Guías Clínicas AUGE
Cáncer Cérvico Uterino

Noviembre 2015

Subsecretaría de Salud Pública
División de prevención y Control de Enfermedades
Departamento Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores

Ministerio de Salud. Guía Clínica. Cáncer Cervicouterino (CaCu).
Santiago: Minsal, 2015.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.
ISBN: 978-956-8823-54-2
Fecha 1ª Edición: 2005
Fecha 1ª actualización: 2010
Fecha 2ª actualización: Noviembre 2015

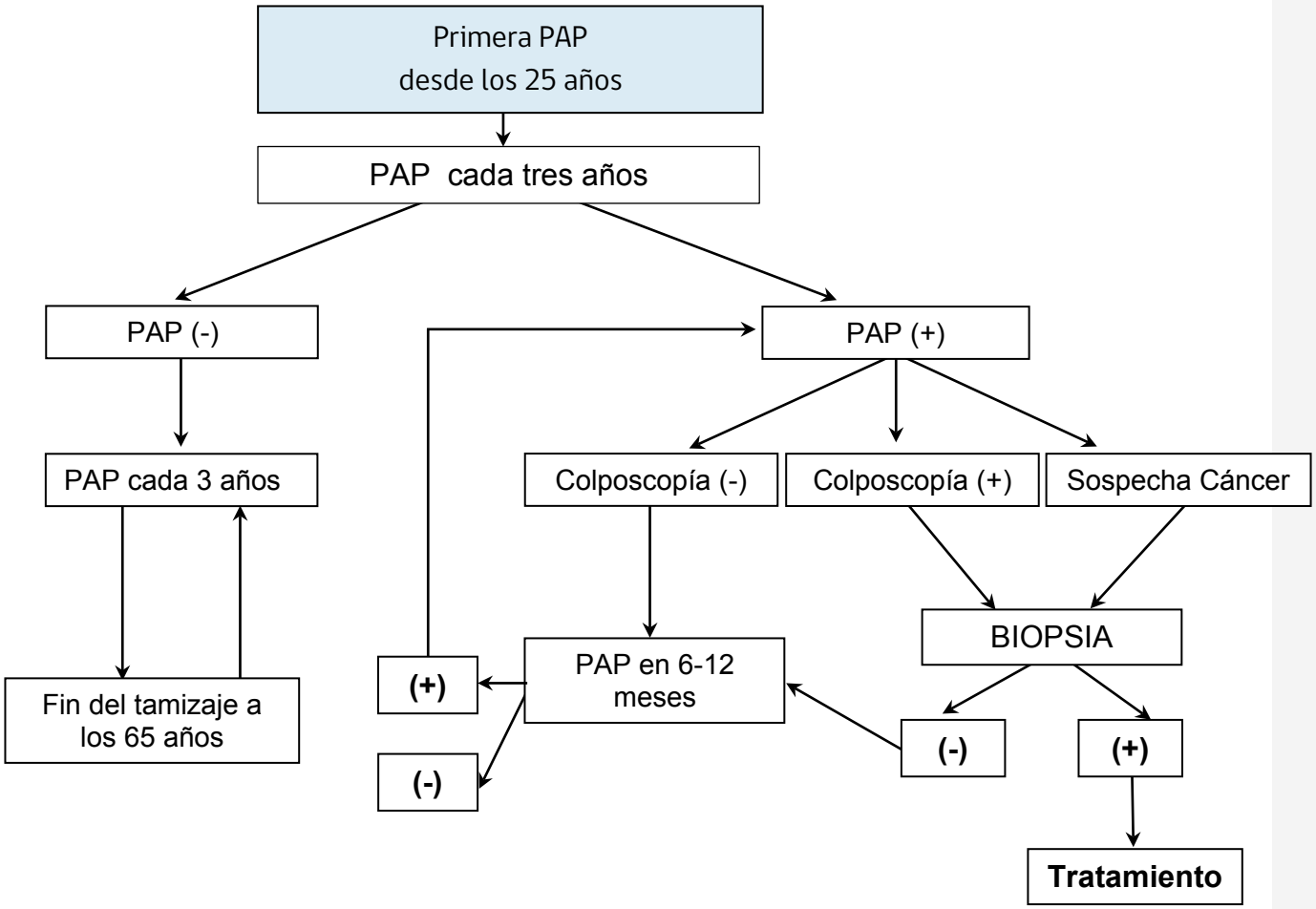
ÍNDICE

ALGORITMOS DE DECISIÓN CLÍNICA 5
RECOMENDACIONES CLAVE 12
1. INTRODUCCIÓN 14
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud 14
1.2. Alcance de la guía 15
1.3. Declaración de intención 15
2. OBJETIVOS 17
3. RECOMENDACIONES 18
3.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía 18
3.2. Prevención Primaria 19
3.3. Prevención Secundaria 22
3.4. Diagnóstico y Tratamiento de Lesiones Preinvasoras 32
3.5. Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Cervicouterino 38
3.5.1.1. Rol de las imágenes en la estadificación del cáncer cervicouterino 38
3.5.1.2. Rol de las imágenes de acuerdo al estadío 41
3.5.1.3. Rol de las imágenes en la planificación de tratamiento con radioterapia 41
3.6. Seguimiento de Cáncer Cervicouterino. 57
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA 60
4.1. Situación de la atención del problema de salud en Chile 60
4.2. Facilitadores y barreras para la implementación de las recomendaciones 60
4.3. Diseminación 60
4.4. Evaluación del cumplimiento de la guía 60
4.4.1. Indicadores de proceso 61
4.4.2. Indicadores de resultado 61
5. DESARROLLO DE LA GUIA 62
5.1. Grupo de trabajo 62
5.2. Declaración de conflictos de interés 65
5.3. Revisión sistemática de la literatura 65
5.4. Formulación de las recomendaciones 67
5.4.1. Niveles de evidencia 67
5.4.2. Grados de recomendación 68
5.5. Validación de la guía 70
5.6. Vigencia y actualización de la guía: 5 años desde la fecha de publicación. 70
ANEXO 1. Glosario de Términos 71

ANEXO 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación 73
ANEXO 3. Estadificación del Cáncer Cervicouterino 74
ANEXO 4. Clasificación Bethesda 75
REFERENCIAS 78

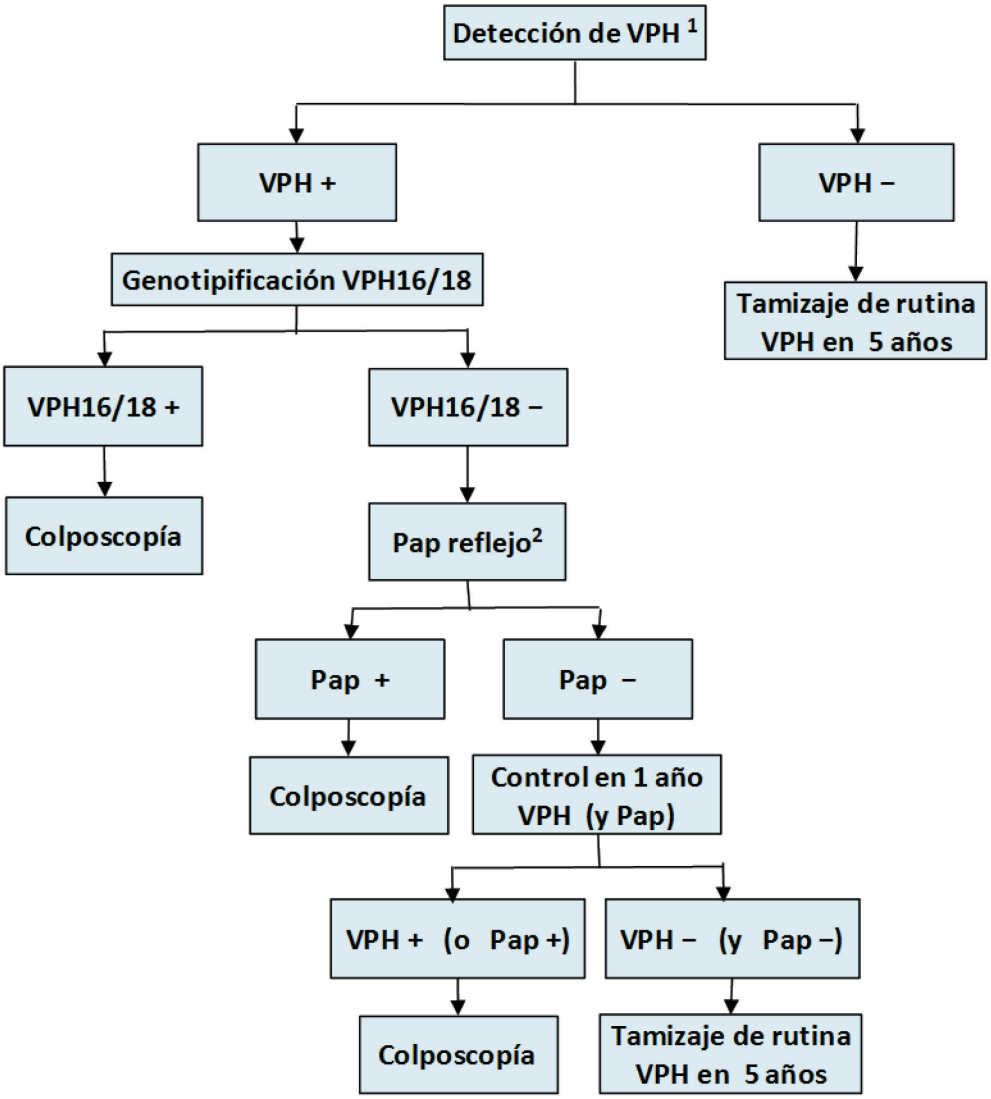
ALGORITMOS DE DECISIÓN CLÍNICA

Tamizaje de Cáncer Cervicouterino con PAP



Tamizaje de Cáncer Cervicouterino con Detección de VPH

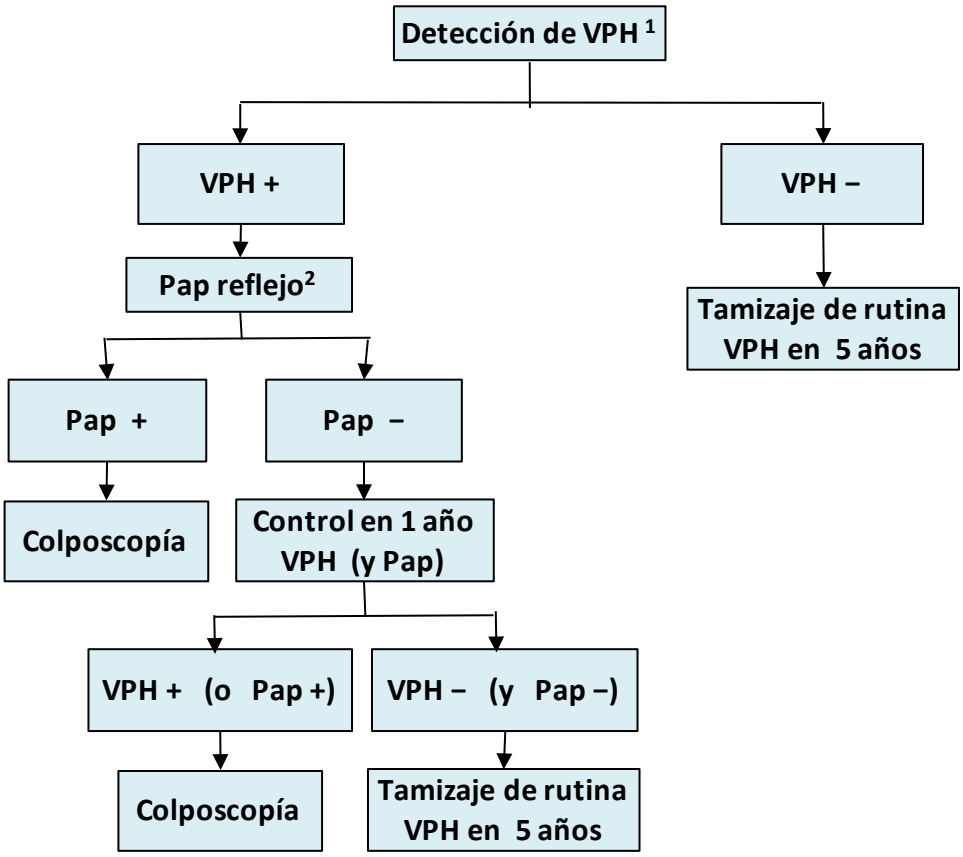
A. ALTERNATIVA DE TAMIZAJE PARA MUJERES ENTRE 30 Y 64 AÑOS, SI ESTÁ DISPONIBLE EXAMEN DE DETECCIÓN DE VPH Y GENOTIPIFICACIÓN CLÍNICAMENTE VALIDADO.



1: Prueba de detección de VPH de alto riesgo clínicamente validada
2: El Pap se toma junto con el VPH pero se lee solamente ante un resultado VPH+ 16/18–; el citotecnólogo/patólogo debe conocer que muestra es VPH+.

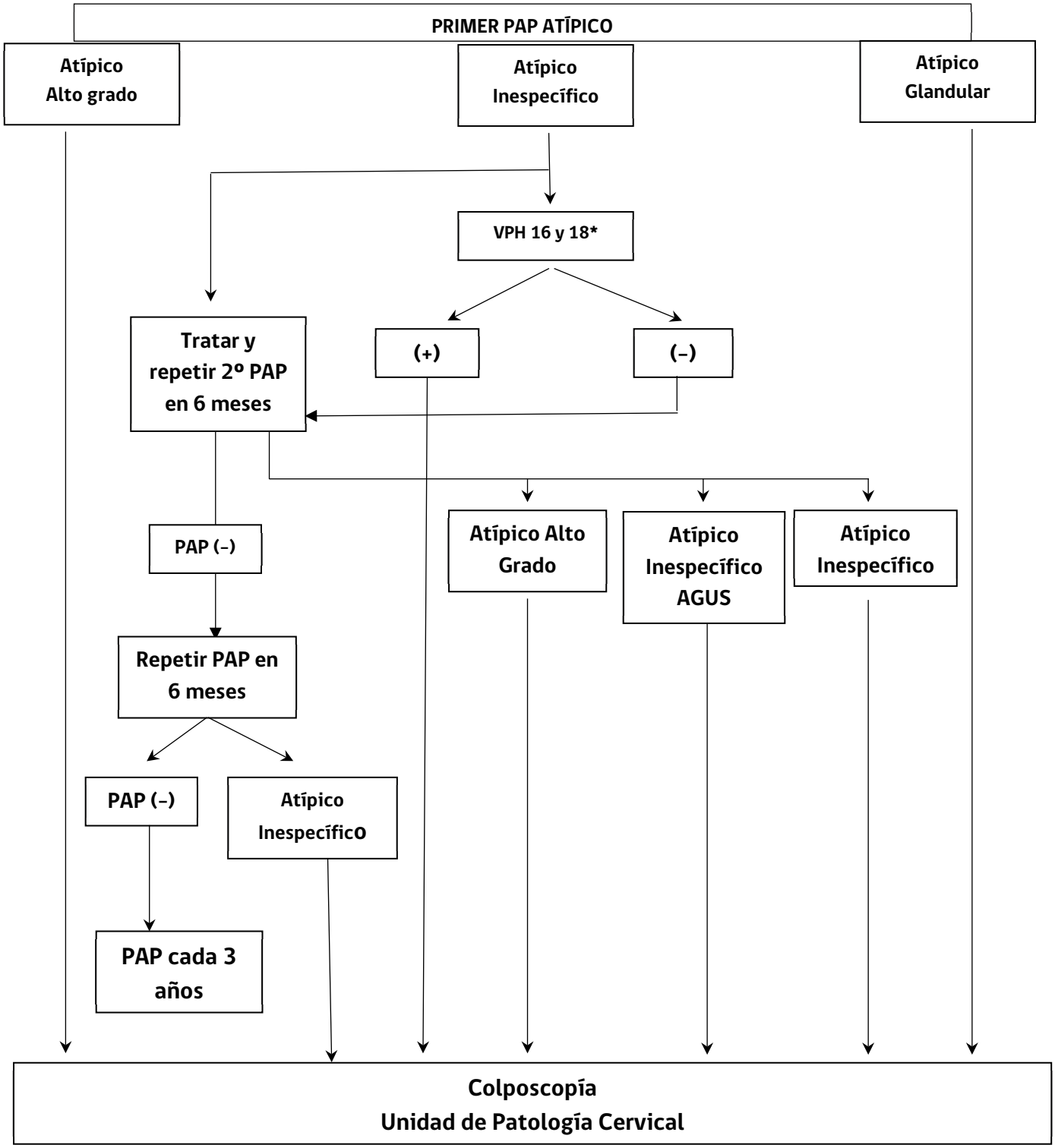
Tamizaje de Cáncer Cervicouterino Detección

B. ALTERNATIVA DE TAMIZAJE PARA MUJERES ENTRE 30 Y 64 AÑOS, SI ESTÁ DISPONIBLE EXAMEN DE DETECCIÓN DE VPH CLÍNICAMENTE VALIDADO.



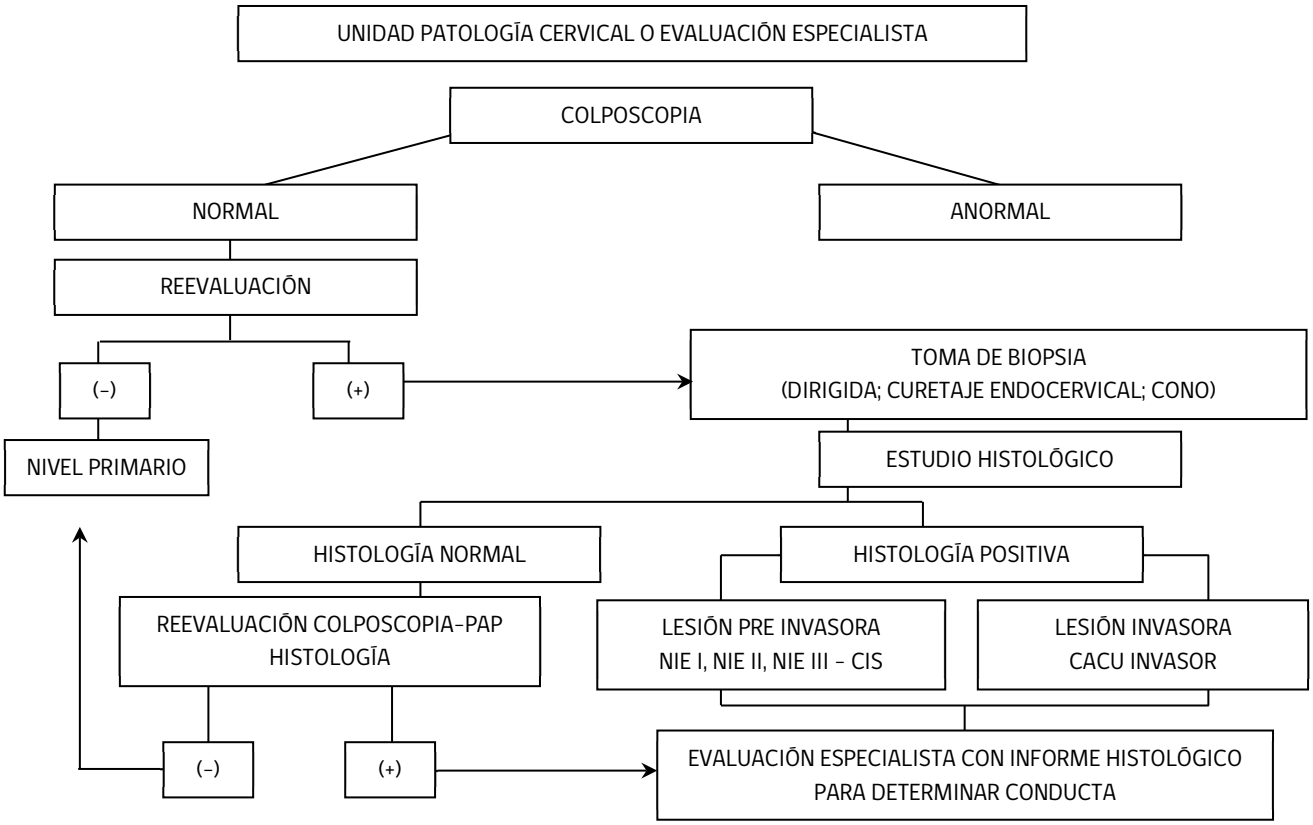
1: Prueba de detección de VPH de alto riesgo clínicamente validada.
2: El Pap se toma junto con el VPH pero se lee solamente ante un resultado VPH+; el citotecnólogo/patólogo debe conocer que muestra es VPH+.

