impact of Pretreatment FDG-PET for Cervical Cancer Patients With MRI-Detected Positive Pelvic but Negative Para-Aortic Lymphadenopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):477-84.
 24. Signorelli M, Guerra L, Montanelli L, Crivellaro C, Buda A, Dell'Anna T, et al. Preoperative staging of cervical cancer: Is 18-FDG-PET/CT really effective in patients with early stage disease? *Gynecol Oncol.* 2011;123(2):236-40.
 25. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, Lee S, Kim JY, Kim SK, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: A prospective study. *Cancer.* 2006;106(4):914-22.
 26. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):29-34.
 27. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A, Chi TP, Zafrani Y, Duvillard P, et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2558-61.
 28. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97(1):183-91.
 29. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Ali S, Marques H, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRI6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):413-9.
 30. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):104-9.
 31. Pallardy A, Bodet-Milin C, Oudoux A, Campion L, Bourbouloux E, Sagan C, et al. Clinical and survival impact of FDG PET in patients with suspicion of recurrent cervical carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(7):1270-8.
 32. Bjurberg M, Brun E. Clinical impact of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET) on treatment choice in recurrent cancer of the

- cervix uteri. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(9):1642-6.
33. Sharma DN, Thulkar S, Goyal S, Shukla NK, Kumar S, Rath GK, et al. Revisiting the role of computerized tomographic scan and cystoscopy for detecting bladder invasion in the revised FIGO staging system for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(3):368-72.
 34. Jeong BK, Huh SJ, Choi DH, Park W, Oh D, Kim T, et al. Indications for endoscopy according to the revised FIGO staging for cervical cancer after MRI and CT scanning. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(2):80-5.
 35. Qin Y, Peng Z, Lou J, Liu H, Deng F, Zheng Y. Discrepancies between clinical staging and pathological findings of operable cervical carcinoma with stage IB-IIIB: A retrospective analysis of 818 patients: Original Article. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2009;49(5):542-4.
 36. 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(2):375-8.
 37. Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol*. 1989;33(3):265-72.
 38. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith D, Lampe B. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1992;70(8):2121-8.
 39. Shazly SAM, Murad MH, Dowdy SC, Gostout BS, Famuyide AO. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2015;138(2):457-71.
 40. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1989;35(3):314-20.
 41. Omar T, Marie P. Should ovaries be removed or not in (early-stage) adenocarcinoma of the uterine cervix: A review. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):384-8.
 42. Matsuo K, Machida H, Shoupe D, Melamed A, Muderspach LI, Roman LD, et al. Ovarian Conservation and Overall Survival in Young Women with Early-Stage Cervical Cancer. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):139-51.
 43. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K. Microinvasive carcinoma

- of the uterine cervix (International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IA). *Cancer*. 1991;67(4):1037-45.
44. Morris M, Mitchell MF, Silva EG, Copeland LJ, Gershenson DM. Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. Vol. 51, *Gynecologic Oncology*. 1993. p. 193-6.
 45. Haller H, Krašević M, Mamula O, Brnčić-Fischer A, Eminović S, Manestar M. Treatment and outcome of stage Ia1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;113(1):72-5.
 46. Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: Safety and access. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):585-90.
 47. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: Radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4(6):353-61.
 48. Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: Prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(8):1458-64.
 49. Nick AM, Frumovitz MM, Soliman PT, Schmeler KM, Ramirez PT. Fertility sparing surgery for treatment of early-stage cervical cancer: Open vs. robotic radical trachelectomy. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):276-80.
 50. Lu Q, Zhang Y, Liu C, Wang S, Guo S, Zhang Z. Total laparoscopic radical trachelectomy in the treatment of early squamous cell cervical cancer: A retrospective study with 8-year follow-up. *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):275-9.
 51. Ebisawa K, Takano M, Fukuda M, Fujiwara K, Hada T, Ota Y, et al. Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131(1):83-6.
 52. Pareja R, Rendón GJ, Sanz-Lomana CM, Monzón O, Ramirez PT. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - A systematic literature review. *Gynecol Oncol*. 2013;131(1):77-82.
 53. Hauerberg L, Høgdall C, Loft A, Ottosen C, Bjoern SF, Mosgaard BJ, et al. Vaginal Radical Trachelectomy for early stage cervical cancer. Results of the Danish National Single Center Strategy. *Gynecol Oncol*. 2015;138(2):304-10.

