ONCO guía

Cáncer Cervicouterino

Gonzalo Montalvo Esquivel, Jaime Alberto Coronel Martínez, Adriana Alvarado Zermeño, David F. Cantú de León, Daniel Flores Alatriste, Andrea Ortega Rojo, Aarón González Enciso, David Isla Ortíz, David E. Muñoz González, Juan U. Robles Flores, Gilberto Solorza Luna, Aida Mota García, Dolores Gallardo Rincón, Flavia Morales Vázquez, M. Lucely Cetina Pérez y Ángel Herrera Gómez

Correspondencia:

David F. Cantú de León

Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando #22. Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080. México D.F.

e-Mail: dcantude@yahoo.com

Introducción

El cáncer de cérvix continúa siendo un problema de salud pública en todo el mundo, representa el 9% de las neoplasias malignas en mujeres a nivel mundial (529,800 casos) y 8% (275, 100) de las muertes por cáncer en mujeres (1,2). En México, el registro histopatológico de neoplasias malignas del año 2003 mostró una incidencia de 24,094 casos de cáncer cervicouterino (CACU) invasor y 14,867 casos de carcinoma in situ (3).

Contrario a lo que sucede en Estados Unidos de América y Europa, donde hasta el 75% de las ocasiones se diagnostica en Estadios Clínicos Tempranos (EC), en nuestro país las etapas localmente avanzadas (IIB-IVa) son las que tienen mayor prevalencia, tal como ocurre en otros países emergentes (1,4) lo anterior refleja que el programa de detección oportuna con citología cervicovaginal no es lo suficientemente adecuado (5, 6)

Diagnóstico, Estadificación y Estudios de Extensión

El diagnóstico de esta neoplasia se realiza con estudio histopatológico mediante una biopsia dirigida, ya sea mediante colposcopia en caso de no observarse una lesión o mediante toma directa si existe tumor visible (1).

La estadificación continúa siendo clínica utilizando la última modificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en el año 2009 (7) como se muestra en el *Cuadro 1*.

Los estudios de extensión a realizar en cada caso, dependerá de la etapa clínica obtenida en el examen inicial, como se muestra a continuación en el *Cuadro 2* (1).

Tratamiento

El tratamiento será normado de acuerdo al EC, en las etapas tempranas el tratamiento ideal es el quirúrgico. Para aquellas pacientes en EC IA1 los tratamientos varían desde la conización cervical hasta la histerectomía tipo I, como resultado se obtiene una curación del 99 al 100% (1). En el caso de las pacientes con EC IA2 a IB1, a quienes se les realiza histerectomía radical

Cuadro 1 ▪
Estadificación según FIGO

Etapa	Descripción
I	Tumor confinado al cuello uterino.
IA	Tumor con invasión diagnosticado por Patología con una profundidad máx. de 5 mm medida desde la capa basal y una extensión horizontal menor o igual a 7 mm
IA1	Invasión estromal menor o igual a 3 mm y extensión horizontal menor o igual a 7 mm.
IA2	Invasión estromal mayor de 3 mm pero menor 5 mm, y extensión horizontal menor o igual a 7 mm.
IB	Tumor clínicamente visible confinado al cérvix o etapas pre-clínicas mayores al estadio IA.
IB1	Lesión clínicamente visible menor o igual a 4cm en su dimensión mayor.
IB2	Lesión clínicamente visible mayor de 4 cm en su dimensión mayor.
II	Tumor que se extiende mas allá del cuello uterino sin llegar a la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.
IIA	Tumor que invade fondos de saco vaginal sin invasión parametrial.
IIA1	Tumor menor de 4 cm.
IIA2	Tumor mayor de 4 cm.
IIB	Tumor con invasión parametrial, sin llegar a la pared pélvica.
III	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o involucra el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis, riñón excluido o disfunción renal.
IIIA	El tumor involucra el tercio inferior de la vagina y no se extiende a la pared pélvica.
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis, riñón excluido o disfunción renal.
IV	El tumor se extiende fuera de la pelvis o presente involucro comprobado por biopsia de la mucosa vesical o rectal. El edema buloso no se considera enfermedad metastásica.
IVA	El tumor invade a la mucosa de la vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera.
IVB	Metástasis a distancia.

tipo III, el porcentaje de curación llega a ser de 85% a 90%. Las recurrencias en estas pacientes es del 10% a 25%, las cuales se presentan hasta en el 64% en los primeros 2 años (6,8-14), y los sitios de presentación de recurrencias son: en la pelvis (60%), en la pelvis y a distancia (20%) y solamente a distancia (20%) (9,13).