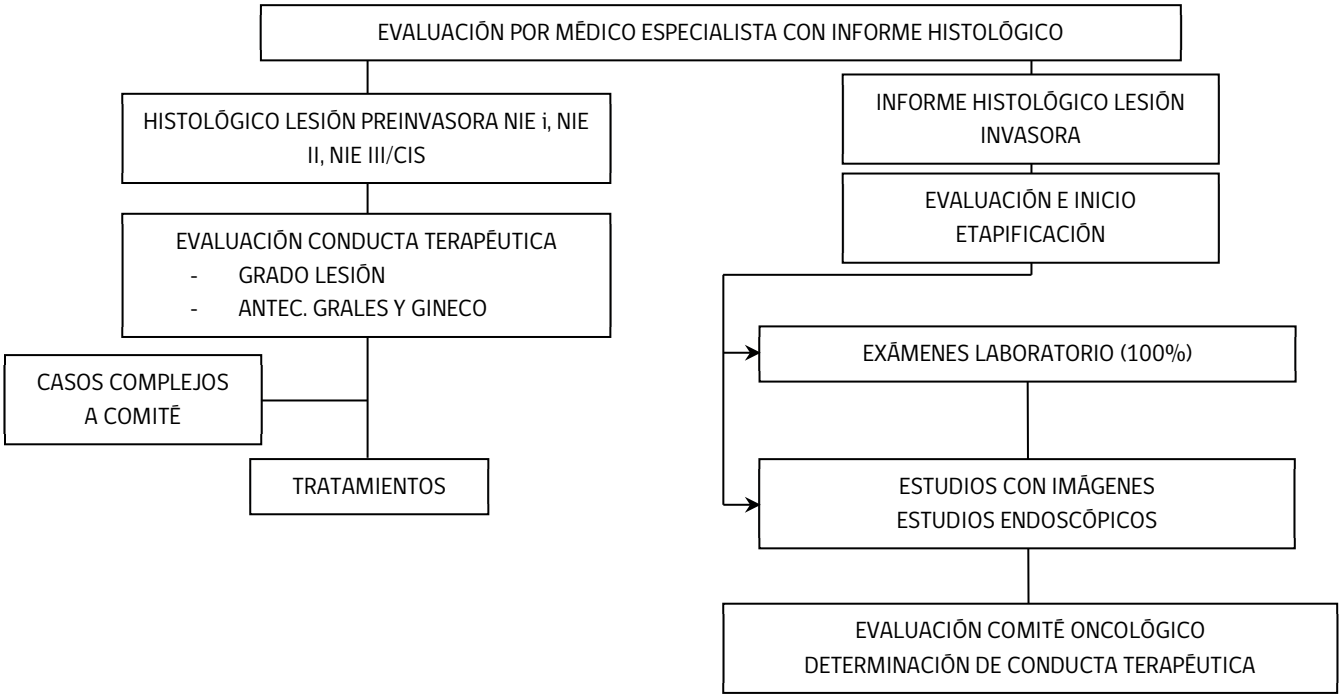
Algoritmo: Derivación a Especialista o U.P.C. del Primer PAP Atípico según Clasificación Bethesda 2001



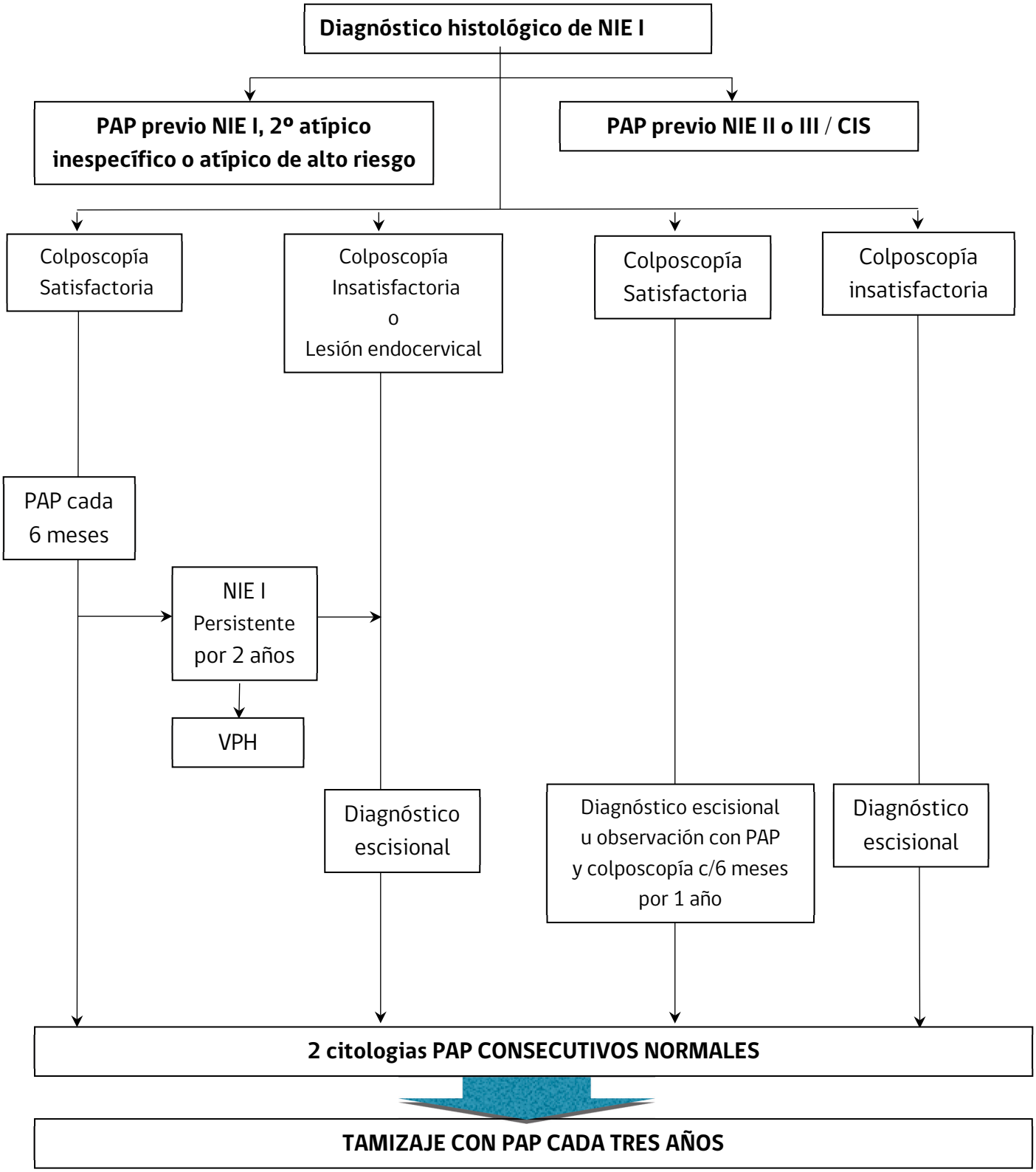
*Si está disponible

Algoritmos: Confirmación Diagnóstica (Esquema General)

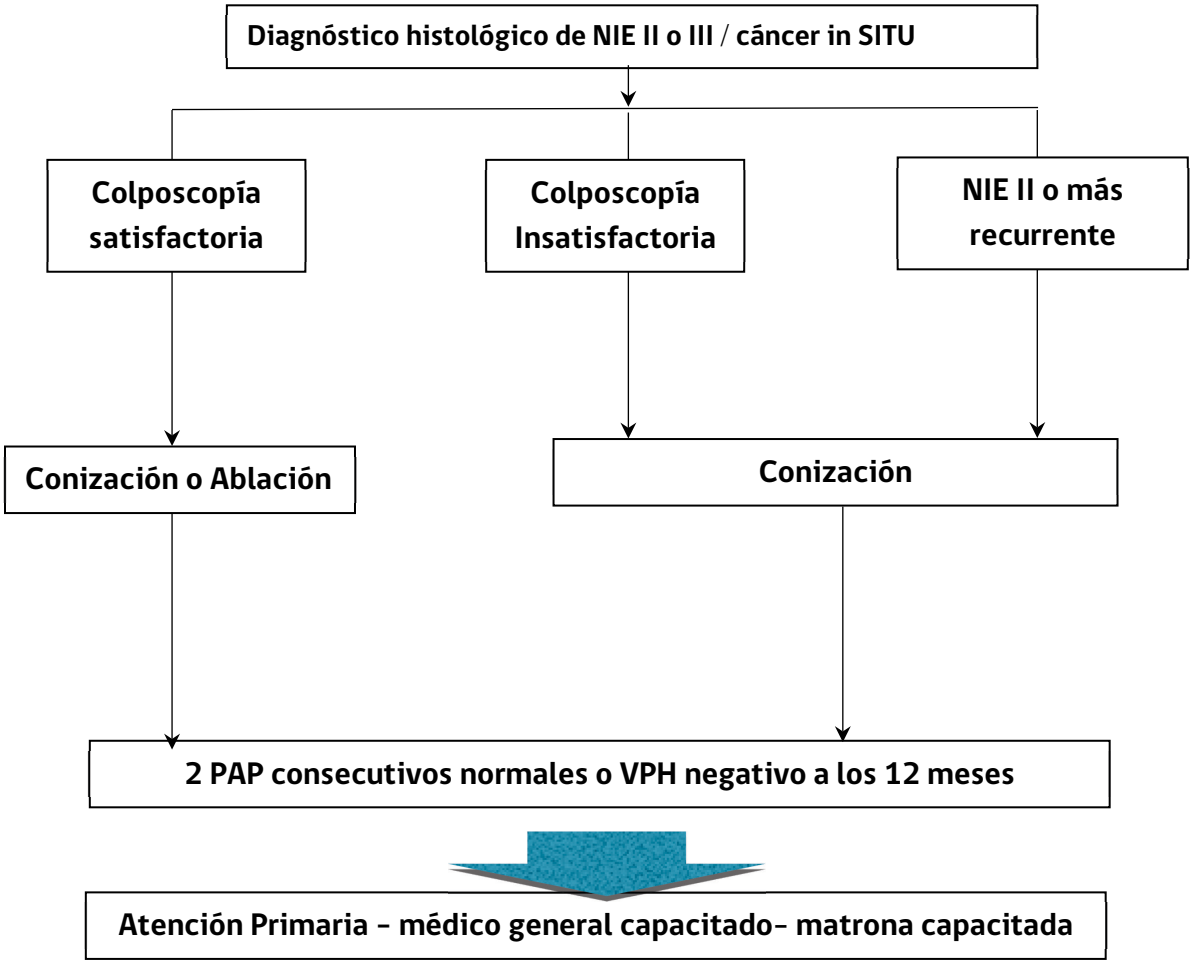




Algoritmo: Tratamiento y Seguimiento de Neoplasias Intraepiteliales de Bajo Grado



Algoritmo: Tratamiento y Seguimiento de Neoplasias Intraepiteliales de Alto Grado



RECOMENDACIONES CLAVE

RECOMENDACIONES	NIVEL DE RECOMENDACIÓN
Se recomienda vacunar contra VPH a niñas entre los 9 y 13 años en esquema de 2 dosis, 0 y 12 meses.	**A**
No se recomienda realizar tamizaje a mujeres menores de 20 años ya que los daños potenciales del tamizaje a las mujeres en este grupo de edad son mayores que los beneficios.	**C**
No se recomienda realizar tamizaje citológico a mujeres entre 20 y 24 años.	**A**
Se recomienda realizar tamizaje con PAP a mujeres entre 25 y 64 años.	**C**
Se recomienda mantener prevención secundaria en la población vacunada.	**C**
Se recomienda utilizar Códigos Diagnósticos Ministeriales o Nomenclatura homologable a Sistema de Clasificación de PAP Cervical Bethesda vigente.	**C**
Se recomienda realizar tamizaje con PAP, a mujeres entre 25 a 64 años cada 3 años.	**C**
Se recomienda suspender tamizaje en mujeres de 65 o más años, cuando tengan un tamizaje previo adecuado.	**C**
Se recomienda derivar a colposcopía a toda PAP positiva.	**A**
Se recomienda frente a un ASCUS realizar genotipificación VPH 16-18, o repetir PAP a los 6 meses. Frente a una genotipificación VPH 16-18 positiva o PAP repetida alterada referir a colposcopía.	**C**
Se recomienda que todo ASC-H y AGUS referir colposcopía.	**C**
Se recomienda usar un método de triage en las mujeres VPH positivas para decidir su derivación a colposcopía.	
El triage recomendado actualmente en Chile es un PAP sólo o acompañado de genotipificación VPH16/18	
A mujeres VPH positivo con PAP negativa, se recomienda genotipificación VPH 16-18, o control a los 12 meses con VPH.	**C**
Para lesiones histológicas NIE I (lesión de bajo grado) se recomienda la observación y seguimiento cito- colposcópico cada 6 meses por 2 años.	**C**
En mujeres mayores de 25 años, se recomienda el tratamiento escisional a toda paciente con NIE II o III.	**B**
En mujeres menores de 25 años con NIE II, se sugiere observación y seguimiento cito-colposcópico cada 6 meses.	**A**
En mujeres menores de 25 años con NIE III, se recomienda tratar con procedimiento escisional.	**A**
En mujeres con lesiones NIE II y III tratadas, se recomienda seguimiento con PAP y colposcopía cada 6 meses por tres veces o realizar genotipificación viral 16-18 a los 12 meses.	**C**
Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma in Situ diagnosticado por biopsia, el procedimiento diagnóstico definitivo es la escisión.	**A**
Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma in Situ diagnosticado por biopsia escisional, si los márgenes son positivos se debe realizar un segundo procedimiento también por escisión.	**A**

Para el tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma in Situ en mujer que ha completado su paridad la opción preferente es la histerectomía.	**A**
Para el tratamiento de cáncer cervicouterino invasor IA1, sin compromiso linfovascular, se recomienda histerectomía total vía abdominal, vaginal o laparoscópica, en caso de no desear preservar la fertilidad.	**C**
Para el tratamiento de CaCu invasor IA1, con compromiso linfovascular, se recomienda histerectomía total asociada a linfadenectomia pelviana completa.	**C**
Para el tratamiento de cáncer cervicouterino invasor IA1, si la paciente desea preservar fertilidad, se recomienda realizar conización con márgenes negativos.	**C**
Para el tratamiento de cáncer cervicouterino invasor IA2, se recomienda histerectomía radical tipo B, más linfadenectomia pelviana completa, en caso de paridad cumplida.	**C**
Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor IB1, se recomienda la histerectomía radical tipo C, más linfadenectomia pelviana completa.	**C**
Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor IB2, se recomienda la quimioradioterapia.	**A**
Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor IIA1, se recomienda realizar histerectomía radical tipo C con linfadenectomía **pelviana** completa más colpectomía.	**A**
Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor IIA2, se recomienda quimioradioterapia.	**A**
Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor estadío IIIA y IIIB, se recomienda radio quimioterapia.	**A**
Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor IVA, se recomienda quimioradioterapia.	**A**
Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor estadío IVB, se recomienda tratamiento paliativo.	**A**
Para pacientes con recidiva de cáncer invasor las alternativas de tratamiento deben ser discutidas en comité oncológico.	**C**
Para el seguimiento se recomienda control clínico cada tres meses durante los dos primeros años. Del tercer al quinto año control cada seis meses. Del quinto año en adelante, un control anual.	**C**

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

El cáncer cervicouterino (CaCu) es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras, habitualmente de lenta y progresiva evolución en el tiempo, que se suceden generalmente en estadios. En grado variable evolucionan a displasia severa cuando compromete sólo al epitelio superficial y luego a cáncer invasor, cuando el compromiso traspasa la membrana basal.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)[(1)]reconoce varios tipos histológicos, siendo dos los principales de cáncer invasor:

1. Carcinoma de células escamosas (que constituye cerca del 80-85% de todos los casos)
2. Adenocarcinoma (que constituye cerca del 10-12% de todos los casos)

Otros tipos de carcinoma p. ej. carcinomas adenoescamosos, adenoidequístico, neuroendocrinos, carcinoma metastásico constituyen el restante 3-5% de casos.

Casi el 100% de los tumores indicados(2) están relacionados con el virus papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncogénico (sobre todo VPH 16 y 18). Todos presentan las mismas características clínicas y los mismos factores de riesgo, pero los adenocarcinomas, carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos se detectan peor en los análisis de rutina, por lo que suelen encontrarse en fases más avanzadas.

A nivel mundial el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más común en las mujeres, y el séptimo en general, con un estimado de 528.000 nuevos casos en el mundo en 2012. Una gran mayoría (alrededor del 85%) de la carga mundial se produce en las regiones menos desarrolladas, donde representa casi el 12% de todos los cánceres femeninos[i]

Según datos de GLOBOCAN, durante 2012, hubo cerca de 266.000 muertes por cáncer cervical en todo el mundo, representando el 7,5% de todas las muertes por cáncer femenino. Casi nueve de cada diez (87%) muertes por cáncer cervical se producen en las regiones menos desarrolladas.

En Chile la incidencia estimada Chile 2003 - 2007 de cáncer cervicouterino es de 14,6 por 100 mil habitantes, cerca de 1.279 casos nuevos por año, ocupando el 4º lugar después de mama, piel no melanoma y vesícula. En cuanto a la mortalidad, el año 2012, fallecieron por esta enfermedad, 584 mujeres, con una tasa de mortalidad ajustada de 5,58 por 100 mil mujeres. El año 1990 la tasa ajustada alcanzó a 14, 34 y el 2012 a 5,58 por 100 mil mujeres, que se traduce en una disminución del 67.28%, en la tasa de mortalidad entre los años 1990 -2012.

1.2. Alcance de la guía

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Esta guía es una referencia para la atención de:

1. Mujeres asintomáticas con riesgo promedio de presentar cáncer cervicouterino a distintas edades en población general.
2. Mujeres con resultado de tamizaje compatible con probable patología cervical
3. Mujeres con síntomas y signos sospechosos de un cáncer cervicouterino.

Esta Guía contiene aspectos para la promoción y prevención del cáncer de cuello uterino y sus factores de riesgo, así como estrategias para la detección oportuna de lesiones preinvasoras e invasoras, criterios de diagnóstico, tratamientos y seguimiento. No incluye la rehabilitación, soporte psicosocial, ni los cuidados paliativos.

Si bien la guía se considera válida para la gran mayoría de las personas con este tipo de cáncer, ocasionalmente el médico tratante puede identificar casos especiales en los que no sean aplicables las recomendaciones. Todos los casos especiales se deben discutir en Comité oncológico de la especialidad (multidisciplinaria), para las decisiones terapéuticas.

Usuarios a los que está dirigida la guía

Esta guía entrega orientaciones sobre detección, diagnóstico, tratamientos, y seguimiento del cáncer de cervicouterino al equipo multidisciplinario, a autoridades sanitarias y prestadores de salud privados y públicos de los distintos niveles de atención.

1.3. Declaración de intención

Esta guía pretende apoyar a los equipos de salud en la toma de decisiones clínicas, fomentando las buenas prácticas con un uso eficiente de los recursos. Para esto, se han definido recomendaciones en base a la mejor evidencia científica disponible.

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que

la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente descritas y fundamentadas en los registros del paciente y basadas en la discusión por comité oncológico institucional.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía clínica tiene por objetivos contribuir a:

1. Disminuir la incidencia de cáncer cervicouterino.
2. Reducir la morbimortalidad, mejorar sobrevida y calidad de vida por cáncer cervicouterino.
3. Proporcionar una base científica sólida y actualizada a los equipos de salud en aspectos relativos a la prevención, diagnóstico precoz y tratamientos del cáncer de cervicouterino.
4. Diseminar las recomendaciones actualizadas ampliamente en la población con el fin de promover la decisión informada en la detección y manejo del cáncer de cervicouterino.

Esta guía clínica se complementa con:

Detección precoz del cáncer cervicouterino:

- Cápsula educativa "Cuando sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar" http://www.uvirtual.cl
- Manual "Cuando sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar" http://www.redcronicas.cl
- Prevención de mucositis oral en personas con cáncer: http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20manejo%20lesiones%20mucosa%20oral_%20dic%202014%20(2).pdf

3. RECOMENDACIONES

3.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía

1. ¿Qué medidas de prevención primaria se utilizan para el cáncer cervicouterino?
2. ¿Cuál es la estrategia de tamizaje según grupo etario, en la población vacunada y no vacunada?
3. ¿Qué nomenclatura debe utilizarse en los informes de resultados, citológicos y virológicos?
4. Según la estrategia de tamizaje utilizada ¿cuál es intervalo de tiempo recomendado y la población objetivo?
5. ¿Cuál es la conducta a seguir en una paciente con tamizaje citológico positivo?
6. ¿Cuál es la conducta a seguir en una paciente con tamizaje virológico positivo?
7. ¿Qué hacer con un paciente VPH positivo de alto riesgo y PAP negativa?
8. ¿Cuándo debe ser una mujer derivada a un especialista o/a la Unidad de Patología Cervical?
9. ¿Cómo se realiza la confirmación diagnóstica de lesiones preinvasoras e invasoras de cáncer Cervicouterino?
10. ¿Cuáles son las alternativas de tratamiento y seguimiento para lesiones intraepiteliales de Bajo grado?
11. ¿Cuáles son las alternativas de tratamiento en lesiones intraepiteliales de alto grado (NIE II -III/CIS)?
12. ¿Cuál es el seguimiento de las lesiones intraepiteliales NIE II y III?
13. ¿Cuál es el tratamiento para pacientes con adenocarcinoma In Situ (AIS)?
14. ¿Cuáles son las alternativas terapéuticas y seguimiento de pacientes que presenten recidivas de lesiones pre-invasoras?
15. ¿Cuál es el rol de las imágenes en la estadificación y estudio pre-tratamiento del cáncer Cervicouterino?
16. ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IA1?
17. ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IA2?
18. ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IB1?
19. ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IB2?
20. ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IIA?
21. ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IIB?
22. ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IIIA y IIIB?
23. ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IVA?
24. ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IVB?
25. ¿Qué Intervenciones son las recomendadas para pacientes con recidiva en CaCu?
26. ¿Cuál es el manejo de las complicaciones, quien y donde se debe realizar?
27. ¿Cuáles son los objetivos, periodicidad y duración del seguimiento del cáncer invasor tratado?

3.2. Prevención Primaria

1.- ¿Qué medidas de prevención primaria se utilizan para el cáncer cervicouterino?

Las principales medidas descritas para promoción y prevención primaria son:

PROMOCIÓN	Información a la población en relación a la importancia de esta patología.
PROMOCIÓN	Educación a la población femenina sobre los factores protectores y factores de riesgo.
PREVENCIÓN	La vacunación contra virus papiloma humano (VPH).

Factores de riesgo para el cáncer cervicouterino son[3] : **Nivel de evidencia 3**

- Infección persistente por genotipo de alto riesgo de Virus Papiloma Humano (VPH)
- Tabaquismo
- Multiparidad
- Uso de Anticonceptivos[4], [5]Nivel de evidencia 3
- Edad temprana de inicio de vida sexual
- Múltiples parejas sexuales
- Una pareja con muchos compañeros sexuales presentes o pasados
- Historia de infecciones de transmisión sexual
- Inmunodeficiencia o inmunosupresión
- Ciertas enfermedades autoinmunes.

También, existen factores protectores como una dieta balanceada que incluya consumo de frutas y verduras (rica en Betacaroteno)[6]**Nivel de evidencia 3**

Virus Papiloma Humano, VPH

Hace dos décadas se reconoció como agente causal del CaCu a un grupo de virus pertenecientes a la familia de los Papillomaviridae[7].El Virus Papiloma Humano (VPH)es un virus ADN de doble hélice. Es la infección de transmisión sexual más común[8]; se estima que la gran mayoría de las personas adquirirán la infección en algún momento de su vida[9] En Chile, la prevalencia en la población general de mujeres adultas es alrededor de 10%[10]. La infección por VPH habitualmente tiene un curso transitorio (80-90%) siendo eliminadas dentro de dos años post infección[9]; cuando esto no ocurre se denomina infección persistente. La infección persistente por un virus de alto riesgo es causa necesaria para **enfermedad neoplásica**[11][12][13]**Nivel de evidencia 3,** esto ocurre cuando se genera la integración del DNA viral al genoma del huésped lo que puede llevar al desarrollo de lesiones precancerosas que progresen a cáncer.

El VPH se puede transmitir a través del contacto con la piel y mediante las relaciones sexuales, incluyendo coito vaginal, penetración anal e incluso durante el sexo oral.

Se conocen más de 100 tipos virales, que en relación a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)[1] considera que los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 son carcinogénicos en humanos y el 68 es probablemente carcinogénico (tipos denominados VPH de alto riesgo oncológico) y están fuertemente vinculados con cánceres como el de cuello uterino, vulva y vagina en mujeres, de pene en los hombres, y de ano, boca y garganta, en ambos sexos.(14)**Nivel de evidencia 3.**

Los genotipos VPH 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino y el 50 % de las lesiones preinvasoras de cuello uterino. En Estados Unidos la incidencia anual estimada de Neoplasia Intraepitelial Escamosa (NIE) en mujeres que se someten a la detección del cáncer de cuello de útero, es de 0,4 % para el NIE I y 0,5 % para NIE II/III. En Chile la incidencia anual estimada de lesión preinvasoras es 1,6% de la población tamizada (15.000 nuevos casos).Los estudios de seguimiento muestran que la progresión a lesión de alto grado en todos los grupos de edad, es muy superior para las infecciones por VPH 16 o 18 muy en particular VPH 16 que para los otros genotipos de alto riesgo.

Los virus Papiloma Humano de alto riesgo causan varios tipos de cáncer:

- Cáncer de cuello uterino: Prácticamente todos los casos de cáncer cervical son causados por infecciones por VPH, y solo dos tipos, el 16 y el 18, son responsables de casi 70% de todos los casos(15)(16).**Nivel de evidencia 3.**
- Cáncer de ano: Cerca de 95% de los cánceres de ano son causados por VPH. La mayoría de estos son causados por el tipo 16 de VPH.(13)
- Cánceres de orofaringe (cánceres de la parte central de la garganta, incluyendo el paladar blando, la base de la lengua y las amígdalas): Cerca de 70% de los cánceres de orofaringe son causados por VPH. En los Estados Unidos, más de la mitad de los cánceres diagnosticados en la orofaringe están relacionados con el tipo 16 de VPH(17)
- Cánceres poco comunes: Los VPH causan cerca de 65% de los cánceres de vagina, 50% de los cánceres de vulva y 35% de los cánceres de pene(18)**Nivel de evidencia 3**. La mayoría de estos son causados por el tipo 16 de VPH.