54. 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(9077):535-40.
55. Smrkolj Š, Pogačnik RK, Slabe N, Rakar S. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):68-71.
56. Germann N, Haie-Meder C, Morice P, Lhomme C, Duvillard P, Hacene K, et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(3):397-402.
57. Bigelow CA, Horowitz NS, Goodman A, Growdon WB, Del Carmen M, Kaimal AJ. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):276.e1-276.e6.
58. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: Results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol*. 2012;103(3):305-13.
59. Mayadev J, Viswanathan A, Liu Y, Li CS, Albuquerque K, Damato AL, et al. American Brachytherapy Task Group Report: A pooled analysis of clinical outcomes for high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy*. 2017;16(1):22-43.
60. 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(15):1137-43.
61. Keys H, Bundy B, Stehman F, Muderspach L, Chafe W, Suggs C, et al. Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340:1154-61.
62. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9284):781-6.
63. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1548-55.
64. Grisaru DA, Covens A, Franssen E, Chapman W, Shaw P, Colgan T, et al. Histopatho-

- logic score predicts recurrence free survival after radical surgery in patients with stage IA2-IB1-2 cervical carcinoma. *Cancer*. 2003;97(8):1904-8.
65. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606-13.
 66. Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, Suzuki O, Yoshioka Y, Sasano T, et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IB2 cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors; A 13-year experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(3):567-75.
 67. 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):195-200.
 68. Zuliani AC, Esteves SCB, Teixeira LC, Teixeira JC, De Souza GA, Sarian LO. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):542-7.
 69. Datta NR, Stutz E, Liu M, Rogers S, Klingbiel D, Siebenhüner A, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):374-85.
 70. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1678-85.
 71. Silva S, Bonadio RRC, Gabrielli F, Aranha A souza, Genta ML, Miranda VC, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiation with cisplatin in locally advanced cervical cancer: A phase II, prospective, randomized, trial. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(15_suppl):5523-5523.
 72. Ferrandina G, Margariti PA, Smaniotto D, Petrillo M, Salerno MG, Fagotti A, et al. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Oncol*. 2010;119(3):404-10.

73. Lèguevaque P, Motton S, Delannes M, Querleu D, Soulé-Tholy M, Tap G, et al. Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155(2):188-92.
74. Cetina L, González-Enciso A, Cantú D, Coronel J, Pérez-Montiel D, Hinojosa J, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: A randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. *Ann Oncol [Internet].* 2013;24(8):2043-7. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt142>
75. Domingo E, Lorvidhaya V, de los Reyes R, SyOrtin T, Kamnerdsupaphon P, Lertbutsayanukul C, et al. Capecitabine-Based Chemoradiotherapy with Adjuvant Capecitabine for Locally Advanced Squamous Carcinoma of the Uterine Cervix: Phase II Results. *Oncologist.* 2009;14(8):828-34.
76. Higgins R, Bussey M, Naumann W, Hall J, Tait D, Haake M. Concurrent carboplatin and paclitaxel with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(2):205.e1-205.e7.
77. Shueng PW, Hsu WL, Jen YM, Wu CJ, Liu HS. Neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy should not be a standard approach for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(4):889-96.
78. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: An international collaborative meta-Analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(2):115-24.
79. Thawani N, Vainshtein JM, Hannan R, Kalnicki S, Yaparpalvi R, Mutyala S. Comparison of intensity modulated radiation therapy (IMRT) with conventional radiotherapy (CRT) for cervical cancer with concurrent cisplatin (CDDP). *J Clin Oncol.* 2008 May 20;26(15_suppl):5562-5562.
80. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Kuo YC, Yu CY, Chen WC. Clinical Outcome in Posthysterectomy Cervical Cancer Patients Treated With Concurrent Cisplatin and Intensity-Modulated Pelvic Radiotherapy: Comparison With Conventional Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(5):1438-44.
81. Chen CC, Lin JC, Jan JS, Ho SC, Wang L. Definitive intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):9-13.
82. Rose PG, Ali S, Whitney CW, Lanciano R, Stehman FB. Impact of hydronephrosis on outcome of stage IIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated

- with radiation and concurrent chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2):270-5.
83. Souglakos J, Mavroudis D, Kakolyris S, Kourousis C, Vardakis N, Androulakis N, et al. Triplet combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(11):2651-7.
 84. Waggoner SE, Darcy KM, Fuhrman B, Parham G, Lucci J, Monk BJ, et al. Association between cigarette smoking and prognosis in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiation: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):853-8.
 85. Mileskin L, Paramanathan A, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Khaw P, Narayan K. Smokers with cervix cancer have more uterine corpus invasive disease and an increased risk of recurrence after treatment with chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1286-91.
 86. Kizer NT, Thaker PH, Gao F, Zigelboim I, Powell MA, Rader JS, et al. The effects of body mass index on complications and survival outcomes in patients with cervical carcinoma undergoing curative chemoradiation therapy. *Cancer.* 2011;117(5):948-56.
 87. Schmeler KM, Jhingran A, Iyer RB, Sun CC, Eifel PJ, Soliman PT, et al. Pelvic fractures after radiotherapy for cervical cancer: Implications for survivors. *Cancer.* 2010;116(3):625-30.
 88. Tokumaru S, Toita T, Oguchi M, Ohno T, Kato S, Niibe Y, et al. Insufficiency fractures after pelvic radiation therapy for uterine cervical cancer: An analysis of subjects in a prospective multi-institutional trial, and cooperative study of the Japan radiation oncology group (JAROG) and Japanese radiation oncology stu. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):e195-200.
 89. Shih KK, Folkert MR, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Pelvic insufficiency fractures in patients with cervical and endometrial cancer treated with postoperative pelvic radiation. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3):540-3.
 90. Ramlov A, Pedersen EM, Røhl L, Worm E, Fokdal L, Lindegaard JC, et al. Risk Factors for Pelvic Insufficiency Fractures in Locally Advanced Cervical Cancer Following Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(5):1032-9.
 91. Yamamoto K, Nagao S, Suzuki K, Kogiku A, Senda T, Yano H, et al. Pelvic fractures after definitive and postoperative radiotherapy for cervical cancer: A retrospective

- analysis of risk factors. *Gynecol Oncol.* 2017;147(3):585-8.
92. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734-43.
 93. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4649-55.
 94. Mountzios G, Dimopoulos MA, Bamias A, Vourli G, Kalofonos H, Aravantinos G, et al. Randomized multicenter phase II trial of cisplatin and ifosfamide with or without paclitaxel in recurrent or metastatic carcinoma of the uterine cervix: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1362-8.
 95. Omura BGA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-pearson DL, Mutch DG, et al. Mitolactol Versus Cisplatin Plus Ifosfamide in Advanced Oncology Group Study. *J Clin Oncol [Internet].* 2010;15(1):165-71. Available from: ascopubs.org
 96. Kumar L, Pokharel YH, Kumar S, Singh R, Rath GK, Kochupillai V. Single agent versus combination chemotherapy in recurrent cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998;24(6):401-9.
 97. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3113-9.
 98. McGuire WP, Arseneau J, Blessing JA, DiSaia PJ, Hatch KD, Given FT, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1989;7(10):1462-8.
 99. Hollebecque A, Meyer T, Moore KN, Machiels J-PH, Greve J De, López-Picazo JM, et al. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers. *J Clin Oncol.* 2017 May 30;35(15_suppl):5504-5504.
 100. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, Ott PA, Piha-Paul SA, Gomez-Roca C, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: Results from the phase IB KEYNOTE-028 trial. *J Clin*

Oncol. 2017;35(36):4035-41.

101. Chung HC, Schellens JHM, Delord J-P, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 1;36(15_suppl):5522-5522.
102. McLean KA, Zhang W, Dunsmoor-Su RF, Shah CA, Gray HJ, Swensen RE, et al. Pelvic exenteration in the age of modern chemoradiation. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):131-4.
103. Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, Urbauer DL, Pal N, Frumovitz MM, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):546-51.
104. Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, Oswald MJ. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998;70(2):241-6.
105. Jain P, Hunter RD, Livsey JE, Coyle C, Swindell R, Davidson SE. Salvaging Locoregional Recurrence with Radiotherapy after Surgery in Early Cervical Cancer. *Clin Oncol.* 2007;19(10):763-8.
106. Wang CJ, Lai CH, Huang HJ, Hong JH, Chou HH, Huang KG, et al. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(3):518-24.
107. Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, Michimoto K, Takayama M, Yamauchi C, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5,000. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1366-9.
108. Hansen EK, Roach III M, editors. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology.* 3rd editio. Springer International Publishing; 2018. XV, 969.
109. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology.* 7th editio. Wolters Kluwer; 2018. 2448 p.
110. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist.* 8th ed. Wolters Kluwer; 2018. 624 p.
111. OMS. Cuidados paliativos [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
112. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: The world health organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(2):91-6.