Existen otras opciones de manejo para estas etapas, por ejemplo, la traquelectomía radical que se reserva para pacientes con deseos de conservar su capacidad reproductiva, con tumores centrales, menores a 2 cm con histología epidermoide y sin permeación vascular linfática (PVL) (1, 15).

Cuadro 2 ▪
Estudios de Extensión según Etapa Clínica

Etapa IA a Etapa IB1
Estudios Básicos*
Específicos:
· Cono cervical en caso de biopsia de micro invasor o discrepancia citológica/histológica.
NOTA. *En caso de que alguno de los estudios de extensión demostrara sospecha de patología adicional podrán solicitarse estudios de imagen complementarios* ***debidamente justificados*** *como; Tomografía Computarizada, Resonancia Magnética, o algun estudio de medicina nuclear.*

Etapa IB2 a Etapa IIB
Estudios Básicos*
Estudios Específicos:
· Tomografía abdomino pélvica.
· Examen bajo anestesia (opcional).
· Considerar cistoscopía y rectoscopía con toma de biopsia en caso de sospecha de infiltración a tabique vesicovaginal o rectovaginal.
NOTA. *En caso de que alguno de los estudios de extensión demostrara sospecha de patología adicional podrán solicitarse estudios de imagen complementarios debidamente justificados como: Resonancia Magnética, Tomografía por Emisión de Positrones o algún estudio de medicina nuclear.*

Etapa III a Etapa IV
Estudios Básicos*
Estudios Específicos:
· Tomografía abdomino pélvica.
· Examen bajo anestesia (opcional).
· Ante la presencia de ganglios inguinales o supraclaviculares sospechosos, confirmar con BAAF ya sea Directa o guiada por ultrasonido.
· Considerar cistoscopía y rectoscopía con toma de biopsia en caso de sospecha de infiltración a tabique vesicovaginal o rectovaginal.
NOTA. *En caso de que alguno de los estudios de extensión demostrara sospecha de patología adicional podrán solicitarse estudios de imagen complementarios* ***debidamente justificados*** *como: Resonancia Magnética, Tomografía por Emisión de Positrones o algún estudio de medicina nuclear.*

**Estudios Básicos*
a) Historia Clínica y Examen físico y/o colposcopia.
b) Biometría Hemática, Química Sanguínea (glucosa, creatinina, ácido úrico, urea, triglicéridos, colesterol, perfil de lípidos, albumina, bilirrubina y transaminasas, sodio, potasio y cloro), TP, TTP, EGO.
c) Revisión de laminillas y/o bloques de parafina y/o biopsia de la lesión cervical.
d) Radiografía de tórax PA y lateral.

El tratamiento con radioterapia en etapas tempranas tiene el mismo porcentaje de curación que la cirugía, pero con mayor morbilidad tanto a nivel vesical como intestinal. Las dosis empleadas son de 75-85Gy a punto A (dependiendo del estadio), ya sea sólo con braquiterapia o combinación de radioterapia externa más braquiterapia, siendo la pérdida de la función ovárica el efecto secundario mas importante en aquellas pacientes premenopáusicas, por lo que la trasposición quirúrgica de los ovarios es una alternativa para las pacientes que recibirán esta modalidad de tratamiento (1, 8).

La histerectomía tipo III se considera el tratamiento de elección hasta el EC IIA1; en el Instituto Nacional de Cancerología de México este procedimiento se reserva para las etapas IA2 a IB1. Es de importancia mencionar que su uso ha sido reportado aún en etapas más avanzadas tales como la IIB e inclusive la IIIB en algunos centros, sobretodo precedida de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (11, 16, 17).