Los tipos de VPH de alto riesgo causan aproximadamente 5% de todos los cánceres en todo el mundo(19)**Nivel de evidencia 2.**

Un caso especial lo constituye el tipo 45, que es poco frecuente en la población general o en

[1]Vincent Cogliano, Robert Baan, Kurt Straif, Yann Grosse, Béatrice Secretan, Fatiha El Ghissassi. Carcinogenicity of human papillomaviruses, WHO International Agency for Research on Cancer. Volume 6, No. 4, p204, April 2005.

mujeres con PAP normal e incluso en las lesiones preneoplásicas, pero es el tercero en frecuencia en el carcinoma invasor y en el adenocarcinoma invasor, sugiriendo que la carcinogénesis por VPH 45 podría presentarse, por lo menos en algunas ocasiones, sin transitar por los estadios preneoplásicos convencionales. Esta interpretación es consistente con datos recientes que señalan que los casos asociados al VPH 16, 18 y 45 son más precoces (entre tres y cinco años) que los casos atribuidos a los otros genotipos de alto riesgo[20]**Nivel de evidencia 3.**

Vacunación contra el Virus Papiloma Humano

Actualmente se dispone de dos vacunas profilácticas para VPH, una bivalente (genotipo 16-18) y otra cuadrivalente (genotipo 6-11-16-18) Estas vacunas están compuestas por partículas semejantes a los virus nativos (VLPs), que carecen de capacidad infectiva, replicativa y oncogénica al no poseer ADN viral. Cada VLP está constituida por 72 pentámeros de la proteína L1 **(cápside viral)** [21]. Ambas vacunas tienen una indicación exclusivamente profiláctica, sin efecto terapéutico sobre cualquier patología causada por VPH.

Ambas han demostrado una elevación rápida e intensa de los títulos de anticuerpos (respuesta anamnésica, memoria inmune) después de una dosis adicional. La respuesta es al menos 10 veces mayor que la de la inmunidad natural y es mayor a menor edad de vacunación.

Con respecto a la seguridad de las vacunas, todos los estudios muestran perfiles de seguridad aceptables. En estudios randomizados[22], **Nivel de evidencia 1**[23] **Nivel de evidencia 3,** no se encontraron diferencias entre el grupo vacunado y no vacunado, las reacciones adversas más frecuentes se dieron en el lugar de inyección y fueron transitorias y de intensidad leve o moderada[24] **Nivel de evidencia 1**. Ningún evento adverso sistémico grave ha sido relacionado causalmente con la vacunación.

Una revisión sistemática[25] **Nivel de evidencia 1** demostró que las vacunas tienen niveles de eficacia superior al 90% para prevenir las infecciones por VPH vacunales y las lesiones cervicales precancerosas asociadas a virus vacunales.

En Estados Unidos, los eventos adversos de la vacuna se comparan con las tasas base de otras inmunizaciones. Entre junio de 2006 y marzo de 2013, aproximadamente 57 millones de vacunas tetravalente se distribuyeron en los Estados Unidos. Los informes de eventos adversos han sido consistentes con los datos reportados antes de iniciar su distribución[24]**Nivel de evidencia 1**

Con respecto a la edad en que se debe vacunar, se recomienda realizarlo antes del inicio de la vida sexual, preferentemente entre los 9 y 11 años de edad, dado que las mujeres vacunadas antes de los 14 años alcanzan títulos de anticuerpos significativamente mayores que las vacunadas a mayor edad[26][27]**Nivel de evidencia 3.**

En cuanto al número de dosis recomendadas, inicialmente se indicaba la necesidad de administrarse dosis[28]**Nivel de evidencia 1,** sin embargo, estudios con ambas vacunas reportan que esquemas de dos dosis administrado a niñas de 9-13 años no fue inferior a esquema de tres dosis administrado a mujeres de 16-26 años[29]**Nivel de evidencia 3**[30]**Nivel de evidencia 1.** En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud recomienda un esquema de 2 dosis para niñas menores de 15 años. Chile ha adoptado un esquema de dos dosis administradas a la cohorte de niñas de 9-13 años. Cada país debe decidir su utilización, modo de empleo y oportunidad, acorde con su realidad sanitaria y disponibilidad de recursos (OPS- OMS), esta es la situación adoptada por Chile fundada en evidencia internacional y los planteamientos del CAVEI.

El hecho de contar con una vacuna eficaz y segura capaz de prevenir lesiones de alto grado (NIE 2 o +) asociadas a los genotipos 16 y 18 de VPH es prometedor. El seguimiento a largo plazo de las cohortes de pacientes vacunadas mostrará en un futuro la eficacia real en la prevención del cáncer cervicouterino[31]**Nivel de evidencia 4**

Se plantea la vacunación en la pre-adolescencia, en conjunto con el tamizaje en mayores de 24 años y la prevención de infecciones de transmisión sexual, como la estrategia más completa y válida para la prevención del cáncer de cuello uterino.
Las mujeres vacunadas deben continuar con su programa de prevención secundaria, según recomendaciones específicas.

RECOMENDACIÓN A

Se recomienda vacunar contra VPH a niñas entre los 9 y 13 años en esquema de 2 dosis, 0 y 12 meses

3.3. Prevención Secundaria

2.- ¿Cuál es la estrategia de tamizaje según grupo etario, en la población vacunada y no vacunada?

Síntesis de evidencia

Los países desarrollados, que cuentan con programas de tamizaje organizados, han mostrado un importante descenso en la incidencia y mortalidad por esta neoplasia. Los estudios de cohorte o casos y controles mostraron una reducción en la incidencia y en la mortalidad por cáncer cervical, con un impacto mayor al 80%, tales son los resultados obtenidos en Escandinavia, el Reino Unido y la *British Columbia* en Canadá.[32][33]

Mujeres menores de 20 años.

No se encontraron estudios que examinaran la eficacia del tamizaje en mujeres menores de 20 años de edad. En lugar de ello, se han utilizado estimaciones epidemiológicas para determinar el potencial beneficio de la detección en este grupo de edad.

La incidencia de cáncer de cuello uterino en este grupo es muy baja, cerca de 0, 4 por 100 mil mujeres. A modo de ejemplo En Chile en el 2011 no se registraron muertes por cáncer del cuello uterino en este grupo etario[34])Tampoco se logró identificar evidencia para apoyar que el realizar tamizaje a esta edad disminuya la mortalidad a edades mayores.

El iniciar el tamizaje a esta edad genera la pesquisa de infecciones transitorias por VPH, las que espontáneamente remitirán en la mayoría de los casos. El realizar tamizaje a esta edad conlleva la derivación a colposcopía con las subsecuentes incomodidades físicas y psicológicas para la paciente[35][36][37].**Nivel de evidencia 4.**

RECOMENDACIÓN C

No se recomienda realizar tamizaje a mujeres menores de 20 años ya que los daños potenciales del tamizaje son mayores que los beneficios.

Mujeres entre 20 y 24 años.

No se encontraron pruebas de la eficacia del tamizaje en la disminución de la mortalidad de las mujeres entre 20 y 25 años.[38])**Nivel de evidencia 1**([39])**Nivel de evidencia 4.**

La variación de la edad en que se inicia la detección no muestra ningún beneficio superior antes de los 25 años de edad; estudios internacionales han mostrado que el tamizaje con PAP cada 3 años, comenzando a los 15, 18, y 21 años de edad se encuentra tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino de 1,54, 1,54 y 1,55 por cada 1.000 mujeres, respectivamente([40]) **Nivel de evidencia 1.** Los resultados de estos análisis sugieren que el tamizaje a partir de los 25 años de edad con un intervalo de 3 años, ofrece el equilibrio más aceptable de beneficios y daños.

RECOMENDACIÓN A

No se recomienda realizar tamizaje citológico a mujeres entre 20 y 24 años.

Mujeres entre 25 y 64

En mujeres entre 25-64 años, distintos estudios de cohortes muestran una fuerte asociación entre la introducción de la detección y reducción de la incidencia de cáncer cervical(41),**Nivel de evidencia 3.** Dos estudios de casos y controles[42][43]**Nivel de evidencia 2,** demuestran que la probabilidad de haber tenido al menos 1 **PAP**, fue menor entre las mujeres con cáncer que en aquellas sin cáncer. Un estudio de cohorte con 3 años de seguimiento encontró que el tamizaje se asoció con una disminución en la incidencia de cáncer de cuello uterino (riesgo relativo 0,4, IC 95% 0,2-0,6)' ([44])**Nivel de evidencia 2.**

Datos de Canadá demuestran que, la prevalencia de los resultados anormales en las mujeres que han sido incluidas en programas de tamizaje, se redujo progresivamente con la edad desde un 4,5% en mujeres entre 30 y 39 años a 1,6% para mujeres entre 60 y 69 años (3,5% para 40-49 años, el 2,4% para 50 a 59 años). La proporción de lesiones de alto grado también se reduce con la edad así como también las tasas de biopsia y el tratamiento posterior.

Con respecto a la edad en la que finalizar el tamizaje, distintos estudios han mostrado que mantener el tamizaje después de los 65 años no ofrece ningún beneficio sustancial en las mujeres que han sido previamente tamizadas de manera adecuada (3 controles en 10 años). Realizar tamizaje después de los 65 años no proporciona mayor beneficio, pero si mayores daños potenciales debido al aumento en el número de colposcopías y biopsias cervicales secundarios a un aumento en los resultados falsos positivos producto de la atrofia cervical en este grupo de edad ([45])**Nivel de evidencia 3**.([40]).**Nivel de evidencia 1.** Sin embargo dado el leve pero sostenido aumento de CaCu en mujeres mayores de 64 años, las situaciones particulares deben ser discutidas caso a caso en comité oncológico.

RECOMENDACIÓN C

Se recomienda realizar tamizaje con PAP a mujeres entre 25 y 64 años.

Con respecto a la población vacunada, alcanzando la edad de tamizaje, el riesgo de lesiones pre invasoras será progresivamente menor, por lo que eventualmente los esquemas de tamizaje existentes serán menos costo-efectivos. Se podría considerar estrategias para mejorar la costo-efectividad, como son aumentar el intervalo entre tamizajes, posponer la edad de inicio del tamizaje o modificar el instrumento de tamizaje (biología molecular). Debe recalcarse que la mujer vacunada debe mantenerse con un esquema de tamizaje, ya que puede desarrollar lesiones por genotipos de VPH que no están incluidos en la vacuna.

Estas opciones deberán ser evaluadas a la luz de las tendencias de los indicadores de proceso y resultados para el contexto de poblaciones vacunadas, utilizando la totalidad de la información emergente que esté disponible[46][47]**Nivel de evidencia 3.**

RECOMENDACIÓN C

Se recomienda mantener prevención secundaria en la población vacunada.

Tamizaje viral

Se han desarrollado diversas técnicas de laboratorio que permiten identificar al Virus Papiloma Humano en muestras cérvico-vaginales, las que son altamente sensibles y actualmente están siendo utilizadas a nivel mundial. La técnica más usada es la detección del ADN viral en células cervicales, la que en un meta-análisis de estudios internacionales demostró una sensibilidad global de 90% (en promedio 23% mayor que la sensibilidad de la PAP)[48] **Nivel de Evidencia 3** En Chile, el año 2010 se realizó un estudio en el que participaron más de 8.000 mujeres de la población general en un servicio de salud público de Santiago; este estudio evaluó la precisión diagnóstica de la detección de VPH como método de tamizaje, demostrando una sensibilidad de 93%(versus 22% de la PAP) **(49)Nivel de Evidencia 3**) Además de la alta sensibilidad, la detección de VPH tiene como ventajas el permitir un mayor intervalo entre tamizajes (cinco o más años) [50][51] y la posibilidad de realizar el examen en muestras de autónoma (tomadas por la misma mujer) [52] **Nivel de Evidencia** [53]**Nivel de Evidencia 1**.

El uso de exámenes de detección de VPH tienen como desventaja frente a la PAP menor especificidad. Esto porque el examen de VPH detecta a todas las mujeres portadoras del virus en el momento del examen, y la gran mayoría estas infecciones son transitorias, no representando un riesgo de lesiones precancerosas prevalentes**.** A nivel mundial se ha demostrado una especificidad global de 88%[14] y en Chile, el estudio mencionado anteriormente demostró una especificidad de 92% (versus 99% el PAP)(48).

Entonces, las estrategias de tamizaje basadas en el ADN viral son consistentemente más sensibles pero menos específicas que las pruebas citológicas. Su principal impacto es el alto valor predictivo negativo de estas pruebas(99%)[54, 55]**Nivel de Evidencia 3.**

La utilización de tamizaje con VPH, genera el mayor impacto en detección de enfermedad pre invasora por la alta sensibilidad del método, pero triplica el número de pacientes referidas a colposcopía por la baja especificidad del método, por lo que se hace necesario implementar estrategias de triaje para las pacientes VPH positivas.(52)La aplicación de las pruebas de VPH de

manera masiva, es una opción de tamizaje que debe estar en consecuencia con la disponibilidad de la misma a nivel local. ([51])**Nivel de evidencia 1.**

3.- ¿Qué nomenclatura debe utilizarse en los informes de resultados, citológicos y virológicos?

En la literatura, se dispone de distintas nomenclaturas para informar los resultados de una PAP cervical; lo más adecuado es contar con un sistema único, ya que permite una comparación efectiva de los resultados entre diferentes laboratorios.

La clasificación de Bethesda (y sus adaptaciones),[(53)(54)]es la más utilizada por diferentes países; es también el sistema utilizado en Chile (ANEXO Nº 4). Permite evaluar calidad de la muestra, descripción general (positivo o negativo para células neoplásicas) y características específicas. Incluye una descripción detallada para el grupo de PAPs atípicas, que corresponden a aquellas que no impresionan al examen como absolutamente normales, pero no presentan elementos específicos de anormalidad.

Se recomienda utilizar Códigos Diagnósticos Ministeriales o Nomenclatura homologable a Sistema de Clasificación de PAP Cervical Bethesda vigente.[2]

En relación a las pruebas de tipificación viral solo se debe utilizar aquellas que pesquisan virus de alto riesgo y que cuenten con validación clínica.[(55)(56)]**Nivel de Evidencia 3.**

4.- Según la estrategia de tamizaje utilizada ¿cuál es el intervalo de tiempo recomendado y la población objetivo?

Síntesis de evidencia.

Mujeres Menores de 25 años:

El cáncer de cuello uterino es poco frecuente en este grupo; hay evidencia de que el tamizaje antes de los 25 años, independientemente de su historial sexual, daría lugar a más daño que beneficio([40]) **Nivel de evidencia 1,** porque los resultados anormales de las pruebas tienden a ser transitorios y de rápida resolución; además, el tratamiento podría tener un efecto adverso sobre la maternidad.

---

2 Ordinario N° 2260, diciembre 2005, que actualiza nomenclatura PAP.

RECOMENDACIÓN A

No se recomienda realizar tamizaje a menores de 25 años.

En mujeres de 25 a 64 años:

Síntesis de evidencia:

Realizar tamizaje con PAP a mujeres de entre 25 a 64 años cada 3 años([45])**Nivel de evidencia 3,** ofrece un equilibrio razonable entre los beneficios y los daños. Diferentes estudios han mostrado un aumento gradual en el riesgo de cáncer, al aumentar el intervalo de tamizaje de 1 a 3 años y a 5 años[(57)(58)].**Nivel de evidencia 3**

En el grupo de mujeres de 30 a 64 años, el uso de pruebas de VPH a intervalos de 5 años proporciona riesgo de cáncer similar a la PAP cada tres años[(59)(60)(61)(62)(63)(64)(65)]**Nivel de evidencia 3.**

RECOMENDACIÓN C

Se recomienda realizar tamizaje con PAP, a mujeres entre 25 a 64 años cada 3 años.

RECOMENDACIÓN C

En mujeres de 30 a 64 años, se recomienda tamizaje primario con detección de VPH* y triaje con PAP o genotipificación VPH 16-18*

*Si está disponible

Mujeres mayores de 65 años:

Para las mujeres mayores de 65 años que han tenido análisis adecuados (es decir, 3 resultados sucesivos de la prueba de PAP negativo o 2 pruebas de VPH negativos en los 10 años previos) ([66]) se puede recomendar terminar el tamizaje con PAP. Aquellas mujeres mayores de 65 años que no cumplen con lo descrito, se recomienda mantener tamizaje con PAP hasta completar 3 negativos. **Nivel de evidencia 3**

En aquellas mujeres mayores de 65 años que nunca han tenido un tamizaje adecuado puede estar indicada clínicamente realizarlo a esa edad, como ocurre con las mujeres con acceso

limitado a la atención, las mujeres pertenecientes a minorías, y las mujeres de los países en los que un sistema de tamizaje no está disponible.
Además se debe mantener el tamizaje a las mujeres mayores de 65 años que son considerados de alto riesgo, como por ejemplo, las mujeres con una lesión preinvasoras de alto grado o cáncer de cuello de útero tratado, o las mujeres que están inmunocomprometidas. Este grupo debiera continuar con tamizaje hasta alcanzar 3 resultados sucesivos de la prueba de PAP negativo o 2 pruebas de VPH negativos en los años siguientes.

RECOMENDACIÓN C

Se recomienda suspender tamizaje en mujeres mayores de 64, cuando tengan un tamizaje previo adecuado.

5.- ¿Cuál es la conducta a seguir en una paciente con tamizaje citológico positivo?

PAP Atípico

La clasificación Bethesda 2001 incluye el grupo de PAP atípico y lo subdividió en dos grupos:

I. PAP atípico o de significado indeterminado (ASC-US).
II. PAP atípico de células escamosas que no puede descartar una lesión de alto grado (ASC-H) (67) **Nivel de evidencia 4.**

El 5-17% de las mujeres con PAP atípico puede tener una lesión NIE II o mayor confirmada por biopsia y esto aumenta entre un 24-94% en pacientes con PAP atípico que no descarta lesión de alto grado[68] **Nivel de evidencia 4**[69][70][71][72] **Nivel de evidencia 3**[73] **Nivel de evidencia 1.** En general el riesgo de sub diagnóstico de cáncer invasor en una PAP atípica es bajo (0,1 a 0,2%) a pesar de ello, estos casos requieren seguimiento [74][75][76] **Nivel de evidencia 3, Nivel de evidencia 4.**

Conducta[77]**Nivel de evidencia 4.**

PAP Ascus: existe más de una conducta apropiada a esta condición, por ejemplo repetir la PAP a los 6 meses y si esta es nuevamente ASCUS o mayor se deriva a colposcopía. Otra alternativa es realizar tipificación viral para VPH de alto riesgo y si es positiva derivar a colposcopía (opción preferente)[78].**Nivel de evidencia 4.**

PAP ASC-H, la paciente debe ser enviada de manera inmediata a colposcopía. No es necesario

realizar detección de VPH.

PAP Atípico glandular, debe ser enviada a colposcopía para su estudio y dependiendo de la edad o factores asociados el control debe incluir biopsia endocervical y biopsia endometrial, esto último en mujeres mayores de 35 años o menores, si es que tienen alteración en el patrón de sangrado.[76]

RECOMENDACIÓN C

Se recomienda frente a un ASCUS realizar genotipificación VPH 16-18 (opción preferente) o repetir PAP a los 6 meses.

RECOMENDACIÓN C

Se recomienda que todo ASC-H y AGUS referir colposcopía.

6.- **¿Cuál es la conducta a seguir en una paciente con tamizaje virológico positivo?**

En Chile, el estudio Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile, demostró una especificidad de 92% (versus 99% de PAP PAP)([48]) Esto conlleva un valor predictivo positivo bajo, lo que significa que, de todas las mujeres que tengan un resultado VPH-positivo, solo un pequeño porcentaje tendrá lesiones de alto grado (11% versus 24% del PAP[10]). Como la tasa de positividad del examen de VPH es mucho mayor que la de la PAP (10,7% vs 1,7%[10]) el tamizaje mediante VPH implicaría referir al nivel secundario hasta seis veces más mujeres que las que se derivan en la actualidad. Considerando que la mayoría de ellas no tendrá lesiones, la sobrecarga al sistema de salud y a la mujer sería innecesaria. Por tanto el tamizaje primario con VPH requiere la realización de algún examen adicional que permita identificar al subgrupo de mujeres VPH-positivas que tienen mayor riesgo de presentar lesiones, requiriendo derivación a especialista; este proceso de estratificación de mujeres VPH-positivas según su riesgo se denomina triaje. El método a utilizar debe mantener la alta sensibilidad de la detección de VPH, pero con una menor tasa de derivación. Además es necesario que sea aplicable y efectivo en el sistema de salud de cada país. Métodos de triaje aplicables en Chile incluyen:

A. **Repetición de la detección de VPH:** este método implica que a las mujeres VPH-positivas por primera vez en el tamizaje no se derivan sino hasta 12 meses después, cuando se repite el examen de VPH; solo entonces, aquellas que son positivas nuevamente, llamadas VPH-persistentes, son derivadas al especialista.

B. **PAP de triaje:** las muestras de las mujeres que tuvieron VPH positivo se envían a estudio para una PAP de triaje (sea Papanicolaou convencional o de base líquida), en la que el citotecnólogo/patólogo sabe que corresponde a una muestra VPH positiva. Todas aquellas VPH positivas con un resultado de PAP anormal (ASCUS o superior) se derivan a colposcopía inmediata. Una forma costo-efectiva de implementar esta técnica es de forma refleja (PAP reflejo), es decir, que la muestra para PAP se toma en el mismo momento de la toma de muestra para la prueba de VPH, pero solo se examina cuando el resultado del VPH es positivo; esto evita una nueva visita de las mujeres con las consiguientes pérdidas de casos y de tiempo. Este PAP de triaje se ha demostrado de mejor sensibilidad que el PAP de rutina[(80)(81)]. Para obtener mayor seguridad en el tamizaje basal, se recomienda que las mujeres VPH-positivas que son negativas a 16 y 18 reciban una evaluación adicional mediante PAP refleja; las mujeres con PAP anormal deben ser derivadas a colposcopía inmediata, mientras que las con PAP normal se deben **re-examinar en un año**. Este método también sería aplicable en nuestro país.

C. **Genotipificación de VPH16-18**: este método se basa en que la identificación de los genotipos 16 y 18 en muestras cervicales indican un riesgo elevado de presentar lesiones de alto grado, debido a su asociación con aproximadamente 70% de los cánceres[(82)(83)], Se ha demostrado que las mujeres positivas a 16 y 18 tienen mayor riesgo de presentar lesiones o de desarrollarlas en un futuro cercano en comparación con las mujeres positivas solo a los otros VPH de alto riesgo. Además la evidencia sugiere que las lesiones precancerosas asociadas a 16 y 18 tienen un mayor riesgo de progresar a cáncer y que esta progresión es más rápida en comparación con lesiones precursoras asociadas a los otros tipos de alto riesgo[(84)(85)(86)(87)(88)]

El estudio ATHENA[(79)]**Nivel de evidencia 1,** mostró que la incorporación del triaje de mujeres VPH positivas combinando la genotipificación para VPH16 -18 con PAP, proporciona un buen equilibrio entre la sensibilidad (beneficio) y especificidad al limitar el número de colposcopías (potencial daño).