113. Quill TE, Abernethy AP. Generalist plus Specialist Palliative Care – Creating a More Sustainable Model. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1173-5.
114. Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(4):660-77.
115. Smith TJ, Saiki CB. Cancer Pain Management. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(10):1428-39.
116. SECPAL. Guía de Cuidados Paliativos Sociedad Española de Cuidados Paliativos SECPAL [Internet]. Madrid; 2014 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <http://www.secpal.com//Documentos/Paginas/guiacp.pdf>
117. WHO. Cancer Pain Relief [Internet]. World Health Organization, editor. Geneva; 1986 [cited 2021 Sep 2]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43944/9241561009_eng.pdf
118. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, Assessment, and Management: A Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:321-40.
119. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Valle A, Fusco F, Ferrera P, et al. Epidemiology and characteristics of episodic breathlessness in advanced cancer patients: An observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(1):17-24.
120. Bruera E, Schmitz B, Pither J, Neumann CM, Hanson J. The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19(5):357-62.
121. Ripamonti C, Bruera E. Dyspnea: Pathophysiology and assessment. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(4):220-32.
122. Badke A, Rosielle DA. Opioid Induced Constipation Part I: Established Management Strategies #294. *J Palliat Med.* 2015;18(9):799-800.
123. Twycross R, Sykes N, Mihalyo M, Wilcock A. Stimulant laxatives and opioid-induced constipation. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2012;43(2):306-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.12.002>
124. Muruzábal JC, Aguirre S, Aranda S, Elizalde FJ. Urgencias en ginecología oncológica. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32(Supl. 1):7-18.
125. Ripamonti C, Mercadante S. Pathophysiology and management of malignant bowel

- obstruction. In: Hanks G, editor. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 4th editio. Oxford University Press; 2010. p. p.850.
126. Pujara D, Chiang YJ, Cormier JN, Bruera E, Badgwell B. Selective Approach for Patients with Advanced Malignancy and Gastrointestinal Obstruction. *J Am Coll Surg*. 2017;225(1):53-9.
 127. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Manual Nacional de Normas y Procedimientos para la prevención y el control. [Internet]. Asunción; 2010 [cited 2021 Sep 12]. Available from: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/10100/Cancer Cuello Uterino.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/10100/Cancer%20Cuello%20Uterino.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
 128. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Manual Nacional de Normas y Procedimientos para la prevención y el control del cáncer del tracto genital inferior femenino [Internet]. Asunción; 2015 [cited 2021 Sep 12]. Available from: [https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/Manual de Normas y Procedimientos para la prevencion y tratamiento del Cancer de tracto genital inferior femenino.pdf](https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/Manual%20de%20Normas%20y%20Procedimientos%20para%20la%20prevencion%20y%20tratamiento%20del%20Cancer%20de%20tracto%20genital%20inferior%20femenino.pdf)
 129. Kasamatsu E, Páez M. Cáncer de cuello uterino y virus del papiloma humano en Paraguay. Perspectivas para la prevención primaria. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2006;4(2):58-63.
 130. Ministerio de Salud. Manual para la implementación del test de VPH en contexto programático [Internet]. Buenos Aires; 2016 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <http://www.fasgo.org.ar/images/manual-para-la-implementacion-test-vph-en-contexto-programatico.pdf>
 131. Organización Panamericana de la Salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino [Internet]. Washington; 2016 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31223/9789275319109-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 132. Organización Mundial de la Salud. Control del cáncer. Prevención. Aplicación de los conocimientos Control del cáncer: Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces [Internet]. Geneva; 2007 [cited 2020 Aug 3]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44022/9789243547114_spa.pdf?sequence=1
 133. Sanabria Negrín JG, Fernández Montequín Z, Cruz Hernández I de la C, Oriolo Pérez L, Llanuch Lara M. El cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras: revisión bibliográfica. *Rev cienc med Pinar Rio*. 2011;15(4):295-319.

ISBN: 978-99925-11-07-7



9 789992 511077

Gracias al apoyo de

