



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DE CÁNCER DE CUELLO
UTERINO
ESTADIOS TEMPRANOS (IA1, IA2, IB1, IB2 o
IIA1)**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

**GPC N° 32
2020**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Victor Javier Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Mirtha Magaly Malca Tocas, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Ana Cecilia Fernandez Butrón, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Yan Vargas Caycho, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Carlos Ceballos Pacheco, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Teófilo Livano Yberico, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Oswaldo Broncano Huasasquiche, Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Claudia Patricia Matos Miranda, Consultora Independiente
- César Augusto Ugarte Gil, Consultor Independiente
- Naysha Becerra Chauca, IETSI, EsSalud
- Stefany Salvador Salvador, IETSI, EsSalud
- Raúl Alonso Timaná Ruiz, IETSI, EsSalud

Revisor Metodológico

Dr. Jorge Huaranga Marcelo. Médico internista y Epidemiólogo. Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI – ESSALUD.

Revisor Clínico

Manuel Ernesto Fernández López. Médico especialista en Cirugía General y Oncológica.
Jefe del Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.

Manuel Humberto Leiva Gómez. Médico especialista en Oncología Médica.
Medico asistente del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud. Centro de Investigación del Instituto de Oncología y Radioterapia de la Clínica Ricardo Palma.

Revisor Externo

Gino Giovanni Venegas Rodriguez. Médico especialista en Cirugía General y Oncológica. Médico especialista en Ginecología Oncológica. Clínica Angloamericana. Facultad de Medicina-Universidad de Piura.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Cáncer de Cuello Uterino estadios tempranos IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2020”

Agradecimientos

Agradecer al Dr. Alvaro Taype Rondán por el apoyo metodológico brindado en la elaboración del presente documento.

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

TABLA DE CONTENIDO

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas	7
II.	Flujograma de tratamiento de cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IIA1)	11
III.	Generalidades	15
	a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	15
	b. Siglas y acrónimos	16
	c. Objetivo y población de la GPC	16
	d. Usuarios y ámbito de la GPC	17
IV.	Métodos	17
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local	17
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	18
	c. Formulación de las preguntas e identificación de desenlaces.....	18
	d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO .	19
	e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.	23
	f. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.....	24
	g. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	25
	h. Revisión externa.....	27
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	28
	Pregunta 1: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuál debería ser el tratamiento inicial?	28
	Pregunta 2: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio temprano (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿qué tratamiento quirúrgico debería realizarse?.....	33
	Pregunta 3: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de evaluación ganglionar pélvica, ¿se debería realizar biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía pélvica bilateral como parte del manejo quirúrgico?.....	39
	Pregunta 4: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿se debería realizar cirugía laparoscópica o cirugía abierta?.....	43
	Pregunta 5: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora de fertilidad?	48
	Pregunta 6: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IA1, IA2 o IB1 ¿qué cirugía conservadora de fertilidad se debería realizar: conización o traquelectomía?.....	51
	Pregunta 7: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) luego de tratamiento quirúrgico y con indicaciones de terapia adyuvante ¿Qué terapia adyuvante se debería usar: Quimioterapia (QT), radioterapia (RT) o quimio-radioterapia (QRT)?	

Pregunta 8: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de quimio-radioterapia ¿qué esquema de quimioterapia se debería dar: en base a cisplatino, gemcitabina o paclitaxel-carboplatino concomitante a radioterapia? ...63

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	69
VII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica	69
VIII. Referencias Bibliográficas	70

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
 PARA EL MANEJO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO
 ESTADIOS TEMPRANOS (IA1, IA2, IB1, IB2 Y IIA1)
 VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
Pregunta 1: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuál debería ser el tratamiento inicial?				
1	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) recomendamos realizar la cirugía como tratamiento primario.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) y con contraindicaciones y/o comorbilidades importantes, u otras situaciones que, según criterio médico, son incompatibles con una cirugía, se debe considerar radioterapia como tratamiento inicial.	BPC		
Pregunta 2: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿qué tratamiento quirúrgico debería realizarse?				
2	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) sugerimos realizar histerectomía radical como tratamiento quirúrgico inicial, salvo en ciertos escenarios especiales.	R	Condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	1. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia sin Invasión del Espacio Linfo Vascular (IELV), márgenes libres y con curetaje endocervical (CEC) negativo, considerar que han sido curadas y que no necesitan intervenciones adicionales, sólo seguimiento. 2. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes libres con CEC negativo, pero con IELV, considerar realizar evaluación ganglionar pélvica. 3. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o CEC positivo sin IELV, considerar realizar histerectomía tipo A. 4. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o CEC positivo con IELV, considerar realizar histerectomía tipo A más evaluación ganglionar pélvica. 5. Si la pieza patológica no presenta factores de riesgo considerar seguimiento cada 6 meses durante los 5 primeros años y luego anual. Cada consulta médica incluirá examen clínico y solicitud de estudio radiológicos en base al examen clínico. Se debería solicitar un examen de papanicolaou anual. 6. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (IA1, IA2, IB, IB2 o IIA1) que sean sometidas a histerectomía radical, considerar hacer cirugía conservadora de la inervación pélvica.	BPC		