RECOMENDACIÓN A

A mujeres VPH positivas se recomienda realizar triaje con genotipificación VPH 16-18 o PAP refleja.

7.- ¿Qué hacer con un paciente VPH positivo de alto riesgo y PAP negativa?

Síntesis de evidencia

No existen estudios clínicos aleatorizados que comparen directamente diferentes estrategias de manejo para las mujeres que en un tamizaje con cotesting (PAP y VPH realizados conjuntamente) tengan resultado VPH positivo y PAP negativa. La evidencia de alta calidad a partir de estudios observacionales prospectivos indica que el riesgo a corto plazo de NIE III en esta población de alto riesgo está muy por debajo del umbral de riesgo de VPH-positivo ASC-US[(89)]. Por esta razón, la colposcopía inmediata para todas las mujeres VPH positivas (incluyendo VPH-positivo y PAP negativa) ha sido rechazada por distintos grupos. Repetir el cotesting a los 12 meses es la actual recomendación para las mujeres con resultados positivos de VPH y PAP negativa[(90)] **Nivel de evidencia 3**. Esto es apoyado por la evidencia de los estudios de cohortes que muestran que la mayoría de las infecciones transitorias mejora a los 12 meses[(91)] **Nivel de evidencia 3**, lo que permite a la mayoría de las mujeres volver al tamizaje rutinario y sin riesgos excesivos. Cuando sea posible, en pacientes con resultados de PAP negativa y VPH positivas, se puede realizar pruebas de genotipo específico de VPH (VPH 16 o VPH 16-18) Grandes estudios de cohorte [(92)(90)] **Nivel de evidencia 2,** [(93)] **Nivel de evidencia 3,** han demostrado que los resultados de VPH16-positivas o VPH 16-18-positivas se asocian con mayor riesgo a corto plazo de NIE III o cáncer en mujeres VPH positivas y PAP negativa, y apoyan derivar a colposcopía. En todos los estudios, VPH 16 confiere un riesgo mucho mayor que cualquier otro tipo cancerígeno seguido por VPH18. Otros tipos, como VPH 31 y VPH 58 se asociaron a corto plazo riesgos similares a los de VPH18 en algunas poblaciones[(92)] **Nivel de evidencia 2**[(94)] **Nivel de evidencia 3.** Sin embargo, grandes estudios de series de casos internacionales, han demostrado que la fracción etiológica de VPH18 es mucho mayor que la de cualquier otro tipo (excepto para VPH16), [(95)(96)(97)] **Nivel de evidencia 4**[(98)] **Nivel de evidencia 1** y la fracción etiológica es aún mayor en los adenocarcinomas.

RECOMENDACIÓN C

A mujeres VPH positivo con PAP negativa, se recomienda genotipificación VPH 16-18 o control a los 12 meses.

3.4. Diagnóstico y Tratamiento de Lesiones Preinvasoras

8.- ¿Cuándo una mujer debe ser derivada a un especialista o/a la Unidad de Patología Cervical?

Las conclusiones de Bethesda así como los consensos de la Sociedad Americana de Colposcopía y Patología Cervical, de los años 2001, 2006 y 2012[99]y de expertos nacionales **Nivel de evidencia 4**, permiten distinguir diferentes situaciones que requieren una referencia a especialista para su diagnóstico. Toda mujer que cumpla con alguna de estas dos condiciones, ya sea presentar un PAP positivo o sospecha clínica (de cáncer invasor), debe ser derivada a la Unidad de Patología Cervical, o al especialista debidamente calificado, para su estudio diagnóstico.

Definición de caso sospechoso:

1. PAP positivo: es aquella citología que presente alguna de las siguientes situaciones:
    a. PAP sugerente de cáncer invasor
    b. PAP sugerente de Neoplasia Intraepitelial (NIE I, II y III o Ca in Situ)
    c. Primer PAP Atípico que no pueda descartar lesión de alto grado (ASC-H)
    d. Primer PAP Atípico glandular, (AGUS)
    e. Segundo PAP Atípico inespecífico o una con VPH positivo (ASCUS)
2. Sospecha Clínica:
    a. Visualización a la especuloscopía de lesión exocervical proliferativa, sangrante y/o friable

9.- ¿Cómo se realiza la confirmación diagnóstica de lesiones preinvasoras e invasoras de cáncer cervicouterino?

La confirmación diagnóstica se debe realizar mediante el informe histológico positivo de lesión pre-invasora o cáncer de cuello uterino, emitido por médico especialista anatomopatólogo[100] **Nivel de evidencia 4.**

- Colposcopía: Es el primer procedimiento para confirmación diagnóstica, en todas las pacientes, excepto en aquellas con lesión macroscópica evidente[101][102][103], **Nivel de evidencia 4**

- Biopsia Exo y/o endocervical: De acuerdo a hallazgos del examen colposcópico y criterio médico,[104][105] **Nivel de evidencia 4.**

- Legrado endocervical: Debe realizarse cuando la colposcopía es insatisfactoria, cuando la lesión se extiende hacia el canal endocervical, cuando no existe una lesión identificable que explique la PAP alterada o cuando la alteración citológica es una atipia glandular[100]**Nivel de evidencia 4.**

- Conización Cervical: En los casos que se sospeche una microinvasión, adenocarcinoma

in situ o disociación colpo-citohistológica, ejemplo: colposcopía sugerente de cáncer invasor con PAP e histología de lesión intraepitelial, PAP sugerente de lesión de alto grado con histología de bajo grado o negativa entendiéndolo como un procedimiento diagnóstico y eventualmente terapéutico en mujeres no embarazadas[100][106] **Nivel de evidencia 4**,[107]**Nivel de evidencia 3.**

Casos Especiales

1. Embarazadas: Evaluar con colposcopía y postergar el estudio histológico hasta al término del embarazo, siempre que no se sospeche un cáncer invasor. Si el PAP es sugerente de una lesión de alto grado es recomendable una evaluación por especialista previo al parto, es imprescindible una evaluación cito-colposcópica a las 6 semanas post parto (según evolución del puerperio). Si la lesión es de bajo grado sugiere evaluación PAP a las 6 semanas post parto[102][105]**Nivel de evidencia 4.**
2. En casos de embarazadas con sospecha de cáncer invasor, se debe efectuar biopsia de lesión, la conización se reserva para casos especiales por el riesgo de complicaciones, es imprescindible en estos casos el consentimiento informado de la paciente y su análisis por el Comité Oncológico[107][102]
3. Pacientes con patología concomitantes: Postergar su confirmación hasta que la paciente presente las condiciones médicas para someterse a los procedimientos[107][108]

10.- ¿Cuáles son las alternativas de tratamiento y seguimiento para neoplasias intraepiteliales de Bajo grado?

El concepto actual es que NIE I rara vez progresa a enfermedad invasiva y que remiten sin tratamiento entre el 60% a 80% dentro 2 a 5 años, [109][110] **Nivel de evidencia 3.** Este hecho es aún más marcado en las adolescentes en donde el grado de regresión alcanza hasta un 90% en un periodo de hasta 3 años. Por ende la opción preferente es la observación en una unidad de patología cervical cada 6 meses con un seguimiento cito-colposcópico.

Si la lesión NIE I persiste durante 24 meses o más, es aceptable realizar genotipificación VPH (opción preferente) o tratamiento ablativo. Sin embargo, en un paciente adherente al tratamiento, un seguimiento más prolongado es posible, especialmente en las mujeres con deseos de paridad futura.

RECOMENDACIÓN C

Para lesiones histopatológicas NIE I (lesión de bajo grado) se recomienda la observación y seguimiento cito- colposcópico cada 6 meses por 2 años.

11.- ¿Cuáles son las alternativas de tratamiento en lesiones intraepiteliales de alto grado (NIE II- III/CIS)?

Síntesis de evidencia

MAYORES de 25 años:

La alternativa de tratamiento preferente para una mujer con una NIE II o NIE III es el tratamiento escisional, en casos excepcionales con una colposcopía satisfactoria, lesión menor de un cuadrante y legrado endocervical negativo se puede llevar a cabo una terapia ablativa.

Las pacientes que presentan el mayor riesgo de enfermedad persistente son aquellas que presentan un margen positivo en el procedimiento escisional o con curetaje endocervical positivo, sin embargo la indicación de un nuevo procedimiento escisional se debe realizar sólo ante una confirmación histológica de la persistencia.

La histerectomía no se recomienda como tratamiento inicial para NIE II o III, pero pueden realizarse para las mujeres con NIE persistente y paridad cumplida.

RECOMENDACIÓN B

En mujeres mayores de 25 años, se recomienda el tratamiento escisional a toda paciente con NIE II o III.

MENORES de 25 años:

Como se dijo anteriormente hay poca evidencia para justificar el examen rutinario en pacientes menores de 25 años. Sin embargo, si se ha realizado la prueba de Papanicolaou, (PAP) y está alterada, estas pacientes pueden ser referidas para una colposcopía. La evidencia reciente sugiere que la regresión de NIE II en esta población se produce a un ritmo similar al NIE I[111]. **Nivel de evidencia 4** [112][113] **Nivel de evidencia 3**[114] **Nivel de evidencia 1.** La evidencia sugiere que el NIE II en mujeres menores de 25 años puede ser observado con colposcopía y PAP repetida cada 6 meses hasta 24 meses. Si la displasia persiste, el paciente debe ser tratado, ya sea con LEEP o métodos ablativos. Esto está condicionado a una colposcopía satisfactoria; si la colposcopía es insatisfactoria, el tratamiento debe consistir en un procedimiento de escisión. Un estudio reciente de las tasas de regresión de NIE II en mujeres menores de 25 años de edad (la mayoría de los cuales eran de 20 a 25 años) encontró que la tasa de regresión general con una mediana de

seguimiento de 8 meses fue del 62%. Esto sugiere que la observación puede ser razonable en mujeres menores de 25 años[115] **Nivel de evidencia 1.**

RECOMENDACIÓN A

En mujeres menores de 25 años con NIE II se sugiere observación y seguimiento cito colposcópico cada 6 meses.

RECOMENDACIÓN A

En mujeres menores de 25 años con NIE III se recomienda tratar con procedimiento escisional.

12.- ¿Cuál es el seguimiento de las lesiones intraepiteliales NIE II y III?

El principal objetivo del seguimiento es detectar la neoplasia intraepitelial (NIE) persistente o recurrente.

Síntesis de evidencia

El riesgo de cáncer invasor en esta población tratada por lesiones preinvasoras dependerá de la persistencia o reinfección con VPH de alto riesgo

Una vez excluida la posibilidad de un cáncer invasor todas las pacientes (independiente del informe de los márgenes) quedan en seguimiento. Tres diferentes opciones son las más utilizadas: colposcopía, PAP y tipificación viral. El uso conjunto de la PAP y la colposcopía es lo más utilizado a través de 3 controles cito-colposcópicos separados cada a 6 meses. Sin embargo durante la última década el empleo de la tipificación viral[116] **Nivel de evidencia 3** ha demostrado en algunos estudios ser más predictivo para el diagnóstico de recurrencias. El valor predictivo negativo de una PAP y una tipificación viral negativa a los 12 meses post tratamiento sería de un 99%[117] **Nivel de evidencia 4.**

Una vez tratada la NIE o AIS, una mujer permanece en riesgo de persistencia o recurrencia a corto y largo plazo.([118]) **Nivel de evidencia 4**[119] **Nivel de evidencia 1** [120] **Nivel de evidencia 3.** Después del tratamiento, la recidiva no varía significativamente con el tratamiento utilizado, y en algunas publicaciones varían entre 5% y 13%[121] **Nivel de evidencia 3,**[122] **Nivel de evidencia 1**

En los últimos años la introducción de la tipificación viral ha planteado la posibilidad de usarla como seguimiento en las mujeres que han dado positivo y, potencialmente, para detectar la recurrencia o persistencia precozmente. Algunos metanálisis han evaluado este enfoque y han

demostrado que la tipificación realizada a los 12 meses, sería más sensible para detectar recurrencia[123][124]**Nivel de evidencia 1**[125]**Nivel de evidencia 3.**

RECOMENDACIONES C

En mujeres con lesiones NIE II y III tratadas, se recomienda seguimiento con PAP y colposcopía cada 6 meses por tres veces o realizar genotipificación viral 16-18 a los 12 meses.

RECOMENDACIÓN C

En mujeres con lesiones NIE II y III intraepitelial tratadas, se recomienda PAP cada seis meses o, si está disponible la tipificación viral, se recomienda realizarla al cabo de 12 meses de seguimiento.

RECOMENDACIÓN C

En mujeres con lesiones NIE II y III intraepitelial tratadas con VPH y PAP negativa, para regresar a consultorio público o privado, la paciente debe tener 3 PAPs anuales negativas antes de espaciar su control.

13.- ¿Cuál es el tratamiento para pacientes con adenocarcinoma in Situ (AIS)?

Frente a la sospecha diagnostica de adenocarcinoma in situ, realizado mediante una biopsia punch o legrado endocervical, se debe realizar procedimiento escisional. El estado de los bordes es un importante predictor de enfermedad residual. Un reciente meta-análisis de 33 estudios mostró que el riesgo de la enfermedad residual fue del 2,6% con márgenes negativos y 19,4% con márgenes positivos. El carcinoma invasor también se asoció más frecuentemente con márgenes positivos (5,2%) que con márgenes negativos (0,1%) [126]**Nivel de evidencia 1**[127]**Nivel de evidencia 3.** Por lo tanto, si los márgenes son positivos, se requiere una segunda escisión.

Si la paridad está completa, debe considerarse la histerectomía[126]**Nivel de evidencia 1**.
Si la mujer desea preservar su fertilidad, ella puede ser seguida con colposcopía y PAP cada 4- 6 meses, por lo menos durante 5 años (se debe usar cito-brush).
Posteriormente, la paciente debe someterse a pruebas de PAP anual por un período de 3 años.

RECOMENDACIÓN A

Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma in Situ diagnosticado por biopsia, el procedimiento diagnóstico definitivo es la escisión.

RECOMENDACIÓN A

En pacientes con adenocarcinoma in Situ (AIS), si los márgenes son positivos después del procedimiento diagnóstico por escisión, se debe realizar un segundo procedimiento por escisión.

RECOMENDACIÓN A

Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma in Situ en mujer que ha completado su paridad la opción preferente es la histerectomía.

RECOMENDACIÓN C

En pacientes con adenocarcinoma in Situ después de Leep realizado para NIE, en mujer que no ha completado su paridad y los márgenes son negativos, se puede diferir la histerectomía.

14.- ¿Cuáles son las alternativas terapéuticas y seguimiento de pacientes que presenten recidivas de lesiones pre-invasoras?

Se considerará persistencia la verificación de NIE antes de los 18 meses desde la realización del tratamiento; después de este plazo, se considera como caso nuevo. La ocurrencia de diagnóstico histológico de carcinoma invasor luego de tratamiento por NIE o CIS, debe considerarse como caso nuevo de cáncer invasor.[128]**Nivel de evidencia 4** [129][130] **Nivel de evidencia 3**,[131][132][133][134][135]**Nivel de evidencia 4.**

De acuerdo a la literatura, se estima un 10% de persistencia luego del tratamiento por NIE o CIS y de éstas el 90% ocurre en los primeros 12 meses.

El tratamiento dependerá del diagnóstico histológico; para ello se deberá proceder de igual manera que frente a un nuevo caso, siguiendo los mismos algoritmos y procedimientos. Consideración especial debe tenerse con modificaciones anatómicas y antecedentes de la paciente (Ej. Paciente con conización previa, puede no ser factible reconización y requiera histerectomía). Sin embargo, debe prestarse especial atención y considerar deseo de fertilidad en la mujer.[128][136]**Nivel de evidencia 4** [137][106]**Nivel de evidencia 4**

En todos los procedimientos y tratamientos debe constar la entrega de información a la paciente cuando exista más de una alternativa terapéutica; debe ser explicado en forma precisa, clara y constar la voluntad de la paciente por escrito[128][136][138][133][134][135]**Nivel de evidencia 4.**
Si los controles resultan ser negativos, la paciente egresa con un informe para el centro referente, donde continuará con sus controles preventivos habituales. Por el contrario cualquiera

alteración que se pesquise durante el seguimiento generará una revaluación completa de la situación

El seguimiento se debe llevar a cabo de igual manera que la lesión inicial.[139][140][128]**Nivel de evidencia 3** [132][141]**Nivel de evidencia 4**

3.5. Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Cervicouterino

El diagnóstico del cáncer cérvico uterino se debe realizar mediante una biopsia.

El tratamiento de los casos invasores de cuello uterino debe efectuarse en el nivel de mayor complejidad hospitalaria (terciario), donde se encuentran las Unidades de Ginecología Oncológica de Atención, incorporando los Centros de Radioterapia y Centros de Quimioterapia. Se requiere además, la participación de los servicios de: Laboratorio clínico, Anatomía patológica, Imagenología y Pabellones Quirúrgicos.

El estadio clínico y el manejo terapéutico del Cáncer Invasor, deberán ser determinados por un Comité Oncológico (equipo multidisciplinario), integrado al menos por 2 médicos gineco-oncólogos o especialistas y matrona. Se recomienda incorporar en forma permanente o de consulta la opinión de un radioterapeuta y un oncólogo médico. Además, de ser necesario, considerar la opinión de otro profesional, según caso clínico.

Dependiendo del estadio, el tratamiento primario consiste en cirugía, radioterapia, o una combinación de radioterapia y quimioterapia. El tratamiento radical, coadyuvante o adyuvante de radiación incluye radioterapia externa pelviana y de áreas ganglionares con riesgo de compromiso subclínico de enfermedad y braquiterapia administradas en un período de tiempo inferior a 55 días con los recursos tecnológicos disponibles [142]**Nivel de evidencia 3.**

15.- ¿Cuál es el rol de las imágenes en la estadificación y estudio pre-tratamiento del cáncer cervicouterino?

3.5.1.1. Rol de las imágenes en la estadificación del cáncer cervicouterino

Hasta ahora, la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) considera como parte de la estadificación al examen clínico ginecológico recto-vaginal y los exámenes complementarios de radiología.[143][144]**Nivel de evidencia 4**. Considerando que

la enfermedad afecta principalmente a países en vías de desarrollo, tradicionalmente las imágenes utilizadas han sido la radiografía de tórax y la pielografía de eliminación, por su bajo costo y amplia disponibilidad.

Sin embargo, en la práctica clínica, la mayoría de los centros en el mundo desarrollado han reemplazado completamente estas técnicas radiológicas por la tomografía computarizada, (TC) la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones combinada con TC (PET-CT) como herramientas de apoyo de estadificación pre tratamiento.

El factor pronóstico más importante en el cáncer del cuello uterino en general es el estadio clínico. El pronóstico del cáncer de cérvix está estrechamente ligado al compromiso ganglionar linfático. Este a su vez, depende directamente de factores como el estadio, el volumen del tumor primario.

El rol más importante de las imágenes es determinar la probabilidad de enfermedad extra pelviana, principalmente compromiso linfático, que requieren radioterapia o quimio-radioterapia. Asimismo, las imágenes tienen un rol creciente en la planificación de la radioterapia para delinear la extensión anatómica de la enfermedad y el volumen tumoral.

En términos generales, la utilidad de estas tres técnicas imagenológicas se resume de la siguiente manera:

1. **Tomografía computada**(TC)

La precisión de la TC para la estadificación del cáncer de cérvix es muy variable, desde 32% a 80% [145]**Nivel de evidencia 3.** Para la invasión parametrial, es del orden de 64% [2]. Hay consenso en la literatura que el valor de la TC aumenta a medida que la enfermedad es más avanzada, y que es de poco valor en la invasión parametrial inicial (valor predictivo positivo de 58%).

La mayor limitación de la TC en la estadificación de extensión local es una diferenciación inadecuada de los límites entre tumor y los tejidos vecinos[146][147]**Nivel de evidencia 3.** La sensibilidad para la detección de adenopatías metastásicas, basada en un tamaño < 1 cm, es baja, del orden de 31-65%[148][149]**Nivel de evidencia 3.**

Para la detección de metástasis pulmonares en cambio, la sensibilidad de la TC es muy superior a la de la Radiografía de tórax, con sensibilidad de entre 78-90%[150] **Nivel de evidencia 3.**

2. **Resonancia magnética** (RM)

La RM es más precisa que la TC para determinar el volumen tumoral y su extensión. La precisión para la estadificación varía entre 75-96%. Todos los estudios que han comparado la sensibilidad para invasión parametrial han demostrado superioridad de la RM sobre TC[151][152] **Nivel de evidencia 4 ,** [153]**Nivel de evidencia 3.**

No obstante ello, la sensibilidad para detectar adenopatías metastásicas es similar a la de la TC. La RM es considerada la mejor técnica de imágenes para la estadificación local y para determinar el volumen tumoral. [148][154]**Nivel de evidencia 3.**

3. **PET-CT**

PET-CT es superior a la TC y a la RM para la detección de adenopatías metastásicas y compromiso de órganos extrapelvicos[155][146][156][157]**Nivel de evidencia 4.**

La sensibilidad para estos fines es de 79-91% [158] **Nivel de evidencia 3.**

Para la detección de recurrencia el PET-CT tiene una alta sensibilidad de 85,7%-90,3% y una sensibilidad de 76,1-86,7%[159][153]**Nivel de evidencia 3.**

En síntesis:

1. Las técnicas radiológicas tradicionales, radiografía de tórax, pielografía de eliminación y enema baritada actualmente no tienen un rol en la estadificación del cáncer cervicouterino, dada su baja sensibilidad y especificidad.
2. Las imágenes complejas (TC, MR y PET-CT) tienen un rol de apoyo en la evaluación pre-tratamiento de pacientes con cáncer cervical invasivo. Su uso permite determinar el volumen tumoral, su extensión, el compromiso parametrial y la extensión extrapelviana.
3. La RM ofrece la mejor visualización del tumor y su extensión intrapelviana. Es el método más exacto para determinar el volumen tumoral y sus límites anatómicos, por lo que constituye el método ideal para la planificación del tratamiento con radioterapia.
4. La PET-CT es el mejor método no invasivo para la detección de adenopatías metastásicas, extensión extrapelviana y metástasis óseas.
5. En estadios avanzados, para discriminar entre estadio III y IV la cistoscopia y rectosigmoidoscopía y biopsia si se utilizan.(160)**Nivel de evidencia 3.**

3.5.1.2. Rol de las imágenes de acuerdo al estadío

La mayor parte de las guías clínicas considera que el uso de estas técnicas de imagen es opcional para cánceres en estadios IB1 o menores, por lo que su uso en estadios precoces no es estándar, salvo en pacientes donde se plantea la opción de tratamiento conservador de la fertilidad que se deben estudiar con RM de pelvis para caracterizar el tumor.
Las pacientes con tumores en estadio IB1, no obstante, podrían beneficiarse de un estudio de PET-CT con el objeto de descartar extensión extrapelviana antes de iniciar terapia [161]**Nivel de evidencia 2.** Para pacientes en estadios IB2 o superiores, el uso de imágenes es útil para planificar un tratamiento apropiado.
La técnica con mayor precisión para la detección de adenopatías metastásicas o enfermedad extrapelviana es la PET-CT.