Aunque el avance tecnológico ha hecho que la morbilidad de la histerectomía radical tipo III disminuya, en algunos países ya es una práctica cotidiana el realizar la histerectomía tipo II con los mismos resultados que la tipo III sin impactar en el porcentaje de curación, por tanto debe de considerarse como una opción viable para el manejo de estas pacientes (18,19), en el *Cuadro 3* se muestran los diferentes tipos de histerectomías (20).

Cuadro 3 ▪
Clasificación de Histerectomías y sus Indicaciones

Clase	Descripción	Indicación
I	Histerectomía extrafascial; se incide el ligamento pubocervical, permitiendo el desplazamiento lateral del uréter.	NIC, invasión incipiente del estroma (IA1).
II	Extirpación de la mitad medial de los ligamentos cardinales y uterosacros; extirpación del tercio superior de la vagina.	Microcarcinoma post-radioterapia. Carcinoma micro-invasor (IA2).
III	Extirpación de la totalidad de los ligamentos cardinales y uterosacros; extirpación del tercio superior de la vagina.	Carcinomas en estadio Ib y IIa1.
IV	Extirpación de la totalidad de los tejidos periureterales, arteria vesical superior y tres cuartas partes de la vagina.	Recurrencias de localización anterior y central en las que resulta posible conservar la vejiga.
V	Extirpación de porciones del uréter distal y la vejiga .	Cáncer recurrente central que afecta a alguna porción del uréter distal o la vejiga.

NIC, neoplasia intraepitelial cervical de Alto Grado.

Debido a que en el 10 a 15% de pacientes tratadas inicialmente con histerectomía tipo III ésta no es suficiente, se ha utilizado la radioterapia adyuvante para aquellas con factores de riesgo para recurrencia, sugiriéndose la división en 3 grupos de riesgo en pacientes sometidas a tratamiento inicial con histerectomía radical tal como sigue (10):

Bajo Riesgo: Corresponde a las pacientes con tumores menores a 4cm, con ganglios negativos, sin PVL y con afección máxima de un tercio del estroma del cérvix; en estas pacientes la recurrencia se presenta en el 2.2% y todas son en la pelvis.

Riesgo Intermedio: Son aquellas con PVL, invasión hasta el tercio externo del cérvix; también se incluyen los tumores mayores de 4 cm, invasión de uno o dos tercios del cérvix, con o sin PVL; en estas pacientes la recurrencia se presenta en la pelvis en 13.5% y a distancia en 1.3%.

Alto Riesgo: Corresponde a aquellas pacientes con ganglios positivos y/o márgenes quirúrgicos positivos y/o afección parametrial; en éstas pacientes la recurrencia se presenta en la pelvis en el 25.9% y a distancia en el 48.3%.

La radioterapia postoperatoria se reserva para aquellas pacientes en riesgo intermedio o alto. Los factores de riesgo que se consideran para recibir tratamiento adyuvante sólo con radioterapia (45-50Gy a pelvis total más braquiterapia 30-35Gy en baja tasa de dosis o su equivalencia biológica en alta tasa de dosis) son tamaño del tumor >4cm, permeación vascular linfática positiva y >1/3 de invasión estromal. En caso de existir ganglios positivos, bordes quirúrgicos positivos o invasión a parametrios, se recomienda tratamiento adyuvante con radioterapia (45-450Gy a pelvis total) y quimioterapia concomitantes más braquiterapia (30-35Gy o su equivalente en alta tasa de dosis) (11, 21,22).

El tratamiento establecido para las etapas localmente avanzadas (Ib2 - IIa2 – IVa) es la quimio-radioterapia concomitante, siendo el cisplatino el agente radiosensiblizador mas utilizado, propuesto en 1999 por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI) basado en cinco estudios aleatorizados. Estos estudios presentaban problemas metodológicos especialmente al mezclar diferentes estadios clínicos de la enfermedad, sin embargo, todos mostraron que el tratamiento concomitante de cisplatino y radioterapia presentaba mejores resultados tanto en control de la enfermedad con una reducción del riesgo de recurrencia entre el 30 y 50% en comparación con radioterapia únicamente, así como una mejoría en supervivencia global de al menos 6% (23, 24, 25).

El régimen mas comúnmente utilizado es el de cisplatino semanal a una dosis de 40mg/m^2. Con el tratamiento concomitante de radiación y quimioterapia basada en cisplatino, la supervivencia a 5 años se encuentra entre el 60 y 70% para los estadios IIB a IVA y entre 70 y 76% para los estadios más tempranos IB2 y IIA (26, 27).

Existen otros agentes radio-sensibilizadores, tales como: el vinorelvina, que se recomienda para pacientes frágiles y geriátricos, el gemicitabine que se recomienda mayormente en pacientes con daño renal pero en buenas condiciones ya que en geriátricos y/o frágiles produce toxicidad inaceptable especialmente en mucosas y dermatológica. (27)

El beneficio brindado por el tratamiento combinado se ha confirmado en varios meta-análisis. Green y cols reportaron un meta-análisis de radioquimioterapia concomitante que incluyó 4580 pacientes en etapa IB a IVA, siendo el agente más comúnmente utilizado cisplatino. El beneficio absoluto en sobrevida libre de progresión y sobrevida global fue de 16% y 12%, respectivamente. También se observó beneficio significativo en control local (p<0,0001) y recurrencia a distancia (p=0,0001) (28). En otro meta-análisis, Lukka y cols (29) reportaron un efecto significativamente estadístico a favor de quimio radioterapia comparado con el control (RR 0,74) traduciéndose en una reducción absoluta del riesgo de muerte de 11%. En relación a la toxicidad de la quimio-radioterapia, Kirwan y cols (30) realizaron una revisión sistemática de

toxicidad aguda y crónica. La combinación aumentó la toxicidad aguda hematológica y gastrointestinal, siendo en la mayoría de los casos transitoria, pero no observaron diferencias estadísticas de toxicidad tardía entre los grupos de tratamiento.

En el último meta-análisis al respecto se observó un incremento absoluto del 6% en la supervivencia a 5 años [HR=0.81, p<0.001). Interesantemente se observó un beneficio mayor en los dos ensayos que adicionaron un par de ciclos de quimioterapia adyuvante (31).

En el Instituto Nacional de Cancerología el estándar de tratamiento con radioterapia externa para cáncer cervico-uterino es la planeación basada en tomografía computada y realización de tratamientos con técnica 3D conformal. Las dosis en etapas localmente avanzadas van de 45-50.4Gy a pelvis total, cubriendo la enfermedad voluminosa (GTV); útero, parametrios, vagina (3cm por debajo de la extensión de la enfermedad en este órgano), ganglios iliacos comunes, internos, externos, obturadores y presacros (CTV); y margen de 7mm al CTV (PTV) (32) Si existe enfermedad en ganglios para-aórticos (>1cm por tomografía computada), se extienden los campos de tratamiento desde T12-L1 al límite superior del campo pélvico, para una dosis de 45Gy. En caso de que exista infiltración 1/3 inferior de vagina, es necesario tratar los ganglios inguinales de forma profiláctica.

En lo que respecta a la braquiterapia, varios estudios han comparado baja tasa de dosis contra alta tasa de dosis en el manejo de cáncer cervico-uterino, en resumen, han demostrado resultados similares en cuanto a control local, supervivencia y morbilidad (33,34), aunque algunos otros reportan menor toxicidad rectal con el uso de alta tasa de dosis (35).

En el INCan se cuenta con las dos modalidades de tratamiento, utilizando Cs137 e Ir192 en baja tasa de dosis y alta tasa de dosis respectivamente. Las dosis utilizadas cuando se brinda después de radioterapia externa van de 30-35Gy dependiendo de la etapa de la enfermedad.