3.5.1.3. Rol de las imágenes en la planificación de tratamiento con radioterapia

El objetivo de las imágenes en la planificación del tratamiento con radioterapia es delinear con la mayor precisión los blancos que incluyen: tumor macroscópico, los tejidos con riesgo de compromiso microscópico, los volúmenes de éstos y evitar el daño de los órganos vecinos.
Además se usan como herramienta para medición de respuesta.
Para ello, se ha utilizado la TC, la RM y la PET CT.
En lo que se refiere a la determinación del volumen tumoral, la RM ha demostrado ser más exacta que la TC y que la PET-CT. Estudios que han comparado la RM con la PET-CT han demostrado mayor exactitud de la RM para visualizar el tumor y precisar su volumen. Las recomendaciones recientes de la Sociedad Europea de Radioterapia oncológica (GEC-ESTRO)[162][163] **Nivel de evidencia 4,** han enfatizado el rol de RM en la delineación del blanco para braquiterapia en cáncer de cérvix[164] **Nivel de evidencia 3.** (siendo el método recomendado la fusión TAC-RNM para estos fines[165].

16.- ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IA1?

Síntesis de evidencia

Histerectomía radical.
Con la finalidad de estandarizar los procedimientos quirúrgicos, la GCG-EORTC (Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer) publica en 2007 una modificación de la clasificación de Piver, Rutletge and Smith. El 2008 se ha publicado

una nueva clasificación basada únicamente en la extensión de la resección lateral del parametrio; mediante subdivisiones se consideran las opciones de preservación nerviosa y linfadenectomia paracervical. La histerectomía radical tipo III ha sido, clásicamente, el procedimiento indicado para el tratamiento quirúrgico del carcinoma de cérvix FIGO IB-IIA (< 4 cm). En la actualidad, estudios randomizados demuestran claramente que la histerectomía tipo II es igualmente efectiva pero con una disminución significativa de la morbilidad, especialmente en las complicaciones urinarias.[166] **Nivel de evidencia 4**

Tabla 3. Niveles de radicalidad quirúrgica (EORTC / Querleu-Morrow)

EORTC (Piver) Tipo	EORTC (Piver) Límites anatómicos	Querleu/Morrow Tipo	*Querleu/Morrow Límites anatómicos*
Tipo I **Histerectomía simple extrafascial**	(No histerectomía radical)	**Tipo A** **Resección mínima del lig cardinal**	*Resección medial al uréter sin movilización de éste de su lecho. No resección de úterosacro ni pilar vesical*
Tipo II **Histerectomía radical modificada**	Disección del uréter en el punto de entrada en vejiga. Exéresis de vagina superior, tejido paracervical y mitad medial de parametrio y uterosacro	**Tipo B 1** **Resección a nivel del túnel del uréter** **Tipo B 2**	*Movilización lateral del uréter y resección a nivel de su lecho. Resección parcial de pilar vesical y uterosacro* *Con linfadenectomía paracervical*
Tipo III **Histerectomía radical**	Exéresis de 1/3 superior de vagina y parametrio y uterosacro en su totalidad Ligadura de vasos uterinos en su origen	**Tipo C** **Sección de lig cardinal hasta el sistema vascular de ilíaca interna** **C1** **C2**	*Movilización completa del uréter y sección de lig cardinal, pilar vesical y uterosacro, con 20 mm de vagina (con paracolpos correspondiente)* *Preservación nerviosa* *No preservación nerviosa*
Tipo IV **Histerectomía radical extendida**	Tipo III pero con exéresis de ¾ partes superiores de vagina	**Tipo D** **Extensión de la resección lateral.**	*Cirugías de exenteración pelviana*
Tipo V **Exenteración parcial**	Exéresis de uréter Terminal y/o resección parcial de vejiga o recto	**D1** **D2**	*Exéresis total del paracérvix* *Incluye fascias musculares*

La histerectomía extrafacial tipo A o extrafascial asociada a una salpingectomía bilateral es comúnmente recomendada para los pacientes con estadio clínico IA1. Si al momento del diagnóstico en la pieza de Cono escisión se comprueba compromiso de espacios linfovasculares se debe agregar linfadenectomía pelviana completa por el riesgo asociado de diseminación ganglionar similar al estadio IA2.

Si la paciente desea preservar fertilidad el procedimiento escisional con márgenes negativos puede ser considerado suficiente. [167][168].

En los casos de IA1 con permeación linfovascular y con deseo de preservar fertilidad se puede recomendar un procedimiento escisional más linfadenectomía o una traquelectomía más linfadenectomía.

Braquiterapia o radioterapia interna[169]**Nivel de evidencia 4,** es el tratamiento indicado en pacientes IA1 con contraindicación de cirugía.

RECOMENDACIÓN C

Para el tratamiento de CaCu invasor IA1, sin compromiso linfovascular, se recomienda histerectomía total por vía abdominal, vaginal o laparoscópica, en caso de no desear preservar la fertilidad.

RECOMENDACIÓN C

Para el tratamiento de CaCu invasor IA1, con compromiso linfovascular, se recomienda histerectomía total asociada a linfadenectomía pelviana completa.

RECOMENDACIÓN C

Para el tratamiento de CaCu invasor IA1 en paciente que desea preservar su fertilidad, se recomienda realizar conización con márgenes negativos.

17.- ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IA2?

Síntesis de evidencia

El tratamiento de elección es la Histerectomía radical tipo B más linfadenectomía pelviana completa bilateral [170]**Nivel de evidencia 4**.

Si se desea preservar la fertilidad, en este estadío el tratamiento consiste en una traquelectomía radical más linfadenectomía pelviana completa bilateral o en algunos casos excepcionales conización más linfadenectomía pelviana[171]**Nivel de evidencia 4**, [172]**Nivel de evidencia 1.**

En pacientes con contraindicación quirúrgica, el tratamiento indicado es radioterapia externa más braquiterapia.

RECOMENDACIÓN C

A mujeres en estadio IA2, se recomienda Histerectomía radical tipo B más linfadenectomía pelviana completa, en caso de paridad cumplida.

RECOMENDACIÓN C

A mujeres en estadio IA2 que desean preservar su fertilidad, se recomienda traquelectomía más linfadenectomía pelviana completa o conización, cuando no hay invasión linfovascular.

18.- ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IB1?

Síntesis de evidencia

El tratamiento de elección en este estadio es cirugía radical tipo C con linfadenectomía pelviana completa. Tanto la radioterapia como la cirugía en manos de un experto, permiten obtener un porcentaje de curación del 85 al 90% de las pacientes[173] La histerectomía radical es un procedimiento complejo y debe ser realizada por ginecólogo oncólogo o ginecólogo adecuadamente capacitado. Para minimizar los riesgos asociados al tratamiento, antes de efectuar una histerectomía radical debe precisarse lo más exactamente posible el tamaño del tumor y descartar en la medida de lo posible el compromiso linfático, minimizando la utilización de un doble tratamiento radical. En general, la frecuencia promedio de metástasis linfáticas pelvianas en el estadio IB es de 16%; en caso de tumores menores de 2 cms. es del 6% y para aquellos mayores a 4 cms. es promedio 36%[174][175][176]. La selección del tratamiento, dependerá además, de factores médicos relacionados con la decisión de la paciente debidamente informada, con la disponibilidad de recursos médicos capacitados, equipamiento e infraestructura local.

Histerectomía radical tipo C, manguito vaginal y linfadenectomía pelviana completa bilateral.

En caso de que la exploración quirúrgica aparezca sospecha de compromiso de ganglios lumbo-aórticos, estos deberán ser biopsiados si técnicamente es factible[117] y en caso de ser positivos para neoplasia, reevaluar la indicación quirúrgica.

Como alternativa en casos de contraindicación quirúrgica se puede realizar radioterapia pelviana con braquiterapia, 4500 - 5000 cGy en 25 a 28 fracciones al PTV (planning, tumor volumen): tumor, útero, parametrios, margen vaginal, ganglios pélvicos y braquiterapia de baja tasa de dosis o alta tasa de dosis con equivalente biológico de dosis de 7500 a 8000 cGy en el punto A.

En los casos de cirugía conservadora para pacientes que desean preservar su fertilidad, la traquelectomía[171] **Nivel de evidencia 3,** radical y la disección de linfática pelviana, es una buena alternativa con tumores menores de 2 cm y preferentemente escamosos[177][178][179][180]**Nivel de evidencia 3.**

En casos tratados con cirugía radical que presenten algún **factor de alto riesgo:** compromiso parametrial, margen vaginal y o ganglio positivo, deberá efectuarse quimioradioterapia complementaria**.** Igualmente en aquellos casos con ganglios negativos y que reúnan 2 de los factores de bajo riesgo: invasión mayor a un tercio del estroma, compromiso de espacios linfovasculares y tamaño tumoral mayor a 4 cms. Para todos estos casos se agrega radioterapia externa complementaria. [181]**Nivel de evidencia 4.**

RECOMENDACIÓN C

A mujeres en estadio IB1, se recomienda la histerectomía radical tipo C más linfadenectomía pelviana completa.

RECOMENDACIÓN C

Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor IB1, se recomienda la histerectomía radical tipo C, más linfadenectomía pelviana completa.

RECOMENDACIÓN C

Para el tratamiento de cáncer cervicouterino invasor IB1, en mujeres que desean preservar su fertilidad, se recomienda traquelectomía radical más linfadenectomia pelviana completa.

19.- ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IB2?

Síntesis de evidencia

Desde febrero de 1999, se ha recomendado encarecidamente el uso asociado de radioquimioterapia con platino en pacientes con enfermedad localmente avanzada sobre la base de los resultados de cinco ensayos clínicos aleatorizados[182]**Nivel de evidencia 1**[183]**Nivel de evidencia 3**. Estos datos fueron confirmados en más revisiones y meta-análisis, el más reciente de los cuales, en base a los datos de pacientes individuales de 18 ensayos aleatorios, demostrando a los 5 años de seguimiento un beneficio mayor en la supervivencia global del 8% libre de enfermedad, el 9% libre de enfermedad locorregional, y el 7% para la supervivencia libre de metástasis en todos los estadios. La ventaja también se muestra para la quimioterapia no basada en platino[184]**Nivel de evidencia 4.**

Los tumores de más de 4 cm habitualmente son de alto riesgo. Los pacientes que presentan este factor de mal pronóstico, luego de ser sometidos a cirugía, son tratados con quimioradioterapia lo que supone posibles complicaciones derivadas de ambos tratamientos. Por ello, a las pacientes

con tumores de > 4 cm, se debe administrar, de modo simultáneo a la radioterapia pelviana, quimioterapia con platino, que demuestra aumentar la sobrevida de mujeres a 5 años. [184] [185]

La terapia de radiación óptima externa consiste en dosis 4500 a 5000cGy, administrada durante un tiempo corto (25-28 fracciones), lo que obtiene los mejores resultados [185]**Nivel de evidencia 1**[182],**Nivel de evidencia 3**, seguido de braquiterapia, de alta tasa o baja tasa de dosis con una dosis biológica estimada de 7500 a 8000cGy al punto A.

Los datos de la literatura no son concluyentes en cuanto al número de fracciones a utilizar y dependerá de la dosis de radioterapia externa, experiencia de cada centro y de las restricciones de dosis a vejiga, recto e intestino. Dos, tres o más fracciones han demostrado similar control local, sobrevida y complicaciones. La Sociedad Americana de Braquiterapia en el año 2000, recomienda una media de 5 fracciones a una dosis media de 600cGy con fracción en alta tasa de dosis. Lo recomendado es dar el equivalente biológico de dosis a los puntos de referencia respetando las restricciones a órganos en riesgo.

Junto con la radioterapia se recomienda el uso de quimioterapia concomitante en base a platino, 40mg por m^2 (dosis máxima 70 mg por m^2), una vez por semana, mientras dure la radioterapia externa, lo que mejora 6% sobrevida a 5 años, con mejoría absoluta de la progresión libre de enfermedad en un 13%.[186]**Nivel de evidencia 1.**

Histerectomía extrafascial (Tipo A) post radioterapia: reduce en forma significativa la recidiva local, disminuyendo así las complicaciones secundarias asociadas a la falla local. No hay evidencia que demuestre una mejoría en la sobrevida global. Se sugiere principalmente en pacientes con tumores confinados al cérvix que responden en forma parcial a radioterapia. La decisión de efectuarla dependerá de la experiencia de cada centro.

RECOMENDACIÓN A

Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor IB 2, se recomienda realizar quimioradioterapia

20.- ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IIA?

Actualmente la estadificación de cáncer cervical, separa el estadio IIA en IIA1 y IIA2, de acuerdo al tamaño de la lesión (mayor o menor de 4 cm) ANEXO Nº 3.

Síntesis de evidencia

Tanto la histerectomía radical (tipo Piver C), con extirpación de los ganglios linfáticos pelvianos, manguito vaginal o colpectomía como la quimioradioterapia, consiguen sobrevida a 5 años) de un 70 y 85%.

La elección de uno u otro tratamiento dependerá de los factores individuales de cada paciente (tamaño del tumor, enfermedades asociadas etc.) y de la experiencia del centro en cada uno de estos tratamientos. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía radical con linfadenectomía pelviana en estadios IIA1, y la administración de quimioradioterapia, con o sin cirugía posterior en las pacientes en estadío II A2[187] **Nivel de evidencia 1.**

Radioterapia.

a) **Radio quimioterapia**: Es el tratamiento estándar recomendado en este estadio[188], [189]**Nivel de evidencia 4**[190]**Nivel evidencia 3** [191]**Nivel de evidencia 1.**

Se sugiere el siguiente esquema de tratamiento:

1) Quimioterapia concomitante con Cisplatino, 40 mg/m^2 (dosis máxima 70 mg), una vez a la semana por 5 semanas, mientras dure la radioterapia externa.

   Durante el tratamiento deben evaluarse los niveles de hemoglobina (deben ser >12g/dl) y función renal.

   Es importante que no existan interrupciones en los tratamientos[3].

2) La radioterapia pelviana externa en dosis de 4500 a 5000cGy, en 25 a 28 fracciones más braquiterapia intracavitaria hasta la dosis biológicamente eficaz 7500 a 8000 cGy.[192]**Nivel de evidencia 1** [140],[193],[194]**Nivel de evidencia 4.**

RECOMENDACIÓN A

Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor IIA1, se recomienda realizar histerectomía radical tipo C con linfadenectomía **pelviana** completa más colpectomía.

RECOMENDACIÓN A

En pacientes en estadio IIA2, se recomienda quimioradioterapia

3 https://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/BFCO(08)6)_Interruptions.pdf

21.- ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IIB?

Síntesis de la Evidencia

La quimioradioterapia es el tratamiento recomendado. [124][195][196][197][198][199][119][200][173][201]

Se sugiere el siguiente esquema de tratamiento:

1. Quimioterapia concomitante con Cisplatino, 40 mg/m2 (dosis máxima 70 mg), una vez por semana, mientras dure la radioterapia externa.

2. Radioterapia externa pelviana, 4500 a 5000 cGy en 5 semanas más sobreimpresión al primario y parametrio(s) comprometido(s) con dosis de 1000 a 1400 cGy, seguido de braquiterapia endocavitaria úterovaginal, hasta completar 8500-9.000 cGy, en el punto A.

3. En los casos en que no se pueda hacer braquiterapia, se realiza un boost con radioterapia externa para completar una dosis de 6000-7000cGy a nivel central. Esta última se debe comenzar cuando el examen clínico confirme una reducción que permita una cobertura de dosis adecuada al tumor [175], [176]. [202]**Nivel de evidencia 2** [203]**Nivel de evidencia 1.**

22.- ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio III A y III B?

Síntesis de la Evidencia

La quimioradioterapia es el tratamiento recomendado[122][198][200][204] N**ivel de evidencia 1.**

Se sugiere el siguiente esquema de tratamiento[184]

1) Quimioterapia concomitante con Cisplatino, 40 mg por m^2 (dosis máxima 70 mg), una vez por semana, durante la radioterapia externa (5 a 6 ciclos).

2) Radioterapia externa pelviana, 4500 a 5000 cGy en 25 a 28 fracciones al volumen de planeación, que en el caso de estadios IIIA (incluye el tercio inferior de vagina y los ganglios inguinales) más boost sobreimpresión a parametrio comprometido de 1.000 a 1.400 cGy .

3) La braquiterapia endocavitaria, útero vaginal hasta completar 8500 a 9000 cGy en punto A.

4) Quimioterapia neoadyuvante: es la combinación carboplatino (AUC6) y paclitaxel 175 mg/m^2, presenta respuesta clínica objetiva 78,3%, respuesta completa 43,5% y respuesta parcial 34,8%, respuesta estable 17,4% y progresión 4,3%[205]) **Nivel de evidencia 2.**

En los casos en que no se pueda hacer braquiterapia, se realiza un boost (sobreimpresión) con radioterapia externa para completar una dosis de 6000-7000 cGy a nivel central.[206].

RECOMENDACIÓN A

Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor estadio IIIA y IIIB, se recomienda radio quimioterapia.

23.- ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IVA?

Síntesis de la evidencia
Las alternativas de tratamiento deben discutirse caso a caso en comité oncológico.

1. Radioterapia - quimioterapia ([207]) **Nivel de evidencia 1**
2. Exenteración pelviana.
3. Radioterapia paliativa en pacientes con bajo Karnofsky o estado funcional (performance status).
4. Cuidados paliativos.

RECOMENDACIÓN B

Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor estadio IV A, se recomienda radioquimioterapia.

24.- ¿Cuál es el tratamiento para CaCu invasor estadio IVB?

Síntesis de la evidencia
Al presente no existe evidencia de terapia alguna que permita curación de pacientes en este estadio. No obstante, a menudo es necesario paliar el dolor o el sangramiento vaginal y mejorar la calidad de vida. En esta condición es indispensable la evaluación del dolor y síntomas concomitante y la administración de fármacos analgésicos, así como radioterapia paliativa; lo mismo es aplicable en aquellas pacientes que desarrollan recidivas post tratamiento, ya sea locales o a distancia.

La radioterapia es útil como tratamiento paliativo y consigue aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Se utiliza en campos reducidos en tumor local y/ o metástasis utilizando el fraccionamiento adecuado a la expectativa de vida del paciente (800cGy) en una fracción, 2000cGy en 5 fracciones, 3000cGy en 10 fracciones[(208)]. **Nivel de evidencia 3.**

Las pacientes con cáncer de cuello uterino metastásicas o recurrente comúnmente presentan síntomas. El papel de la quimioterapia en tales pacientes es paliativo, con el objetivo principal de aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Las tasas de respuesta después de quimioterapia previa, son peores comparadas con aquellas pacientes no tratados con quimioterapia previamente [209]**Nivel de evidencia 3**, [210].**Nivel de evidencia 2.** El cisplatino se considera el agente citotóxico único más activo. En general, la duración de la respuesta objetiva al cisplatino en pacientes con metástasis o recurrencia de la enfermedad sigue siendo decepcionante y la supervivencia en estas pacientes es sólo aproximadamente de 7 meses.

Un reciente ensayo fase III evaluó cuatro regímenes de cisplatino asociado (cisplatino-paclitaxel, cisplatino-topotecan, cisplatino-gemcitabina, cisplatino y vinorelbina)[211] **Nivel de evidencia 1.** No se encontraron diferencias significativas en la sobrevida global; sin embargo, las tendencias de la tasa de respuesta, sugieren que la asociación de cisplatino-paclitaxel es el régimen preferido. El carboplatino y paclitaxel es una combinación más atractiva desde el punto de vista de toxicidad, y aunque estudios en fase II han demostrado que es un régimen muy activo, esto no ha sido confirmado en estudios aleatorios[212] **Nivel de evidencia 2.** En pacientes sin uso previo de platino, la asociación de paclitaxel-cisplatino podría tener mejores resultados[194]**Nivel de evidencia 1.**

RECOMENDACIÓN A

Para el tratamiento de pacientes con cáncer invasor estadio IV B, se recomienda tratamiento paliativo.

25.- ¿Qué Intervenciones son las recomendadas para pacientes con recidiva en CaCu?

Síntesis de la evidencia

La recidiva es la reaparición del mismo tumor primario (criterio histopatológico y/o clínico) luego de obtener una respuesta clínica completa post tratamiento. Se estima que el 80% aproximadamente de la recidiva en cáncer cervicouterino invasor se producen en los primeros 24 meses.[214][215]Nivel de evidencia 4.

La recidiva en este tipo de patología presenta un particular problema: en su gran mayoría es local o loco-regional, y lo habitual es que la detección se haga por sintomatología. Esto hace plantear que el diagnóstico de recidiva no es un diagnóstico precoz.

El riesgo de recaída o metástasis se incrementa de acuerdo al estadio de la enfermedad y el compromiso ganglionar asociado, con un 20 a 30 % de tasa de recurrencia en estadios precoces.

En pacientes con estadios más avanzadas y con metástasis linfáticas al diagnóstico el riesgo de recurrencia alcanza un 60%.

La clave está en identificar a aquellos grupos de mejor pronóstico donde nuestro objetivo de terapia será curativo, de aquellas cuya probabilidad de cura es tan baja que la intención de terapia será paliativa.

Tienen un rol en tratamiento de recurrencia o persistencia: cirugía de rescate, quimioterapia, radioterapia externa - braquiterapia -radioterapia intraoperatoria y cuidados paliativos. Ellos se usan en forma aislada o combinada.

Se carece de estudios randomizados que hayan evaluado las pruebas diagnósticas para detectar recidivas[216][217] **Nivel de evidencia 4** . Se ha observado que los lugares más frecuente de recidiva son locales, en la pelvis y particularmente en ganglios de drenaje (ganglios pélvicos 65%, para aórticos 22%, supraclavicular 14%, pulmón 33%[218] **Nivel de evidencia 3**[219] **Nivel de evidencia 4**. Esto no descarta que puedan existir opciones terapéuticas en situaciones individuales.

La terapia a elegir para recurrencia en cáncer-cervicouterino dependerá de:

- El sitio y extensión de recidiva (Local vs a distancia Central vs No central)
- El tratamiento que se utilizó en el tratamiento primario del cáncer de cérvix.
- Las condiciones generales del paciente y su consentimiento.

Sin Radioterapia previa: Radioterapia paliativa- tratamiento sistémico.
Con Radioterapia previa: cirugía de rescate - tratamiento sistémico -radioterapia paliativa - radioterapia intraoperatoria.

Con respecto al sitio y extensión de la recidiva, estas pueden ser:

a) Local
b) Regional (linfática)
c) A distancia[216]
d) Combinación

En la actualidad no se dispone de tratamiento efectivo para la enfermedad diseminada en esta neoplasia, por lo que para las situaciones c) y d), la única opción es paliación.

En el tratamiento local de la falla loco-regional, la elección de tratamiento está condicionada fuertemente por el tratamiento inicial del tumor primario. Si éste ha sido quirúrgico, la radioterapia es la primera opción, y dados los resultados obtenidos recientemente, este tratamiento se combina con quimioterapia en base a cisplatino[(216), (220)]**Nivel de evidencia 4**[(221)] **Nivel de evidencia 1**. Si el tratamiento inicial fue radioterapia, la elección terapéutica es el rescate quirúrgico. Las condiciones para plantear un rescate quirúrgico deben ser cuidadosamente evaluadas por un equipo multidisciplinario.

Las pacientes candidatas a cirugía, deben cumplir los siguientes criterios para beneficiarse de la resección quirúrgica:

- Recurrencia central, sin fijación a la pared pelviana lateral o presencia de hidroureteronefrosis.
- Tamaño tumoral menor a 3 cm.
- Periodo libre de enfermedad prolongado.