Diversos estudios han reportado menores porcentajes de control local y supervivencia cuando el tiempo total de tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia es prolongado. Se describe pérdida del control local hasta de 1% por cada día extendido a partir del día 52 de tratamiento (36). Por lo tanto, en el INCan se propone que el curso total del tratamiento con radioterapia no exceda 7 semanas.

En enfermedad metastásica (EC IVb) el tratamiento con quimioterapia sistémica es el indicado, teniendo diferentes esquemas de quimioterapia como son (27):

- ***Cisplatino:*** 50mgs /m^2, mas paclitaxel 170-175 mgs/m^2 cada 21 días por seis ciclos.
- ***Carboplatino*** a AUC 5 mas paclitaxel 170-175 mgs/m2 cada 21 días por seis ciclos.
- ***Cisplatino*** 50 mg/m2 día 1 mas vinorelbine 25 mg/m2 días 1, 8 y 15 cada 21 días por seis ciclos
- ***Paclitaxel*** 80 mg/m2 días 1,8 y 15 cada 28 días, especialmente en pacientes frágiles y geriátricos

Factores Pronósticos

Al estudiar los factores de riesgo de recurrencia en etapas IB se encuentra que la gran mayoría de los autores concuerdan en que el factor independiente mas importante es el tamaño tumoral, del cual derivan el resto de los factores como el aumento de la profundidad de involucro del cérvix, afección de los ganglios linfáticos así como de los paramétrios (37,38).

En un estudio retrospectivo de 393 pacientes en EC IB tratadas con cirugía radical se encontró, que las variables que influyen en forma estadísticamente significativa en la supervivencia a 5 años fueron el tamaño del tumor con corte de mayor o menor a 4 cm, la profundidad de invasión con corte de mas o menos del 50% de la pared del cérvix y la PVL, siendo ésta positiva o negativa (10).

Otro factor de riesgo de recurrencia estudiado es el tipo histológico; en un estudio retrospectivo de 126 pacientes, de las cuales 29 fueron de tipo histológico adenoescamoso y 97 fueron adenocarcinoma, no se encontró diferencia en el porcentaje de recurrencia.

Los estudios que comparan el adenocarcinoma con la estirpe epidermoide aún no han mostrado diferencia en la supervivencia a 5 años (39).

El nivel de hemoglobina durante el tratamiento con radioterapia se considera que debe mantenerse por arriba de 10 g/dl, ya que existen mayores porcentajes de supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes con tumores mejor oxigenados (lo que condiciona una mejor respuesta a la radiación)(40).

En las etapas clínicas II, III y IV los indicadores asociados a mal pronóstico son la presencia de enfermedad en ganglios pélvicos y paraaórticos, el tamaño del tumor primario, los bajos niveles de hemoglobina y el pobre estado funcional (41).

Además, se han estudiado algunos otros factores que pudieran estar involucrados en la recurrencia de estas pacientes como son la sobreexpresión de p53, sin poder demostrar hasta la fecha impacto alguno ni en el periodo libre de enfermedad ni en la supervivencia a 5 años (14,42). En la Tabla 4 se muestra el porcentaje de sobrevida a 5 años dependiendo del EC tomando a este como factor pronóstico (1).

Recurrencia

En la enfermedad diagnosticada en forma temprana, este evento se presentará en menos del 10% de los casos, mientras que en las pacientes con enfermedad localmente avanzada se llegará a presentar en hasta el 33% de las pacientes.

La recaída local deberá ser manejada según el tratamiento inicial:

1) En pacientes que fueron tratadas con cirugía y que presentan recurrencia locorregional sin evidencia de enfermedad sistémica el tratamiento de elección será la quimio-radioterapia concomitante.

2) En pacientes con recurrencia confinada al cérvix menor de 2 cm previamente tratadas con radioterapia y/o quimio-radioterapia concomitante podrán ser candidatas a intentar controlar la enfermedad mediante una histerectomía radical tipo IV o V.