Previo a plantear tratamiento a la pacientes con hallazgo de metástasis**,** se debe plantear estudio imagenológico con TC o PET (sensibilidad 93-96%, especificidad 93-95. Los resultados (metástasis a distancia) pueden cambiar el plan quirúrgico de la paciente[(219)] **Nivel de evidencia 4.**[(222)]**Nivel de evidencia 3.**

En situaciones en que la cirugía no es planteable, o luego de la resección si los hallazgos anatomopatológicos sugieren que hay una alta probabilidad de una nueva recidiva, se puede considerar re-irradiación[(223)(224)], **Nivel de evidencia 4**[(225)] **Nivel de evidencia 3**[(226)] **Nivel de evidencia 2**[(227)] **Nivel de evidencia 1.**

Existen ensayos clínicos en fase III evaluando diferentes tipos de quimioterapia, ya sea como terapia paliativa y/o mejorar la sobrevida. Algunas combinaciones de drogas antineoplásicas han mejorado la sobrevida a 3 meses, pero sin grandes alteraciones en la calidad de vida de las pacientes[(228)] **Nivel de evidencia 1.**

Existen ensayos clínicos que incluyen el uso de inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab) concomitante a la quimioterapia, donde se ha observado incremento en la sobrevida global hasta en 3,7 meses, y de hasta en 2 meses respecto de la progresión libre de enfermedad. Sin embargo las complicaciones asociadas a dicho esquema de tratamiento son altas y graves comparado con el grupo control. Ello hace discutible su uso frente al alto costo que implica y a un beneficio[(229)]**Nivel de Evidencia 1**.

En resumen, las alternativas son:

1. **Recidiva locorregional**

a. Sin Radioterapia previa.

- Radioterapia externa con quimioterapia concurrente con platino con o sin braquiterapia asociada.
- Braquiterapia con altas dosis en pacientes con recurrencia central de volumen pequeño.

b. Con Radioterapia previa

2. **Recidiva Central**

- Histerectomía radical. En pacientes seleccionadas con tumor menor de 2 cm.
- Exanteración pelviana puede conducir a una tasa de supervivencia de 5 años de un 32 a 62% en pacientes seleccionadas. De mejor pronóstico son las pacientes con tu < 3 cm, sin fijación a pared pelviana y con recurrencia después de 6 meses del tratamiento primario. Es factible agregar en casos seleccionados radioterapia intraoperatoria

3. Recidiva No central

- Radioterapia conformal limitada al tamaño o volumen clínico de la recidiva con o sin quimioterapia asociada.
- Resección quirúrgica + radioterapia intraoperatoria.
- Tratamiento sistémico con agente único o combinado recomendado en

  <u>Primera línea:</u>

  a) Agente único: Cisplatino
     Carboplatino
     Paclitaxel
  b) Combinación: Cisplatino, paclitaxel, bebacizumab
     Cisplatino, paclitaxel
     Carboplatino, paclitaxel
     Cisplatino, topotecan
     Topotecan, paclitaxel
     Cisplatino, gemcitabina

En caso de recidivas la combinación Carboplatino (AUC6) y Paclitaxel 175mg/m^2, presenta respuesta clínica objetiva 78.3%, respuesta completa 43.5% y respuesta parcial 34.8%, respuesta estable 17.4% y progresión 4.3%[205] **Nivel de evidencia 2**

Segunda Línea

Dentro de ella se incluyen:

a) Bevacizumab, docetaxel, 5-fluoracilo, gemcitabina, ifosfamida, irinotecan, mitomicina, topotecan, permetrexed y vinorelbina.

b) Cuidados Paliativos

4. **Metástasis a distancia**

Las recomendaciones son:

- Tratamiento sistémico paliativo

- Cisplatino como fármaco único administrado de forma intravenosa a 50-100 mg/m^2 cada tres semanas es el régimen que más se ha utilizado para tratar el cáncer de cuello uterino recidivante con una tasa de respuesta promedio de un 30%.

- Combinación de fármacos.

  - Resección + radioterapia.
  - Radioterapia paliativa.´
  - Radioterapia + quimioterapia.
  - Cuidados Paliativos.

RECOMENDACIÓN C

Para pacientes con recidiva de cáncer invasor, las alternativas de tratamiento deben ser discutidas en comité oncológico.

26.- ¿Cuál es el manejo de las complicaciones, quién y dónde se debe realizar?

Complicaciones

Durante la cirugía (histerectomía radical más linfadenectomía pelviana que debe ser realizada por el Ginecólogo oncólogo certificado):

-Intraoperatorias: lesiones a órganos vecinos como uréteres o intestinales, deben ser resueltas durante el acto operatorio con el especialista específico.

-Post operatoria con infecciones y linfoquistes deben ser manejadas por el ginecólogo oncólogo. Estas complicaciones a nivel internacional y nacional no superan el 1 a 2%[230]**Nivel de evidencia 1** [231]**Nivel de evidencia 3.**

Complicaciones secundarias al tratamiento con radioterapia y quimioterapia.
Quimioterapia:
Prácticamente todas las drogas pueden causar efectos adversos, durante o después de la infusión[232]**Nivel de evidencia 4.** En el caso del cáncer cervicouterino las que más efectos adversos tienen son carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorrubicina y paclitaxel. Muchas de ellas son durante la administración, tales como reacciones cutáneas, reacciones cardiovasculares y respiratorias, comunes para el paclitaxel, y más grave aún las reacciones anafilácticas[233][234]**Nivel de evidencia 4**, como el cisplatino y el carboplatino[235][236]**Nivel de evidencia 3.**

El manejo de estas recomendaciones incluye el tratamiento con especialistas e incluso la desensibilización, que debe realizarse en unidades de tratamiento intensivo.

Radioterapia:
Las complicaciones de la radioterapia pueden ser en la piel o en órganos como la vejiga y el recto. Con respecto a la piel lo más habitual es la descamación, la piel húmeda o seca.
Con respecto a vejiga y recto, que reciben una radiación significativa, pueden presentar toxicidad aguda y tardía. Ante complicaciones inmediatas o tardías, es necesario la evaluación conjunta caso a caso en comité oncológico para decir conducta terapéutica a seguir.

Vejiga
Dentro de los síntomas agudos destaca, aumento en la frecuencia miccional, urgencia miccional, hematuria y disuria.[237]**Nivel de evidencia 3.**
Los cambios tardíos de la radiación se producen habitualmente al año de finalizada la radioterapia. Estas complicaciones se deben a pequeña lesiones vasculares con daño endotelial, inflamación, fibrosis, isquemia y necrosis. El tratamiento de ellas, es complejo, con poca evidencia de alta calidad para guiar la práctica, presentándose entre un 1 y 3%, e incluyen incontinencia urinaria, ulceración, perforación, necrosis y fístula vesico vaginal (<2%).

Un meta-análisis concluyó que la ausencia de ensayos controlados aleatorios impiden establecer recomendaciones definitivas con respecto al tratamiento de cistitis por radiación[238] **Nivel de evidencia 1.**

Las opciones de tratamiento que deben ser vigiladas por ginecólogo-oncólogo, y urólogo en caso necesario, incluyen la hidratación, la irrigación de la vejiga, los antibióticos en caso de presentar infección, la acidificación de la orina y transfusión de sangre[239]

Recto

Las proctitis aguda por radioterapia se presentan frecuentemente un año después de terminado el tratamiento y los síntomas más habituales son tenesmo, rectorragia, urgencia defecatoria, diarrea, mala absorción, ulceración, disfunción del esfínter anal, obstrucción intestinal o perforación (<2%). Con respecto al manejo de ellas un estudio de series de pocos casos, en el que evaluó el sucralfato, redujo la duración y la gravedad de la proctitis tardía inducida por la radiación, en comparación al enema de esteroides en 11 de los 14 pacientes (13 de los cuales tenían cáncer de cuello uterino) [240]**Nivel de evidencia 2.** Otro estudio sugiere que la combinación de esteroides, sulfasalazina y enemas de sucralfato es peor que el sucralfato solo [241] **Nivel de evidencia 3.**

3.6. Seguimiento de Cáncer Cervicouterino.

27.- ¿Cuáles son los objetivos, periodicidad y duración del seguimiento del cáncer invasor tratado?

Síntesis de Evidencia

De acuerdo a una revisión sistemática de literatura[242]**Nivel de Evidencia 1**, después de finalizar el tratamiento para el cáncer de cuello uterino, el médico/profesional sanitario realiza el seguimiento de las pacientes a intervalos regulares para identificar si el cáncer ha reaparecido o ha seguido creciendo incluso antes de que la paciente presente síntomas. El seguimiento también ayuda a los médicos a supervisar los efectos secundarios que se han producido a causa del tratamiento. En la actualidad, las pacientes del Reino Unido generalmente tienen citas de seguimiento cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante los siguientes dos años y luego anualmente durante cinco años después de la finalización del tratamiento. El motivo por el cual se realizan estas citas de seguimiento es que las pacientes recibirán tratamiento rápido si el cáncer reaparece, lo cual mejorará la supervivencia del cáncer y la calidad de vida. Se necesitan pruebas de ECA para evaluar si esto es así. Si lo es, también se necesita saber con qué frecuencia es mejor que las pacientes tengan las citas de seguimiento, qué profesional sanitario debe realizarlas y qué debe suceder en las citas de seguimiento, p.ej., qué investigaciones serían útiles.

Por su parte Health Information[243]**Nivel de Evidencia 4**, señala respecto al seguimiento posterior al tratamiento, se carece de estudios de alta calidad y no se conoce el tratamiento óptimo de seguimiento para las pacientes después de la terapia del cáncer de cuello uterino. En estudios retrospectivos, se observó que las pacientes que recidivan son más propensas a hacerlo en los 2 primeros años.[244] En consecuencia, la mayoría de las pautas indica un seguimiento de rutina cada 3 a 4 meses por los primeros 2 años, seguido de evaluaciones cada 6 meses. La

mayoría de las recidivas se diagnostica luego de que una paciente presente signos y síntomas nuevos[(245)(246)] **Nivel de evidencia 3**, no está clara la utilidad de las pruebas de rutina, que incluyen un frotis de PAP y una radiografía de tórax.
El seguimiento se debe concentrar en los antecedentes y el examen físico minuciosos, con una revisión cuidadosa de los síntomas; las técnicas con imágenes se deben reservar para la evaluación de un hallazgo positivo. Se debe interrogar a las pacientes sobre posibles signos de alerta, como los siguientes: dolor abdominal, dorsalgia, dolor o hinchazón en las piernas, problemas para orinar, tos y fatiga.

El panel de especialistas de esta guía**,** señala que los principales objetivos del seguimiento de mujeres que han tenido cáncer cervicouterino tratado con intención curativa son la identificación de las complicaciones relacionadas con el tratamiento y la detección precoz de enfermedad recurrente.
La mayoría de las mujeres que recurren son incurables; sin embargo, la identificación precoz de la recidiva puede modificar las opciones de tratamiento e incluso en aquellas que tienen una recurrencia pelviana central y sin evidencia de enfermedad a distancia, podría pensarse en la posibilidad de curación con terapia adicional. **Nivel de evidencia 4.**

Entre las características generales de una estrategia de seguimiento apropiado, se encuentran:
1. Las pacientes deben ser informadas sobre los síntomas de recurrencia, porque la mayoría de las mujeres tienen signos o síntomas de recurrencia se producen fuera de las visitas de seguimiento programadas.

2. El seguimiento después del tratamiento primario debe ser realizado por un médico con experiencia, ginecólogo-colposcopista, de preferencia gineco-oncólogo.

3. Una estrategia de seguimiento razonable implica visitas de seguimiento cada 3-4 meses durante los primeros 2 años, y cada 6 en los siguientes 3 años.

4. El seguimiento debe incluir
   a) Anamnesis en cada control.
   b) Examen físico completo en cada control, lo que incluye, visión con espéculo y tacto recto- vaginal por especialista.
   c) PAP **cada 6 meses** para pacientes tratadas con cirugía y conservación de fertilidad

5. Después de 5 años de seguimiento libre de recurrencia, la paciente debe volver a la evaluación anual con una historia, física, y el examen pélvico con la PAP cervical o vaginal (o ambos) realizado por el médico de atención primaria.

Los síntomas que se deben investigar en la historia clínica del paciente deben incluir el estado general, presencia de dolor de espalda (sobre todo si se irradia hacia una pierna), sangrado vaginal, pérdida de peso inexplicable.[247][248][246][249][250][244][251][252]

El uso rutinario de otros estudios en pacientes asintomáticos no se recomienda, debido a que su rol aún no se ha evaluado de manera definitiva.

Si los controles resultan ser negativos, la paciente egresa con un informe para el centro referencia, donde continuará con sus controles preventivos habituales. Por el contrario cualquiera alteración que se pesquise durante el seguimiento generará una reevaluación completa de la situación.

Es importante el seguimiento de las pacientes con cáncer invasor, ya que la literatura ha demostrado mediante estudios observacionales que 17% de pacientes en estadio IB recurren; en estadios avanzados el porcentaje de recurrencia es mayor[247][253] **Nivel de evidencia 3.**

Los casos tratados por cáncer invasor, deben continuar el seguimiento por ginecólogo-colposcopista, de preferencia gineco-oncólogo con al menos examen clínico general, hemograma, urocultivo y dependiendo de la sintomatología específica o signos de diseminación, pueden solicitarse exámenes complementarios.

RECOMENDACIÓN C

Para el seguimiento se recomienda:

- Control clínico c/ 3 meses los dos primeros años.
- Control clínico c/ 6 meses del 3° a 5° año.
- Control clínico anual desde el 5° año en adelante.

RECOMENDACIÓN C

Durante el seguimiento, no sería necesario realizar estudios con imágenes a no ser que se presente sintomatología.

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1. Situación de la atención del problema de salud en Chile

4.2. Facilitadores y barreras para la implementación de las recomendaciones

Los profesionales pueden enfrentar barreras que limiten su habilidad para seguir las recomendaciones por factores relacionados con el paciente, con la propia guía, u otros factores del entorno. Demás está mencionar lo importante que puede llegar a ser la limitación de recursos financieros u otros para la implantación de una GPC, específicamente referidos a: posibilidades de derivación de los pacientes en caso necesario, de materiales, insumos o instrumentos de trabajo apropiados, o simplemente de tiempo, todos factores que escapan al control del profesional.

4.3. Diseminación

Otras versiones disponibles de la guía:

1. Versión resumida:

La presente guía clínica estará disponible en todas sus versiones en la página web del Ministerio de Salud (www.minsal.cl).

Mencionar otros documentos que apoyen la implementación de las recomendaciones (por ejemplo, material educativo)

4.4. Evaluación del cumplimiento de la guía

Considera los siguientes criterios para la selección de indicadores:

1. relevancia del fenómeno a medir (gravedad, frecuencia, costos, complejidad)
2. facilidad de obtención de datos (registros disponibles)
3. aceptación del indicador (utilidad del indicador)
4. reversibilidad del problema (posibilidad de mejorar el fenómeno medido)

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

4.4.1. Indicadores de proceso

Indicar fuente, responsable y periodicidad del indicador.

a) **% de complicaciones quirúrgicas:**

Total de intervenciones realizadas según estadio con complicaciones x 100
Total de intervenciones realizadas según estadio

b) **% de infecciones de herida operatoria**

Total de intervenciones efectuadas según estadio, infectadas x 100
Total de intervenciones efectuadas según estadio

4.4.2. Indicadores de resultado

a) **Sobrevida Global de mujeres tratadas**

Tiempo total en meses de sobrevida desde el diagnóstico de CC invasor = Sobrevida global (SG)

Total de abandonos, pérdidas, fallecimientos, sin enfermedad de la cohorte estudiada x100
Tiempo total en meses de sobrevida desde el diagnóstico de CC invasor de la cohorte estudiada

b) **Sobrevida de mujeres tratadas según estadio**

Tiempo total en meses de sobrevida según estadios desde el diagnóstico de CC invasor = Sobrevida global (SGE)

Total de abandonos, pérdidas, fallecimientos, sin enfermedad de la cohorte estudiada por estadios x100
Tiempo total en meses de sobrevida desde el diagnóstico de CC invasor de la cohorte estudiada por estadios.

Fuente: Registros Hospitalarios de Cáncer
Responsable: Nivel central
Periodicidad del indicador= anual

5. DESARROLLO DE LA GUIA

Indicar si existen versiones previas de la guía.

5.1. Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

El actual documento corresponde a la actualización de la Guía de cáncer cervicouterino 2010.

Actualización 2014

Dr. Omar Nazzal	Gineco Oncólogo, Hospital San Borja A., SSMC, Profesor Obstetricia y Ginecología, U. de Chile, Miembro Soc. Chilena Obstetricia y Ginecología
Dr. Iván Rojas	Gineco Oncólogo, Hospital Padre Hurtado, SSMSO, Jefe Obstetricia y Ginecología, Clínica Santa María, Miembro Soc. Chilena Obstetricia y Ginecología, de la Soc. Chilena Ginecología Oncológica y de la Soc. Chilena Patología Cervical
Dr. Mauricio Cuello	Gineco oncólogo, Hospital Clínico U. Católica, Profesor Asociado, División Obstetricia y Ginecología Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile Presidente Soc. Chilena Obstetricia y Ginecología
Dr. Roberto Altamirano	Gineco Oncólogo, Hospital San Borja A., SSMC Depto. Obstetricia y Ginecología campus Centro, Facultad de Medicina U de Chile.
Dr. César del Castillo	Oncólogo Médico Jefe Oncología H. San Borja Arriarán. Coordinador Nacional Cáncer del Adulto
Dra. Ana María Ciudad	Radioterapeuta Instituto Nacional de Cáncer, SSMN Miembro Soc. Chilena Radioterapia, Soc. Chilena Mastología
Dra. Carla Molina.	Directora Centro de Oncología Preventiva. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Anatomopatólogo Hospital San José Vicepresidenta de la Sociedad Chilena de PAP.

Dra. Vanessa Van De Wyngard	Coordinador de Proyecto Departamento de Salud Pública. Escuela de Medicina P. Universidad Católica de Chile
Dra. Catterina Ferreccio	Médico Epidemióloga
Dra. María Isabel Barriga	Gineco Oncóloga, Hospital Sotero del Río, SSMSO
Sra. Bernardita Fernández	Matrona. Dirección de Servicio de Salud Metropolitano Sur.
Srta. Jessica Villena	Enfermera, Departamento DIGERA Subsecretaria de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
Mat. Enfermera Mat. Ana. Ayala	División de Atención Primaria Subsecretaría de Redes Asistenciales
Dra. Cecilia Hales	Oncólogo médico Jefe oncología Centro de Cáncer del Adulto. H. Juan Noé, Arica,
Dra, Mariela Silva	Radioterapeuta Centro de Cáncer del Adulto. H. Valdivia
Dr. Pablo Soffia Sánchez	Médico Radiólogo Jefe Imagenología Hospital Padre Hurtado Clínica Alemana
Sra. Patricia Kraemer	Documentalista Departamento AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica
Dra. Lorena Báez	Médico cirujano Jefe del Departamento de Manejo Integral del cáncer y otros Tumores Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud
Mª Lea Derio	Enfermera Especialista en Oncología Adulto. Depto. Manejo Integral Cáncer y otros Tumores. División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud

Autores de la guía 2010

Dr. Eugenio Suárez	Coordinador Comisión Nacional de Cáncer Cervicouterino, Gineco Oncólogo Profesor Asistente Obstetricia y Ginecología, U. de Chile Presidente Soc. Chilena Obstetricia y Ginecología Miembro GOCCHI-Grupo Oncológico Cooperativo Chileno y de la International Gynecological Cáncer Society (USA) y American College of Obstetricians and Gynecologists
Dr. Iván Rojas	Gineco Oncólogo, Hospital Padre Hurtado, SSMSO, Jefe Obstetricia y Ginecología, Clínica Santa María, Miembro Soc. Chilena Obstetricia y Ginecología, de la Soc. Chilena Ginecología Oncológica y de la Soc. Chilena Patología Cervical. Profesor Auxiliar Facultad de Medicina, P.U. Católica
Dr. Patricio Olfos	Radioterapeuta Instituto de Radiomedicina IRAM Profesor Instructor Categoría I de Oncología y Radioterapia, U. de Santiago, miembro Soc. Chilena
Dr. Raúl Larraguibel	Gineco Oncólogo, Hospital San Borja A., SSMC, Profesor Obstetricia y Ginecología, U. de Chile, miembro Soc. Chilena Obstetricia y Ginecología
Dr. Juan Carlos Roa	Anatomopatólogo e investigador, U de la Frontera, Temuco, Hospital de Temuco, Servicio de Salud Araucanía Sur
Dr. Omar Nazzal	Gineco Oncólogo, Hospital San Borja A., SSMC, Profesor Obstetricia y Ginecología, U. de Chile, miembro Soc. Chilena Obstetricia y Ginecología
Dr. Mauricio Cuello	Gineco oncólogo, Hospital Clínico U. Católica, Profesor Asociado, División Obstetricia y Ginecología Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile Miembro Soc. Chilena Obstetricia y Ginecología
Dra. Ana María Ciudad	Radioterapeuta Instituto Nacional de Cáncer, SSMN Miembro Soc. Chilena Radioterapia, Soc. Chilena Mastología; Soc. Chilena Cancerología.
Dr.Alejandro Santini	Radioterapeuta Instituto Nacional de Cáncer, SSMN
Mat. Marta Prieto	Encargada Programas Nacionales de Cáncer Cervicouterino y Cáncer de Mama, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud Diplomada en Gestión y administración de Servicios de Salud, docente Escuela de Salud Pública, U. de Chile, Magíster en Salud Pública

5.2. Declaración de conflictos de interés

Las situaciones de conflicto de interés incluyen la existencia de conflictos reales, aparentes o potenciales. Se considera que existe conflicto real de interés cuando el experto o su pareja (se entiende un cónyuge u otra persona con la cual el experto mantiene una estrecha relación personal de naturaleza semejante), o la unidad administrativa para la cual trabaja el experto, tienen un interés financiero o de otra índole que podría afectar indebidamente a la posición del experto, en lo concerniente al asunto que se está considerando. El conflicto aparente de intereses ocurre cuando un interés, que no necesariamente influiría en el experto, podría dar lugar a que otros cuestionasen la objetividad de éste. Un conflicto potencial de interés existe cuando una persona razonable se pregunta si debe o no informar acerca de un interés.
Describir los aspectos más relevantes mencionados por los participantes en sus declaraciones de intereses.

1. Indicar la decisión tomada por el coordinador de la guía luego de analizar las declaraciones de intereses. Las decisiones son: Participación sin limitación en todas las etapas de la elaboración de la guía
2. Limitación parcial: se limita la participación del individuo en el proceso o procesos relacionados con el interés declarado y considerado potencialmente conflictivo.
3. Exclusión: el individuo no debe participar en el desarrollo de la guía ya que podría poner en riesgo la validez del producto final y/o confianza en la guía como una barrera para su posterior implementación.