3) Si la recurrencia es mayor de 2cms o se presenta en pacientes previamente histerectomizadas y que han recibido radioterapia y/o quimioradioterapia sin evidencia de enfermedad sistémica su mejor alternativa terapéutica es la exenteración pélvica.

4) La re-irradiación puede ser una alterativa de manejo en pacientes con recurrencias tardías (mas de 10 años) en lesiones pequeñas.

5) Puede considerarse la resección paliativa del tipo derivativo cuando hay fístula vesical o rectal y la paciente conserva un buen estado funcional (43).

Es importante mencionar que la terapia quirúrgica de salvamento en las pacientes con recurrencias pélvicas centrales alcanza de 20% a 50% de supervivencia a 5 años, sobre todo para pacientes que no han recibido radioterapia (8).

Si la recurrencia se considera sistémica o no resecable el tratamiento paliativo de la enfermedad debe individualizarse. La radioterapia es la elección en las metástasis óseas sintomáticas (44).

La quimioterapia es un tratamiento adecuado para este grupo de mujeres teniendo respuesta a estos medicamentos entre 20 y 30% de las ocasiones, aunque la misma por lo general es corta. En general, la quimioterapia combinada con cisplatino es mejor que el cisplatino como agente único (45).

Recomendaciones de tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología

- ***Cáncer Cervico uterino In Situ***
  - Preservación de Fertilidad: cono terapéutico
  - Fertilidad satisfecha (menores de 50 años o premenopausia): cono terapéutico o histerectomía Tipo I con preservación de anexos.
  - Fertilidad satisfecha (mayores de 50 o postmenopausia): cono terapéutico o histerectomía Tipo I con salpingo-ooforectomía bilateral.
- ***CaCu IA 1***
  - Cono terapéutico o histerectomía tipo I.
    - Preservación de anexos en menores de 50 años o premenopáusica.

· Salpingo-ooforectomia bilateral en Mayores de 50 años o postmenopáusica.

- ***CaCu IA 2***
  - Histerectomía Radical tipo II.
  - Preservación de anexos en menores de 50 años.
  - Linfadenectomía pélvica en caso de PVL.
  - Braquiterapia ± radioterapia externa a pelvis total (dosis total de 75-80Gy a punto A) en caso de pacientes médicamente inoperables.
- ***CaCu IB1***
  - Histerectomía Radical tipo II (en tumores menores de 2 cm) y linfadenectomía pélvica bilateral
  - Histerectomía Radical tipo III y linfadenectomía pélvica
  - Preservación de anexos en menores de 50 años o premenopáusicas.
  - En caso de contraindicación médico quirúrgica la opción terapéutica es la Radioterapia externa a pelvis total + braquiterapia (dosis total de 80-85Gy a punto A)
- ***CaCu IB2 – IVA***
  - Radioterapia externa a pelvis total concomitante con quimioterapia basada en cisplatino + braquiterapia (dosis total >85Gy a punto A). Cisplatino 40 mg/m^2 en forma semanal.
  - Exenteración pélvica para pacientes con fístula vesico-vaginal y/o recto-vaginal sin infiltración a la pared pélvica y con ECOG I y K más del 90%.

  Nota: En caso de paciente con hidronefrosis colocación de catéter JJ o Catéter de nefrostomía antes de iniciar el tratamiento con radioterapia. Con fístula vésico-vaginal no exenterables derivación urinaria. Con fístula recto vaginal no exenterable colostomía.
- ***Ca Cu IVB***
  - Tratamiento sistémico paliativo
  - Radioterapia paliativa
  - Ensayo Clínico

- ***Enfermedad recurrente o persistente***
  - Pélvica

    · Resecable: Central, sin afectación de la pared pélvica sin edema de extremidades y sin enfermedad a distancia: exenteración pélvica de acuerdo a la localización de la recurrencia dentro de la pelvis (total, anterior ó posterior supraelevadora, infraelevadora con tiempo perineal).

    Nota: Si la paciente no es candidata a cirugía exenterativa deberá de valorarse solo manejo paliativo, Quimioterapia Paliativa o Reirradiación.

    -No resecable: Quimioterapia paliativa valorando periódicamente posibilidad de resecabilidad y/o cuidados paliativos y clínica del dolor.

    Nota: Valorar Radioterapia Paliativa o Distancia
  - Quimioterapia paliativa y/o cuidados paliativos y clínica del dolor.
  - Ensayo Clínico

    · Tratamiento adyuvante
  - Radioterapia externa a pelvis total + braquiterapia

    · Tamaño del tumor mayor de 4cm.

    · Invasión linfovascular.

    · Mas de1/3 de invasión estromal.

  -Radioterapia externa a pelvis total concomitante con quimioterapia + braquiterapia

    · Ganglios positivos.

    · Bordes quirúrgicos positivos.

    · Infiltración de parametrios.

Referencias

1. DiSaia PJ. 2002. Oncología Ginecológica Clínica. 6ª ed. Madrid, España; Mosby▪

2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61(2): 69-90▪

3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, México, 2003 ▪

4. Dueñas-Gonzalez A, Cetina L, Mariscal I, de la Garza J. Modern management of locally advanced cervical carcinoma. Cancer Treat Rev. 2003, 29: 389-399▪

5. Mathew A, George PS. Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix– worldwide. Asian Pac J Cancer Prev. 2009;10: 645-650▪

6. Papanikolau A. Kalogiannidis I, Missalidou D, Goutziolis M, Stamatopoulos P, Makedos A, Vatopoulau a, Makedos G. Results on the treatment of uterine cervix cancer: ten years experience. Eur J Gynaecol Oncol 2006, 27(6):607-610▪

7. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(2):107-108▪

8. Viswanathan AN, Lee H, Hanson E, Berkowitz RS, Crum CP. Influence of margin status and radiation on recurrence after radical hysterectomy in Stage IB cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65(5): 1501-1507▪
9. Grisaru DA, Covens A, Franssen E, Chapman W, Shaw P, Colgan T, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Laframboise S, Rosen B. Histopathologic score predicts recurrence free survival after radical surgery in patients with stage IA2-IB1-2 cervical carcinoma. Cancer. 2003;97(8):1904-1908▪
10. Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Ayhan A, Yüce K. Prognostic factors in FIGO stage IB cervical cancer without lymph node metastasis and the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. Int J Gynecol Cancer. 2004;14(2):286-292▪
11. Uno T, Isobe K, Yamamoto S, Kawata T, Ito H. Postoperative radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix.Radiat Med. 2006;24(2):91-97▪
12. Piura B, Rabinovich A, Friger M. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy and pelvic Iyph node dissection: a study of 32 cases. Eur J Gynaecol. 2008;29(1): 31-36▪
13. Chen L, Lü WG, Xie, Chen HZ, Yu H, Ni XH. Analysis of prognostic factors in patients with cervical squamous cell carcinoma of stage Ib and lla. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2005; 40(4): 239-242▪
14. Münstedt K, Johnson P, Bohlmann MK, Zygmunt M, von Georgi R, Vahrson H. Adjuvant radiotherapy in carcinomas of the uterine cervix: the prognostic value of hemoglobin levels. Int J Gynecol Cancer. 2005;15(2):285-291▪
15. Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011 Jul 1. Scand. 2011; 90 (11): 1200-1209▪
16. Yin M, Zhao F, Lou G, Zhang H, Sun M, Li C, Hou Y, Li X, Meng F, Chen X. The long-term efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy compared with radical surgery alone or concurrent chemoradiotherapy on locally advanced-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(1): 92-99▪
17. Cetina L, Garcia-Arias A, Candelaria M, Cantú D, Rivera L, Coronel J, Bazan-Perkins B, Flores V, Gonzalez A, Dueñas-González A. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation: a non-randomized matched comparison in IB2-IIB cervical cancer patients. World J Surg Oncol. 2009;7: 19▪
18. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. Changes in the demographics and perioperative care of stage IA(2)/IB(1) cervical cancer over the past 16 years. Gynecol Oncol. 2001;81(2):133-137▪
19. Orr JW Jr. Radical hysterectomy: lessons in risk reduction. Gynecol Oncol. 2001;81(2):129-132▪
20. Piver MS, Rutledge FN, Smith PJ. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obste Gynecol. 1974; 44: 265▪
21. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol.1999; 73: 177-183▪
22. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W Jr, Alberts DS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000;18:1606-1613▪
23. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen TJ, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340:1144-1153▪
24. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1999;17:1339-1344▪
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer V 1.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf▪
26. Cetina L, Rivera L, Hinojosa J, Rivera L, Hinojosa J, Poitevin A, Uribe J, López-Graniel C, Cantú D, Candelaria M, de la Garza J, Dueñas-González A.