Los siguientes profesionales declaran **conflicto de interés** en relación a pagos efectuados por la industria para pasajes, inscripción o estadía para la asistencia a congresos de la especialidad: Dres. Omar Nazzal, César del Castillo, Pablo Soffia y Klga. Paulina Araya.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

5.3. Revisión sistemática de la literatura

La actualización de la presente guía de práctica clínica ha sido realizada en base a lo establecido en el Manual Metodológico para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica 2014

Se realizó una búsqueda de evidencia para identificar guías de práctica clínica

Criterios de inclusión:

Tema que abordará la GPC	Cáncer Cérvico Uterino
Característica de la población en estudio.	mujeres mayores de 15 años incluidas las mujeres embarazadas
Características de las intervenciones consideradas.	Screening, diagnóstico, tratamiento y seguimiento
Período de búsqueda.	Enero 2010 - enero 2013 .
Idiomas de los documentos que serán considerados	inglés, español y portugués
Términos de búsqueda	Cervical cancer, cervical neoplasm, uterus cancer, carcinoma, cancer
Tipo de estudios	Guías de práctica clínica con abstract disponible
Fuentes y bases de datos a consultar (recursos de información electrónicos)	Tripdatabase, Guiasalud, MEDLINE, National Guideline Clearinghouse (NGC), The National Institute for Clinical Excellence (NICE), UK Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), US Preventive Services Task Force (USPSTF), Guía para formular directrices y documentos técnicos OPS/OMS

Límites de la búsqueda:

- Periodo de búsqueda: enero 2010 - enero 2014
- Idiomas seleccionados: Inglés, español y portugués
- Se seleccionaron solo fuentes de información de estudios secundarios: MEDLINE (PUBMED), Epistemonikos, DARE, INAHTA, CDSR

Los términos se describen en la tabla que refleja a su vez la estrategia de búsqueda utilizada para cada base de datos consultada.

Base de datos consultada	Período de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº de artículo obtenidos	Nº de artículos seleccionados (por título y abstract)
Tripdatabase: (Canadá , UK, USA, otras	Enero 2010-Enero Diciembre 2013	Cervical cancer Uterine cervix carcinoma Uterus cancer Cervical neoplasm	207 0 0 7	6
Guía salud	Enero 2010-Diciembre 2013	cáncer	0	0

OPS/OMS	Enero 2010-Enero Diciembre 2013	cáncer	2	2
MEDLINE	Enero 2010-Enero Diciembre 2013		65	10

De total de artículos obtenidos se seleccionaron 18 guías que incluían los criterios de inclusión. Posteriormente se llevó a cabo un tamizaje por título y abstract el que fue realizado por profesionales del Depto. Manejo Integral de Cáncer y otros Tumores de las GPC. Las 11 guías fueron evaluadas con instrumento AGREE para seleccionar aquellas que serán utilizadas esta actualización.

Ocho Guías de práctica clínica cumplen con los criterios de calidad evaluada por instrumento AGREE

Guías de Práctica Clínica Seleccionadas	
Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology	2012
Diagnóstico y Tratamiento del cáncer cervicouterino	2010
Recommendations on screening for cervical cancer.	2013
WHO guidelines Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia 2011	2011
Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement, 2012	2012
WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention, 2013	2013
Cáncer Cérvicouterino y Embarazo	2010
Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force	2012

Se seleccionaron estudios de estas guías clínicas para respaldar la síntesis de evidencia y luego fueron revisadas por dos de los expertos clínicos del panel.
También se consideraron los estudios aportados por el panel de expertos los que fueron incorporados en la presente actualización.

5.4. Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas por el Depto. Manejo integral del cáncer y otros tumores y luego acordadas mediante consenso simple de los especialistas componentes del panel.

5.4.1. Niveles de evidencia

Bajo la premisa de buscar un sistema simple y de fácil interpretación tanto para los profesionales del Ministerio de Salud como para los clínicos, se ha resuelto usar el siguiente sistema de

clasificación de evidencia para todas las guías clínicas. Este sistema es compatible con la mayoría de los existentes en guías anglosajonas.

En caso de utilizar evidencia descrita en una guía clínica basada en la evidencia, se mantuvo el nivel de evidencia indicado en la guía, previa homologación a la tabla de evidencia nacional definida por la Secretaría Técnica AUGE MINSAL.

Tabla 2. Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGE, 2012

5.4.2. Grados de recomendación

La formulación de las recomendaciones se realizó en base a la evidencia disponible, mediante consenso del grupo de expertos en una única reunión presencial. Cada recomendación fue discutida tanto en la forma como en el fondo, hasta tener acuerdo entre los asistentes a la reunión. El grado de recomendación asignado se basó en la tabla propuesta por el Departamento Secretaría Técnica AUGE. Junto a la revisión de la evidencia disponible, se analizaron los riesgos y beneficios asociados a cada acción clínica evaluada, según la experiencia del grupo de expertos.

Tabla 3. Grados de recomendación

Grado	Descripción[1]
A	**Altamente recomendada**, basada en estudios de buena calidad. En intervenciones: revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.

B	**Recomendada** basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones: estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. estudios cuasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas.
C	**Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos** o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar.
I	**Información insuficiente** Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.
BP	Recomendación basada en la experiencia y práctica del grupo expertos

Fuente: Consenso Secretaría AUGE, 2012

Para adoptar una recomendación de una guía clínica extranjera basada en evidencia, se adaptó la recomendación al lenguaje local y al sistema de gradación de la evidencia y formulación de recomendaciones definidas por el Departamento Secretaría Técnica AUGE MINSAL, referenciándose la guía de práctica clínica consultada.

En el caso de adoptar una recomendación de una guía clínica de consenso basada en la opinión de expertos, se consultó con los expertos nacionales para tener la certeza de que en Chile se realiza la misma práctica. De acuerdo al sistema de gradación definido por el Departamento Secretaría Técnica AUGE MINSAL, estas recomendaciones fueron clasificadas con grado C, citándose la guía clínica de donde emanó la recomendación.

Las recomendaciones claves corresponden a las recomendaciones más relevantes según la opinión de los expertos. Los criterios para evaluar la relevancia de cada recomendación son los siguientes:

1. Potencial para disminuir la variabilidad en la práctica clínica, entendiendo que existe variabilidad en la práctica clínica cuando se realizan con frecuencia prácticas no efectivas a pesar de que existen alternativas con efectividad comprobada.
2. Potencial para mejorar los resultados en salud y la calidad de vida de la población incluida.
3. Factibilidad de aplicar la práctica clínica en el contexto nacional.

5.5. Validación de la guía

El objetivo de la validación de la guía fue potenciar su aplicabilidad y utilización en la práctica clínica, a través de la consulta a profesionales con reconocida experiencia en la práctica clínica y gestión de servicios de salud.

Los profesionales fueron consultados sobre la relevancia de las recomendaciones propuestas en la guía. Además, en el caso de detectar la existencia de bibliografía pertinente que no haya sido considerada en esta guía, se les solicitó enviar estos documentos para evaluar su incorporación.

Las observaciones de los revisores fueron incorporadas previa evaluación de su pertinencia por el equipo coordinador. Los cambios en las recomendaciones fueron realizados solamente cuando estaban sustentados en evidencia científica de buena calidad.

5.6. Vigencia y actualización de la guía: 5 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Glosario de Términos

CaCu	Cáncer cervicouterino.
Comité de Oncología	Grupo multidisciplinario encargado del análisis de los casos y la toma de decisiones terapéuticas.
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia IARC Asociación Internacional de Registros de Cáncer.
PAP	Examen de PAP exfoliativa con técnica de Papanicolaou.
VPH Virus Papiloma Humano.	Virus Papiloma humano.
Cotesting	Doble test o doble tamizaje, donde cada examen se lee en forma independiente por ejemplo PAP más VPH y cualquiera que resulte positivo se deriva a colposcopía.
Pap o PAP refleja	Se refiere al examen de Papanicolaou que se toma al mismo tiempo que el examen de VPH pero que sólo se envía al citotecnólogo cuando se tiene el resultado del examen de VPH y este resultó positivo.
Triaje	Exámenes que se usan de modo secuencial, es decir primero el **más sensible**, en este caso el test de VPH y luego **solo a la positivas**, se le aplica el segundo test más específico, en este caso PAP pero también puede ser genotipificación 16 y 18; derivándose a colposcopía **sólo a las positivas a los dos test.**
UPC	Unidad de patología cervical, equivale a atención por especialista en patología cervical.
NIE	Neoplasia Intraepitelial Escamosa.
CIS	Carcinoma in situ, equivalente a NIE grado III.
TNM	Clasificación propuesta por la AJCC (American Joint Comitee on Cancer) para evaluar en T=tamaño tumoral, N=ganglios linfáticos regionales y M= metástasis a distancia.
LEEP	Procedimiento de extirpación electroquirúrgico de lazo.
HSIL	Por sus siglas en inglés. (High grade squamous intraepithelial lesion) Lesión intraepitelial escamosa de Alto Grado.
AGC	Por sus siglas en inglés. (Atypical glandular cells not otherwise specified) Células glandulares atípicas no especificados en otra categoría.
LEC	Legrado endocervical
Rx	Radiografía
RM	Resonancia magnética
TC	Tomografía axial computarizada
AIS	Adenocarcinoma in situ

LSIL	Lesión intraepitelial de bajo Grado
ASCUS	Anomalías de células escamosas de significado indeterminado.
AGUS	Atipia de células glandulares de significado indeterminado o AGUS (por sus siglas en inglés).
Cito-Brush	Cepillo para obtener una mejor muestra de células del endocervix
Target	Destinatarioideal, grupo objetivo, marcador

ANEXO 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Bajo la premisa de buscar un sistema simple y de fácil interpretación, tanto para los profesionales del Ministerio de Salud como para los clínicos, se ha resuelto usar el siguiente sistema de clasificación de evidencia y grados de recomendación para todas las guías clínicas de aquí en adelante. Este sistema es compatible con la mayoría de los existentes en guías anglosajonas.

Tabla 4: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGE, 2012

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción[1]
A	**Altamente recomendada**, basada en estudios de buena calidad. En intervenciones: revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	**Recomendada** basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones: estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. estudios cuasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas.
C	**Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos** o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar.
I	**Información insuficiente** Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.
BP	Recomendación basada en la experiencia y práctica del grupo expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGE, 2012

ANEXO 3. Estadificación del Cáncer Cervicouterino

Categoría TNM	Estadío FIGO	Descripción
Tx		El tumor primario no puede evaluarse
T0		No hay evidencia de tumor primario
Tis*		Carcinoma In situ
T1	I	Carcinoma cervical confinado al útero
T1a**	IA	Carcinoma Invasor diagnosticado solo con microscopía
T1a1	IA1	Invasión estromal < 3 mm en profundidad y horizontal< 7 mm
T1a2	IA2	Invasión estromal 3-5mm de profundidad y horizontal< 7 mm
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada a cuello o lesión microscópica mayor que IA1
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible < 4 cm en su mayor diámetro
T1b2	IB2	Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor diámetro
T2	II	Carcinoma que invade más allá del útero, pero no compromete pared pelviana o el tercio inferior de la vagina
T2a	IIA	Tu sin invasión de parametrios
T2a1	IIA1	Lesión clínicamente visible < 4 cm en su mayor diámetro
T2a2	IIA2	Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor diámetro
T2b	IIB	Tumor con invasión de parametrios, sin llegar a pared pelviana
T3	III	Tumor que se extiende a la pared pelviana y/o compromete el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal
T3a	IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pelviana
T3b	IIIB	El tumor se extiende a la pared pelviana y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal
T4	IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga o del recto y/o se extiende más allá de la pelvis
N1***	IIIB	El tumor se extiende a la pared pelviana y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal, con presencia de ganglios linfáticos regionales metastásicos
M1	IVB	Metástasis a distancia

ANEXO 4. Clasificación Bethesda

CÓDIGO MINISTERIAL	DIAGNÓSTICOS PRIMARIOS	CLASIFICACIÓN BETHESDA
I	NEGATIVO PARA CÉLULAS NEOPLÁSICAS	NEGATIVO PARA MALIGNIDAD
A	PROBABLE LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (NIE I)	LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO
A1	CAMBIOS CELULARES ASOCIADOS A INFECCIÓN POR HPV	
B	PROBABLE LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (NIE II)	LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO
C	PROBABLE LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (NIE III)	
D0	PROBABLE ADENOCARNICOMA IN SITU	ADENOCARNICOMA IN SITU ENDOCERVICAL
D	PROBABLE ADENOCARNICOMA	ADENOCARNICOMA: ENDOCERVICAL ENDOMETRIAL EXTRAUTERINO NO ESPECÍFICO
D1	PROBABLE ADENOCARNICOMA DE ORIGEN ENDOCERVICAL	
D2	PROBABLE ADENOCARNICOMA DE ORIGEN ENDOMETRIAL	
D3	PROBABLE CARNICOMA ADENOESCAMOSO.	
E	PROBABLE CARNICOMA ESCAMOSO	CARNICOMA ESCAMOSO
E1	PROBABLE CARNICOMA INDIFERENCIADO	
E2	PROBABLE TUMOR MALIGNO EXTRA CERVICAL	OTRA NEOPLASIA MALIGNA
G0	MUESTRA INADECUADA : CONTIENE SOLO CÉLULAS ENDOCERVICALES	INSATISFACTORIO PARA EVALUACIÓN
G1	MUESTRA INADECUADA : ESCASA	
G2	MUESTRA INADECUADA : HEMORRÁGICA	
G3	MUESTRA INADECUADA : INFLAMATORIA	
G4	MUESTRA INADECUADA : MAL FIJADA	
G5	MUESTRA INADECUADA : ESCASA Y HEMORRÁGICA	
G6	MUESTRA INADECUADA : ESCASA E INFLAMATORIA	

H1	CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO	CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASCUS)
H2	CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS. NO PUEDE DESCARTARSE LESIÓN DE ALTO GRADO	CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS NO SE PUEDE EXCLUIR UNA LESIÓN DE ALTO GRADO (ASC-H)
H3	CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS SUGERENTE DE ORIGEN ENDOCERVICAL O ENDOMETRIAL REACTIVAS	CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS NO ESPECÍFICAS
H4	CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS SUGERENTE DE NEOPLASIA MALIGNA DE ORIGEN ENDOCERVICAL, ENDOMETRIAL O NO	CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS FAVORECE NEOPLASIA
CÓDIGO	**DESCRIPCIÓN DE CALIDAD DE LA MUESTRA**	
G7	NO SE OBSERVAN CÉLULAS ENDOCERVICALES NI METAPLÁSICAS	AUSENCIA DE COMPONENTE DE LA ZONA DE TRANSFORMACIÓN
G8	MUESTRA SATISFACTORIA	PRESENCIA DE COMPONENTE DE LA ZONA DE TRANSFORMACIÓN
CÓDIGO	**DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS**	
F1	FROTIS ATRÓFICO	ATROFIA
F9	NOTA: EL ÍNDICE DE MADURACIÓN NO CORRESPONDE A LA EDAD DE LA PACIENTE	
J1	REACCIÓN INFLAMATORIA INESPECÍFICA	CAMBIO CELULARES REACTIVOS ASOCIADOS A INFLAMACIÓN
J2	REACCIÓN INFLAMATORIA POR TRICHOMONAS	TRICHOMONA VAGINALIS
J3	REACCIÓN INFLAMATORIA SUGERENTE DE INFECCIÓN POR VIRUS HERPES SIMPLEX	CAMBIOS CELULARES CONSISTENTES CON VIRUS HERPES SIMPLEX
J5	REACCIÓN INFLAMATORIA POR CÁNDIDA	ORGANISMOS FÚNGICOS MORFOLÓGICAMENTE CONSISTENTES CON CÁNDIDA
J6	PRESENCIA DE ACTINOMYCES	BACTERIA MORFOLÓGICAMENTE CONSISTENTE CON ACTINOMYCES
K	ALTERACIONES DEGENERATIVAS POR EFECTO DE RADIACIÓN	CAMBIOS CELULARES REACTIVOS ASOCIADOS CON RADIACIÓN
N	PRESENCIA DE CÉLULAS ENDOMETRIALES NORMALES.	CÉLULAS EDOMETRIALES

CÕDIGO	DESCRIPCIÕN DE SUGERENCIAS	
O3	SE SUGIERE TRATAR CONDICIONES LOCALES Y REPETIR EN 6 MESES	
O5	SE SUGIERE TRATAR CONDICIONES LOCALES Y REPETIR EN 3 MESES	
S	SE SUGIERE CONTROLAR EN UN AÑO.	
T	CITAR A PATOLOGÍA CERVICAL PARA COMPLETAR ESTUDIO	
T1	SI HAY LESIÕN SOSPECHOSA SE SUGIERE REFERIR A UPC	
T2	CITAR A PATOLOGÍA CERVICAL POR SEGUNDO ATÍPICO	

Box 2. The 2001 Bethesda System (Abridged)

SPECIMEN ADEQUACY
- Satisfactory for evaluation (*note presence/absence of endocervical/transformation zone component*)
- Unsatisfactory for evaluation . . . (*specify reason*)
  - Specimen rejected/not processed (*specify reason*)
  - Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (*specify reason*)

GENERAL CATEGORIZATION (*Optional*)
- Negative for intraepithelial lesion or malignancy
- Epithelial cell abnormality
- Other

INTERPRETATION/RESULT
- **Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy**
  - Organisms
    - *Trichomonas vaginalis*
    - Fungal oganisms morphologically consistent with *Candida* species
    - Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis
    - Bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* species
    - Cellular changes consistent with herpes simplex virus
  - Other non-neoplastic findings (*Optional to report; list not comprehensive*)
    - Reactive cellular changes associated with
      - inflammation (includes typical repair)
      - radiation
      - intrauterine contraceptive device
    - Glandular cells status posthysterectomy
    - Atrophy
- **Epithelial Cell Abnormalities**
  - Squamous cell
    - Atypical squamous cells (ASC)
      - of undetermined significance (ASC-US)
      - cannot exclude HSIL (ASC-H)
    - Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
      - encompassing: human papillomavirus/mild dysplasia/cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1
    - High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
      - encompassing: moderate and severe dysplasia, carcinoma in situ; CIN 2 and CIN 3
    - Squamous cell carcinoma
  - Glandular cell
    - Atypical glandular cells (AGC) (*specify endocervical, endometrial, or not otherwise specified*)
    - Atypical glandular cells, favor neoplastic (*specify endocervical or not otherwise specified*)
    - Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
    - Adenocarcinoma
- **Other** (*List not comprehensive*)
  - Endometrial cells in a woman ≥40 years of age

AUTOMATED REVIEW AND ANCILLARY TESTING (*Include as appropriate*)

EDUCATIONAL NOTES AND SUGGESTIONS (*Optional*)

REFERENCIAS

1. Tipos histológicos de cáncer de cuello uterino | Eurocytology [Internet]. Eurocitology. [cited 2015 Aug 31]. Available from: http://www.eurocytology.eu/es/course/469

2. Kumar, MBBS, FRCPath, V. Cérvix: premalignant and malignant neoplasias». En Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (8th edición). ISBN 978-1-4160-3121-5. 8th edición. Sounders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease; 2009.

3. Berrington de González A, Green J, International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer J Int Cancer. 2007 Feb 15;120(4):885–91.

4. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet Lond Engl. 2002 Mar 30;359(9312):1085–92.

5. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Koetsawang S, et al. Dietary risk factors for invasive and in-situ cervical carcinomas in Bangkok, Thailand. Cancer Causes Control CCC. 2002 Oct;13(8):691–9.

6. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012 Jun;13(6):607–15.

7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health Organ Int Agency Res Cancer. 1995;64:1–378.

8. Wheeler CM. The natural history of cervical human papillomavirus infections and cervical cancer: gaps in knowledge and future horizons. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013 Jun;40(2):165–76.

9. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 2011 Mar 2;103(5):368–83.

10. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJF, Meijer CJLM, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2004 Dec;13(12):2271–6.

11. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst. 2010 Oct 6;102(19):1478–88.

12. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. J Natl Cancer Inst. 2010 Mar 3;102(5):315–24.

13. Hausen H zur. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res. 1976 Feb;36(2 pt 2):794.

14. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F88–99.

15. Division of STD Prevention. Prevention of Genital HPV Infection and Sequelae: Report of an External Consultants' Meeting [Internet]. CDC; 1999. Available from: his report is available by Internet via the CDC home page at: http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Reports_Publications/99HPVReport.htm

16. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 2006 Jun 22;354(25):2645–54.

17. Hausen H zur. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res. 1976 Feb;36(2 pt 2):794.

18. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Koetsawang S, et al. Dietary risk factors for invasive and in-situ cervical carcinomas in Bangkok, Thailand. Cancer Causes Control CCC. 2002 Oct;13(8):691–9.

19. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Natl Cancer Inst. 1995 Jun 7;87(11):796–802.

20. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a

retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1048–56.

21. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. Virology. 1991 Nov;185(1):251–7.

22. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet Lond Engl. 2009 Jul 25;374(9686):301–14.

23. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), WHO secretariat. Global safety of vaccines: strengthening systems for monitoring, management and the role of GACVS. Expert Rev Vaccines. 2009 Jun;8(6):705–16.

24. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007 May 10;356(19):1915–27.

25. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. BMC Infect Dis. 2011;11:13.

26. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA. 2009 Aug 19;302(7):750–7.

27. Petäjä T, Pedersen C, Poder A, Strauss G, Catteau G, Thomas F, et al. Long-term persistence of systemic and mucosal immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in preteen/adolescent girls and young women. Int J Cancer J Int Cancer. 2011 Nov 1;129(9):2147–57.

28. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med. 2007 Jun;40(6):564–71.

29. ACIP HPV Vaccine Recommendations | CDC [Internet]. [cited 2015 Jul 27]. Available from: http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html

30. Dobson S. A two -dose HPV vaccine schedule in girls:immunogenicity at 24 months. 2010.

31. WHO. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper,october 201. Suiza: WHO; 2014 oct p. 465–92. Report No.: 43. Suiza: World Health Organization; 2014 Oct p. 465–92. Report No.: Report N°43.

32. IARC Publications - PDFs online - IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 10 - Cervix Cancer Screening [Internet]. [cited 2015 Oct 6]. Available from: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/

33. Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, Le Riche JC, Matisic JP, Suen KC, et al. Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. Br Med J Clin Res Ed. 1988 Apr 2;296(6627):975–8.

34. Series y Gráficos de Mortalidad - DEIS [Internet]. [cited 2015 Jul 27]. Available from: http://www.deis.cl/?p=2543

35. Care CTF on PH. Recommendations on screening for cervical cancer. Can Med Assoc J. 2013 Jan 8;185(1):35–45.

36. Government of Canada SC. Statistics by subject: Health - Prevention and detection of disease - Detailed tables from CANSIM [Internet]. 2003 [cited 2015 Jul 27]. Available from: http://www5.statcan.gc.ca/subject-sujet/result-resultat?pid=2966&id=2969&lang=eng&type=ARRAY&sortType=1&pageNum=2

37. BC Cancer Agency. Cervical Cancer Screening Program 2011 Annual Report [Internet]. 2011. Available from: http://www.screeningbc.ca/NR/rdonlyres/21BBF070-6504-4A37-A1BB-45563BF387C7/61499/CCSP_2011AR_June8.pdf

38. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2013;2:35.

39. The Canadian Partnership Against Cancer. Cervical Cancer Screening in Canada Monitoring Program Performance 2006 –2008 [Internet]. 2011. Available from: http://www.cancerview.ca/idc/groups/public/documents/webcontent/cccic_cervical_cs_report.pdf

40. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [cited 2015 Jul 28]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92546/

41. Cervix cancer screening/IARC Working Group on the Evaluation of CancerPreventive, Cervix cancer screening/IARC Working Group on the Evaluation of CancerPreventiveStrategies. International Agnecy for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention [Internet]. International Agency for Research on Cancer, 2005; 2005. Available from: http://screening.iarc.fr/doc/HANDBOOK10.pdf

42. Clarke EA, Anderson TW. Does screening by “Pap” smears help prevent cervical cancer? A case-control study. Lancet Lond Engl. 1979 Jul 7;2(8132):1–4.

43. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, de Britton RC, Gaitan E, et al. Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. Int J Epidemiol. 1992 Dec;21(6):1050–6.

44. Berrino F, Gatta G, d’Alto M, Crosignani P, Riboli E. Efficacy of screening in preventing invasive cervical cancer: a case-control study in Milan, Italy. IARC Sci Publ. 1986;(76):111–23.

45. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. N Engl J Med. 2003 Oct 16;349(16):1501–9.

46. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A-B, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013 Dec 31;31 Suppl 7:H1–31.

47. Franco EL, Tsu V, Herrero R, Lazcano-Ponce E, Hildesheim A, Muñoz N, et al. Integration of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. Vaccine. 2008 Aug 19;26 Suppl 11:L88–95.

48. Ferreccio C, Barriga MI, Lagos M, Ibáñez C, Poggi H, González F, et al. Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. Int J Cancer J Int Cancer. 2013 Feb 15;132(4):916–23.

49. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, Kühne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. Int J Cancer J Int Cancer. 2000 Nov 20;89(6):529–34.

50. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer. 2001 Jun 15;84(12):1616–23.

51. Bulkmans NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. Lancet Lond Engl. 2007 Nov 24;370(9601):1764–72.

52. Angélica Melo, Sonia Montenegro. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX Región-Chile. Rev Méd Chile. 2003;131:1382–90.

53. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med. 2007 Oct 18;357(16):1589–97.

54. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010 Mar;11(3):249–57.

55. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 20;97(14):1072–9.

56. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst. 2010 Oct 6;102(19):1478–88.

57. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. Arch Intern Med. 2008 Sep 22;168(17):1881–9.

58. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A-B, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013 Dec 31;31 Suppl 7:H1–31.

59. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. BMJ. 2012;345:e7789.

60. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K-U, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ. 2008;337:a1754.

61. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. Lancet Oncol. 2011 Jul;12(7):663–72.

62. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. BMJ. 2010;340:c1804.

63. Alison Budd, Ms Chun Chen, Ms Christine Sturrock. Cervical screening in Australia 2008–2009. Australia: The Australian Institute of Health and Welfare; 2011. Report No.: 61.

64. Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2005 Sep;14(9):2191–9.

65. Saraiya M, Berkowitz Z, Yabroff KR, Wideroff L, Kobrin S, Benard V. Cervical cancer screening with both human papillomavirus and Papanicolaou testing vs Papanicolaou testing alone: what screening intervals are physicians recommending? Arch Intern Med. 2010 Jun 14;170(11):977–85.

66. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol. 2012 Apr;137(4):516–42.

67. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002 Apr 24;287(16):2114–9.

68. Crum CP, Genest DR, Krane JF, Hogan C, Sun D, Bellerose B, et al. Subclassifying atypical squamous cells in Thin-Prep cervical cytology correlates with detection of high-risk human papillomavirus DNA. Am J Clin Pathol. 1999 Sep;112(3):384–90.

69. Kobelin MH, Kobelin CG, Burke L, Lavin P, Niloff JM, Kim YB. Incidence and predictors of cervical dysplasia in patients with minimally abnormal Papanicolaou smears. Obstet Gynecol. 1998 Sep;92(3):356–9.

70. Malik SN, Wilkinson EJ, Drew PA, Bennett BB, Hardt NS. Do qualifiers of ASCUS distinguish between low- and high-risk patients? Acta Cytol. 1999 Jun;43(3):376–80.

71. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M, ASCUS LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. Am J Clin Pathol. 2001 Sep;116(3):386–94.

72. Slawson DC, Bennett JH, Simon LJ, Herman JM. Should all women with cervical atypia be referred for colposcopy: a HARNET study. Harrisburgh Area Research Network. J Fam Pract. 1994 Apr;38(4):387–92.

73. Solomon D, Schiffman M, Tarone R, ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2001 Feb 21;93(4):293–9.

74. Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. Arch Pathol Lab Med. 2000 May;124(5):665–71.

75. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. Am J Obstet Gynecol. 1999 Sep;181(3):560–6.

76. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, 2001 ASCCP-sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. J Low Genit Tract Dis. 2002 Apr;6(2):127–43.

77. ASCCP. Recomendaciones actualizadas para el manejo de las anormalidades detectadas durante cribaje del carcinoma de cedrvix y sus presursores. 2012.

78. L. Stewart Massad, MD, Mark H. Einstein,, Warner K. Huh. 2012 Updated Consensus Guidelines for the management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. Journal of Lower Genital Tract Disease,. 2013;17(5):2–27.

79. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Cuzick J, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. Am J Obstet Gynecol. 2013 Mar;208(3):184.e1–184.e11.

80. Benoy IH, Vanden Broeck D, Ruymbeke MJ, Sahebali S, Arbyn M, Bogers JJ, et al. Prior knowledge of HPV status improves detection of CIN2+ by cytology screening. Am J Obstet Gynecol. 2011 Dec;205(6):569.e1–7.

81. Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F, Schiboni ML, Ghiringhello B, Dalla Palma P, et al. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2015 Feb;107(2).

82. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a

retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1048–56.

83. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer J Int Cancer. 2011 Feb 15;128(4):927–35.

84. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 20;97(14):1072–9.

85. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst. 2010 Oct 6;102(19):1478–88.

86. Bulk S, Bulkmans NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJP, Verheijen RHM, et al. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. Int J Cancer J Int Cancer. 2007 Jul 15;121(2):361–7.

87. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2003 Jul 7;89(1):101–5.

88. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer J Int Cancer. 2007 Aug 1;121(3):621–32.

89. ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jun;188(6):1393–400.

90. Wright TC, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. Am J Clin Pathol. 2011 Oct;136(4):578–86.

91. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. J Natl Cancer Inst. 2008 Apr 2;100(7):513–7.

92. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst. 2010 Oct 6;102(19):1478–88.

93. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 20;97(14):1072–9.

94. Chen H-C, Schiffman M, Lin C-Y, Pan M-H, You S-L, Chuang L-C, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 2011 Sep 21;103(18):1387–96.

95. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1048–56.

96. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WGV, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. J Natl Cancer Inst. 2009 Apr 1;101(7):475–87.

97. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518–27.

98. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer J Int Cancer. 2011 Feb 15;128(4):927–35.

99. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol. 2013 Apr;121(4):829–46.

100. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of cervical cancer A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008.

101. Slawson DC, Bennett JH, Simon LJ, Herman JM. Should all women with cervical atypia be referred for colposcopy: a HARNET study. Harrisburgh Area Research Network. J Fam Pract. 1994 Apr;38(4):387–92.

102. McLachlin CM, Mai V, Murphy J, Fung-Kee-Fung M, Chambers A, Oliver TK, et al. Ontario cervical cancer screening clinical practice guidelines. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC. 2007 Apr;29(4):344–53.

103. Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 1985 Nov 15;153(6):611–8.

104. Slawson DC, Bennett JH, Simon LJ, Herman JM. Should all women with cervical atypia be referred for colposcopy: a HARNET study. Harrisburgh Area Research Network. J Fam Pract. 1994 Apr;38(4):387–92.

105. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol. 2008 Dec;112(6):1419–44.

106. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, 2001 ASCCP-sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. J Low Genit Tract Dis. 2002 Apr;6(2):127–43.

107. Luesley DM, Cullimore J, Redman CW, Lawton FG, Emens JM, Rollason TP, et al. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with abnormal cervical smears. BMJ. 1990 Jun 30;300(6741):1690–3.

108. McLachlin CM, Mai V, Murphy J, Fung-Kee-Fung M, Chambers A, Oliver TK, et al. Ontario cervical cancer screening clinical practice guidelines. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC. 2007 Apr;29(4):344–53.

109. Stoler MH, Schiffman M, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. JAMA. 2001 Mar 21;285(11):1500–5.

110. Petry KU. Management options for cervical intraepithelial neoplasia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011 Oct;25(5):641–51.

111. Moscicki A-B, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. J Low Genit Tract Dis. 2010 Jan;14(1):73–80.

112. Moscicki A-B, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. Obstet Gynecol. 2010 Dec;116(6):1373–80.

113. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2007 Aug;197(2):141.e1–6.

114. ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jun;188(6):1383–92.

115. ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jun;188(6):1393–400.

116. Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soulé-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 2010 Nov;36(11):1073–9.

117. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S28–35.

118. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol. 2007 Oct;197(4):346–55.

119. ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jun;188(6):1393–400.

120. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. J Natl Cancer Inst. 2009 May 20;101(10):721–8.

121. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. Lancet Lond Engl. 1997 Apr 5;349(9057):978–80.

122. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstet Gynecol. 1998 Nov;92(5):737–44.

123. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after

treatment for CIN: a systematic review of the literature. Cancer Treat Rev. 2004 Apr;30(2):205–11.

124. Chan BKS, Melnikow J, Slee CA, Arellanes R, Sawaya GF. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2009 Apr;200(4):422.e1–9.

125. Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2008 Jul;115(8):1001–7.

126. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. Am J Obstet Gynecol. 2009 Feb;200(2):182.e1–5.

127. Bryson P, Stulberg R, Shepherd L, McLelland K, Jeffrey J. Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS? Gynecol Oncol. 2004 May;93(2):465–8.

128. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S28–35.

129. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):186–92.

130. Nyirjesy I. Re: Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst. 1999 Aug 18;91(16):1420–1.

131. Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soulé-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 2010 Nov;36(11):1073–9.

132. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. J Low Genit Tract Dis. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S78–84.

133. L. Stewart Massad, Mark H. Einstein, Warner K. Huh,. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. Journal of Lower Genital Tract Disease. 2013;Volume 17, Number 5, 2013, S1YS27(17):S1YS27.

134. Final Update Summary: Cervical Cancer: Screening - US Preventive Services Task Force [Internet]. [cited 2015 Jul 30]. Available from: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/cervical-cancer-screening

135. Ob-Gyns Recommend Women Wait 3 to 5 Years Between Pap Tests - ACOG [Internet]. [cited 2015 Jul 30]. Available from: http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2012/Ob-Gyns-Recommend-Women-Wait-3-to-5-Years-Between-Pap-Tests

136. Nyirjesy I. Re: Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst. 1999 Aug 18;91(16):1420–1.

137. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007 Nov;8(11):985–93.

138. Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Clínica Cáncer cervicouterino [Internet]. 2010. Available from: http://web.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e9d2ede04001011f010ff2.pdf

139. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. Obstet Gynecol. 2012 Nov;120(5):1117–23.

140. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol. 2007 Oct;197(4):340–5.

141. Ministerio de Salud Chile. Guía clinica Cáncer Cervico Uterino [Internet]. Chile: Ministerio de Salud - Chile; 2010. Available from: http://web.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e9d2ede04001011f010ff2.pdf

142. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Jul 30;32(5):1275–88.

143. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103–4.

144. American Joint Committee on Cancer. Cervix Uteri Cancer Staging. 7° Edition [Internet]. American Cancer Society; 2009 [cited 2015 Jul 30]. Available from: https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/CervixMedium.pdf

145. Kim SH, Choi BI, Han JK, Kim HD, Lee HP, Kang SB, et al. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients. J Comput Assist Tomogr. 1993 Aug;17(4):633–40.

146. Siegel CL, Andreotti RF, Cardenes HR, Brown DL, Gaffney DK, Horowitz NS, et al. ACR Appropriateness Criteria® pretreatment planning of invasive cancer of the cervix. J Am Coll Radiol JACR. 2012 Jun;9(6):395–402.

147. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. Obstet Gynecol. 1995 Jul;86(1):43–50.

148. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Dec 20;23(36):9329–37.

149. Bellomi M, Bonomo G, Landoni F, Villa G, Leon ME, Bocciolone L, et al. Accuracy of computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of lymph node involvement in cervix carcinoma. Eur Radiol. 2005 Dec;15(12):2469–74.

150. Pannu HK, Fishman EK. Evaluation of cervical cancer by computed tomography: current status. Cancer. 2003 Nov 1;98(9 Suppl):2039–43.

151. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103–4.

152. AJCC. Cervix Uteri Cancer Staging [Internet]. American Cance Society; 2009. Available from: http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/CervixMedium.pdf

153. Narayan K, McKenzie A, Fisher R, Susil B, Jobling T, Bernshaw D. Estimation of tumor volume in cervical cancer by magnetic resonance imaging. Am J Clin Oncol. 2003 Oct;26(5):e163–8.

154. Ma DJ, Zhu J-M, Grigsby PW. Tumor volume discrepancies between FDG-PET and MRI for cervical cancer. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2011 Jan;98(1):139–42.

155. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jan 1;76(1):104–9.

156. Herrera F, Prior JO. The role of PET/CT in cervical cancer. Front Oncol. 2013;3:1–10.

157. NCCN. Cervical cancer [Internet]. National Comprehnesive cancer Network; 2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

158. Hausen H zur. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res. 1976 Feb;36(2 pt 2):794.

159. Pannu HK, Fishman EK. Evaluation of cervical cancer by computed tomography: current status. Cancer. 2003 Nov 1;98(9 Suppl):2039–43.

160. Amendola MA, Hricak H, Mitchell DG, Snyder B, Chi DS, Long HJ, et al. Utilization of diagnostic studies in the pretreatment evaluation of invasive cervical cancer in the United States: results of intergroup protocol ACRIN 6651/GOG 183. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7454–9.

161. Ma DJ, Zhu J-M, Grigsby PW. Tumor volume discrepancies between FDG-PET and MRI for cervical cancer. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2011 Jan;98(1):139–42.

162. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2006 Jan;78(1):67–77.

163. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jan 1;76(1):104–9.

164. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1048–56.

165. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. Lancet Oncol. 2012 May;13(5):e212–20.

166. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol. 2008 Mar;9(3):297–303.

167. Wright JD, NathavithArana R, Nathavithrana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. Obstet Gynecol. 2010 Mar;115(3):585–90.

168. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskevaidis E. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. Gynecol Oncol. 2004 May;93(2):469–73.

169. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2014 Cervical Cancer [Internet]. USA; 2014. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

170. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, Reed N, Morice P, Rodolakis A, et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2012 May;22(4):659–66.

171. Amendola MA, Hricak H, Mitchell DG, Snyder B, Chi DS, Long HJ, et al. Utilization of diagnostic studies in the pretreatment evaluation of invasive cervical cancer in the United States: results of intergroup protocol ACRIN 6651/GOG 183. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7454–9.

172. Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers LL, Ansink AC. Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD006248.

173. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. Lancet. 1997 Apr 5;349(9057):978–80.

174. Mitchell J, McCauley E, Burke PM, Moss SJ. Phenomenology of depression in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1988 Jan;27(1):12–20.

175. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. Cancer Treat Rev. 2004 Apr;30(2):205–11.

176. Chan BKS, Melnikow J, Slee CA, Arellanes R, Sawaya GF. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2009 Apr;200(4):422.e1–9.

177. Plante M, Renaud M-C, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. Gynecol Oncol. 2005 Jul;98(1):3–10.

178. Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. Am J Obstet Gynecol. 2003 Nov;189(5):1378–82.

179. Raju SK, Papadopoulos AJ, Montalto SA, Coutts M, Culora G, Kodampur M, et al. Fertility-sparing surgery for early cervical cancer-approach to less radical surgery. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2012 Feb;22(2):311–7.

180. Maneo A, Sideri M, Scambia G, Boveri S, Dell'anna T, Villa M, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. Gynecol Oncol. 2011 Dec;123(3):557–60.

181. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii27–32.

182. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 May 1;41(2):307–17.

183. Monk BJ, Tewari KS, Koh W-J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007 Jul 10;25(20):2952–65.

184. Gaffney DK, Erickson-Wittmann BA, Jhingran A, Mayr NA, Puthawala AA, Moore D, et al. ACR Appropriateness Criteria® on Advanced Cervical Cancer Expert Panel on Radiation Oncology-Gynecology. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 1;81(3):609–14.

185. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2002 Feb 15;20(4):966–72.

186. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD008285.

187. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and

adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med. 1999 Apr 15;340(15):1154–61.

188. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer J Int Cancer. 2011 Feb 15;128(4):927–35.

189. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol. 2007 Oct;197(4):346–55.

190. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. Lancet Lond Engl. 1997 Apr 5;349(9057):978–80.

191. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstet Gynecol. 1998 Nov;92(5):737–44.

192. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007 Nov;8(11):985–93.

193. Howlett RI, Marrett LD, Innes MK, Rosen BP, McLachlin CM. Decreasing incidence of cervical adenocarcinoma in Ontario: is this related to improved endocervical Pap test sampling? Int J Cancer J Int Cancer. 2007 Jan 15;120(2):362–7.

194. Etherington IJ, Luesley DM. Adenocarcinoma in situ of the cervix-controversies in diagnosis and treatment. J Low Genit Tract Dis. 2001 Apr;5(2):94–8.

195. Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, Chafe WE, Gallup DG, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. Am J Obstet Gynecol. 2007 Nov;197(5):503.e1–6.

196. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. J Low Genit Tract Dis. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S78–84.

197. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1385–94.

198. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1048–56.

199. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518–27.

200. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst. 2004 Feb 18;96(4):280–93.

201. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):186–92.

202. Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP, Byrne P, Buckley CH, Anderson M, et al. A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN)--a preliminary report. Br J Obstet Gynaecol. 1992 Apr;99(4):314–8.

203. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. Am J Obstet Gynecol. 2009 Feb;200(2):182.e1–5.

204. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):186–92.

205. Angioli R, Plotti F, Luvero D, Aloisi A, Guzzo F, Capriglione S, et al. Feasibility and safety of carboplatin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a pilot study. Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med. 2014 Mar;35(3):2741–6.

206. Nakano T, Kato S, Ohno T, Tsujii H, Sato S, Fukuhisa K, et al. Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Cancer. 2005 Jan 1;103(1):92–101.

207. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1999 May;17(5):1339–48.

208. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. Cancer. 2007 Apr 15;109(8):1462–70.

209. Tao X, Hu W, Ramirez PT, Kavanagh JJ. Chemotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S67–71.

210. Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G, Pectasides E. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. Cancer Treat Rev. 2008 Nov;34(7):603–13.

211. 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4649–55.

212. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. Gynecol Oncol. 2007 May;105(2):299–303.

213. Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, Shibata T, Katsumata N, Konishi I, et al. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). Jpn J Clin Oncol. 2010 Jan;40(1):90–3.

214. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. In USA; Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2004/results_merged/sect_04_breast.pdf

215. National C ancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2003 - Previous Version - SEER Cancer Statistics [Internet]. Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2003/results_merged/sect_04_breast.pdf

216. Eifel PJ, Berek JS JS. Treatment of locally recurrent carcinoma of the cervix. 7th ed: Lippincott Williams & Williams.; 2005. 1317-1318 p.

217. Hacker NF. Recurrent cervical cancer. 3rd ed. 2000. 392-39 p.

218. Hong J-H, Tsai C-S, Lai C-H, Chang T-C, Wang C-C, Chou H-H, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Sep 1;60(1):249–57.

219. Fulcher AS, O'Sullivan SG, Segreti EM, Kavanagh BD. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 1999 Oct;19 Spec No:S103–16; quiz S264–5.

220. Thomas GM, Dembo AJ, Black B, Bean HA, Beale FA, Pringle JR, et al. Concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after radical surgery. Gynecol Oncol. 1987 Jul;27(3):254–63.

221. Alberts DS, Kronmal R, Baker LH, Stock-Novack DL, Surwit EA, Boutselis JG, et al. Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1987 Nov;5(11):1791–5.

222. van der Veldt AAM, Buist MR, van Baal MW, Comans EF, Hoekstra OS, Molthoff CFM. Clarifying the diagnosis of clinically suspected recurrence of cervical cancer: impact of 18F-FDG PET. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2008 Dec;49(12):1936–43.

223. Perez and Brady's. Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia.: J.B. Lippincott; 1544p p.

224. Stehman FB. Principles and practice of Gynecological Oncology. USA: 2000. 884-885 p. 3 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 884 - 885p p.

225. Haasbeek CJA, Uitterhoeve ALJ, van der Velden J, González DG, Stalpers LJA. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2008 Nov;89(2):197–204.

226. Spanos W, Guse C, Perez C, Grigsby P, Doggett RL, Poulter C. Phase II study of multiple daily fractionations in the palliation of advanced pelvic malignancies: preliminary report of RTOG 8502. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989 Sep;17(3):659–61.

227. van Lonkhuijzen L, Thomas G. Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2011 Mar;98(3):287–91.

228. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD006469.

229. 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 Feb 20;370(8):734–43.

230. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. BMC Infect Dis. 2011;11:13.

231. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA J Am Med Assoc. 2009 Aug 19;302(7):750–7.

232. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol. 2008 Sep;122(3):574–80.

233. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann Emerg Med. 2006 Apr;47(4):373–80.

234. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, Li JTC, Campbell RL. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. Int J Emerg Med. 2009 Apr;2(1):3–5.

235. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. The Oncologist. 2007 May;12(5):601–9.

236. Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2003 Dec 15;21(24):4611–4.

237. Parkin DE, Davis JA, Symonds RP. Long-term bladder symptomatology following radiotherapy for cervical carcinoma. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 1987 Jul;9(3):195–9.

238. Denton AS, Clarke NW, Maher EJ. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD001773.

239. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, Li JTC, Campbell RL. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. Int J Emerg Med. 2009 Apr;2(1):3–5.

240. Gul YA, Prasannan S, Jabar FM, Shaker ARH, Moissinac K. Pharmacotherapy for chronic hemorrhagic radiation proctitis. World J Surg. 2002 Dec;26(12):1499–502.

241. Manojlovic N, Babic D. Radiation-induced rectal ulcer--prognostic factors and medical treatment. Hepatogastroenterology. 2004 Apr;51(56):447–50.

242. Cochrane Database of Systematic Reviews. Protocolos de seguimiento para pacientes con cáncer de cuello uterino después del tratamiento primario. 2013.

243. Cáncer de cuello uterino: Tratamiento (PDQ®) : Tratamiento - información para profesionales de salud [NCI] | UW Health | Madison, WI [Internet]. [cited 2015 Sep 1]. Available from: http://www.uwhealth.org/spanishhealth/topic/nci/c%C3%A1ncer-de-cuello-uterino-tratamiento-pdq-tratamiento-informaci%C3%B3n-para-profesionales-de-salud-nci/ncicdr0000062759.html

244. Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Nov;103(11):1156–8.

245. Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002 Apr;81(4):351–5.

246. Morice P, Deyrolle C, Rey A, Atallah D, Pautier P, Camatte S, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2004 Feb;15(2):218–23.

247. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. Gynecol Oncol. 2000 Aug;78(2):187–93.

248. Zanagnolo V, Minig LA, Gadducci A, Maggino T, Sartori E, Zola P, et al. Surveillance procedures for patients for cervical carcinoma: a review of the literature. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2009 Apr;19(3):306–13.

249. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol. 2003 Jul;90(1):186–90.

250. 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 Jan;112(1):104–9.

251. Zola P, Fuso L, Mazzola S, Piovano E, Perotto S, Gadducci A, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. Gynecol Oncol. 2007 Oct;107(1 Suppl 1):S150–4.

252. Husain A, Akhurst T, Larson S, Alektiar K, Barakat RR, Chi DS. A prospective study of the accuracy of 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration. Gynecol Oncol. 2007 Jul;106(1):177–80.

253. Lim KCK, Howells REJ, Evans AS. The role of clinical follow up in early stage cervical cancer in South Wales. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2004 Dec;111(12):1444–8.