Routine management of locally advanced cervical cáncer with concurrent radiation and cisplatin. Five-year results. BMC Women´s Health. 2006, 6: 3▪
27. Dueñas-González A, Cetina L, Coronel J, Martínez-Baños D. Pharmacotherapy options for locally advanced and advanced cervical cancer. Drugs. 2010;70(4):403-432▪
28. Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Collingwood M, Williams C. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2001;358:781-786▪
29. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, Fung MF, Browman G; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Disease Site Group. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2002;14(3): 203-212▪
30. Kirwan J, Symonds P, Green J, Tierney J, Collingwood M, Williams C. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. Radiother Oncol. 2003;68:217-226▪
31. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008;26: 5802-5812▪
32. Lim K, Small W Jr, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, Mell LK, Mayr N, Viswanathan A, Jhingran A, Erickson B, De los Santos J, Gaffney D, Yashar C, Beriwal S, Wolfson A, Taylor A, Bosch W, El Naqa I, Fyles A; Gyn IMRT Consortium. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79(2):348-355▪
33. Orton CG. High and low dose rate brachytherapy for cervical cancer. Acta Oncol.1998;37:117-125▪
34. Sarkaria JN, Petereit DG, Stitt JA, Hartman T, Chappell R, Thomadsen BR, Buchler DA, Fowler JF, Kinsella TJ. A comparison of the efficacy and complication rates of low-dose rate vs high-dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;30: 75- 82▪
35. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, Ghoshal S, Gupta BD. Low dose rate vs HDR brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: A clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys.1994;28: 335-341▪
36. Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, Chassagne D. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27:1051-1056▪
37. Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? Gynecol Oncol. 2006;103(1):53-57▪
38. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 1;65(1):169-176▪
39. dos Reis R, Frumovitz M, Milam MR, Capp E, Sun CC, Coleman RL, Ramirez PT. Adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy: an outcomes analysis. Gynecol Oncol. 2007; 107(3): 458-463▪
40. Höckel M, Schlenger K, Mitze M, Schäffer U, Vaupel P. Hypoxia and Radiation Response in Human Tumors. Semin Radiat Oncol. 1996; 6(1): 3-9▪
41. Barragán CE, López-Graniel CM, Suchil BL. Factores pronóstico en pacientes con cáncer cervicouterino epidermoide tratadas con histerectomía radical tipo III. Rev Inst Nal Cancerol. 1999; 45(4): 217-224▪
42. Khunamornpong S, Siriaukgul S, Manusirivithaya S, Settakorn J, Srisomboon J, Ponjaroen J, Thorner PS. Prognostic Value of p53 Expression in Early Stage Cervical Carcinoma Treated by Surgery. Asian Pac J Cancer Prev. 2008; 9(1): 48-52▪
43. Averette HE, Lichtinger M, Sevin BU, Girtanner RE. Pelvic exenteration: a 15-year experience in a general metropolitan hospital. Am J Obstet Gynecol. 1984;150(2):179-184▪
44. Hinojosa GL, Dueñas-González A. Papel de la quimioterapia en el tratamiento del carcinoma cervicouterino. Rev Inst Nal Cancerol. 2000; 46(1): 47-57▪
45. Hirte HW, Strychowsk JE, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Oza AM. Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2007 ;17:1194-1204▪