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
Pregunta 3: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de evaluación ganglionar pélvica, ¿se debería realizar biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía pélvica bilateral como parte del manejo quirúrgico?				
3	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) a quienes se les indique tratamiento quirúrgico (histerectomía, traquelectomía o conización) y evaluación ganglionar pélvica, sugerimos realizar esta última mediante linfadenectomía pélvica bilateral.	R	Condiciona a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IA1, la linfadenectomía pélvica bilateral solo se realizará si la paciente presenta IELV, pudiendo ésta ser realizada por vía laparoscópica.	BPC		
Pregunta 4: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿se debería realizar cirugía laparoscópica o cirugía abierta?				
4	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) que requieran cirugía (histerectomía o traquelectomía), sugerimos realizarla mediante cirugía abierta (laparotomía).	R	Condiciona a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
Pregunta 5: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora de fertilidad?				
5	<p>1. Las mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos deben cumplir con todas las siguientes indicaciones para recibir cirugía conservadora de fertilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deseo explícito de preservar la fertilidad • Posibilidad de conseguir un embarazo • Estadios IA1-IB1 según FIGO • Tamaño de lesión de menos de 2 cm • No evidencia de metástasis en los ganglios de la pelvis según evaluación radiológica (resonancia magnética) • No evidencia de tumor de tipo histológico neuroendocrino u otros raros no frecuentes. 	BPC		
Pregunta 6: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios IA1, IA2 o IB1, ¿qué cirugía conservadora de fertilidad se debería realizar: conización o traquelectomía?				
6	En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o curetaje endocervical (CEC) positivo, sin IELV que deseen conservar fertilidad y cumplan todas las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad explicitadas en la pregunta anterior (Nº5), sugerimos realizar reconización con diámetro más amplio.	R	Condiciona a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
	En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o curetaje endocervical (CEC) positivo, con IELV que deseen conservar fertilidad y cumplan todas las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad explicitadas en la pregunta anterior (Nº5), sugerimos realizar reconización con diámetro más amplio más linfadenectomía pélvica bilateral, pudiendo ésta última ser realizada por vía laparoscópica.	R	Condiciona a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
	En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios IA2 o IB1 que deseen conservar fertilidad y cumplan todas las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad explicitadas en la pregunta anterior (N°5) sugerimos realizar traquelectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral, pudiendo ésta última ser realizada por vía laparoscópica o vía abierta (laparotomía).	R	Condiciona a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
	1. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios IA1, IA2 o IB1 que deseen conservar fertilidad y cumplan todas las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad, se debería tomar la decisión terapéutica de manera compartida con la paciente explicándole previamente los riesgos y beneficios de cada intervención (conización o traquelectomía radical) de manera clara, amigable y explícita.	BPC		
Pregunta 7: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) luego de tratamiento quirúrgico y con indicaciones de terapia adyuvante ¿qué terapia adyuvante se debería usar: quimioterapia (QT), radioterapia (RT) o quimio-radioterapia (QRT)?				
	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de terapia adyuvante y al menos un factor de riesgo alto de los mencionados en la tabla N° 8, recomendamos usar quimio-radioterapia concurrente.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
7	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de terapia adyuvante y algún factor de riesgo intermedio pero ningún factor de riesgo alto de los mencionados en la tabla N° 8, sugerimos usar quimio-radioterapia concurrente.	R	Condiciona a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano con indicación de terapia adyuvante con un estado de salud no favorable para tolerar la quimio-radioterapia, o por criterio médico no son candidatas a quimio-radioterapia, considerar de radioterapia sola.	BPC		
Pregunta 8: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de quimio-radioterapia ¿qué esquema de quimioterapia concomitante a radioterapia se debería brindar: cisplatino, gemcitabina o paclitaxel-carboplatino?				
	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (IA1, IA2, IB, IB2 o IIA1) e indicación de quimio-radioterapia adyuvante, sugerimos utilizar quimioterapia en base a cisplatino.	R	Condiciona a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
8	1. Para terapia adyuvante con quimioterapia se utilizará una dosis de cisplatino a criterio médico, en base a características de la paciente. 2. Para terapia adyuvante con radioterapia externa la dosis estándar será de 45 a 50 Gy en fracciones estándar (1.8 o 2.0 Gy diario), pudiendo ésta ser modificada a criterio médico según características del paciente. 3. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB, IB2 o IIA1) e indicación de terapia adyuvante, la adición de braquiterapia aún no	BPC		

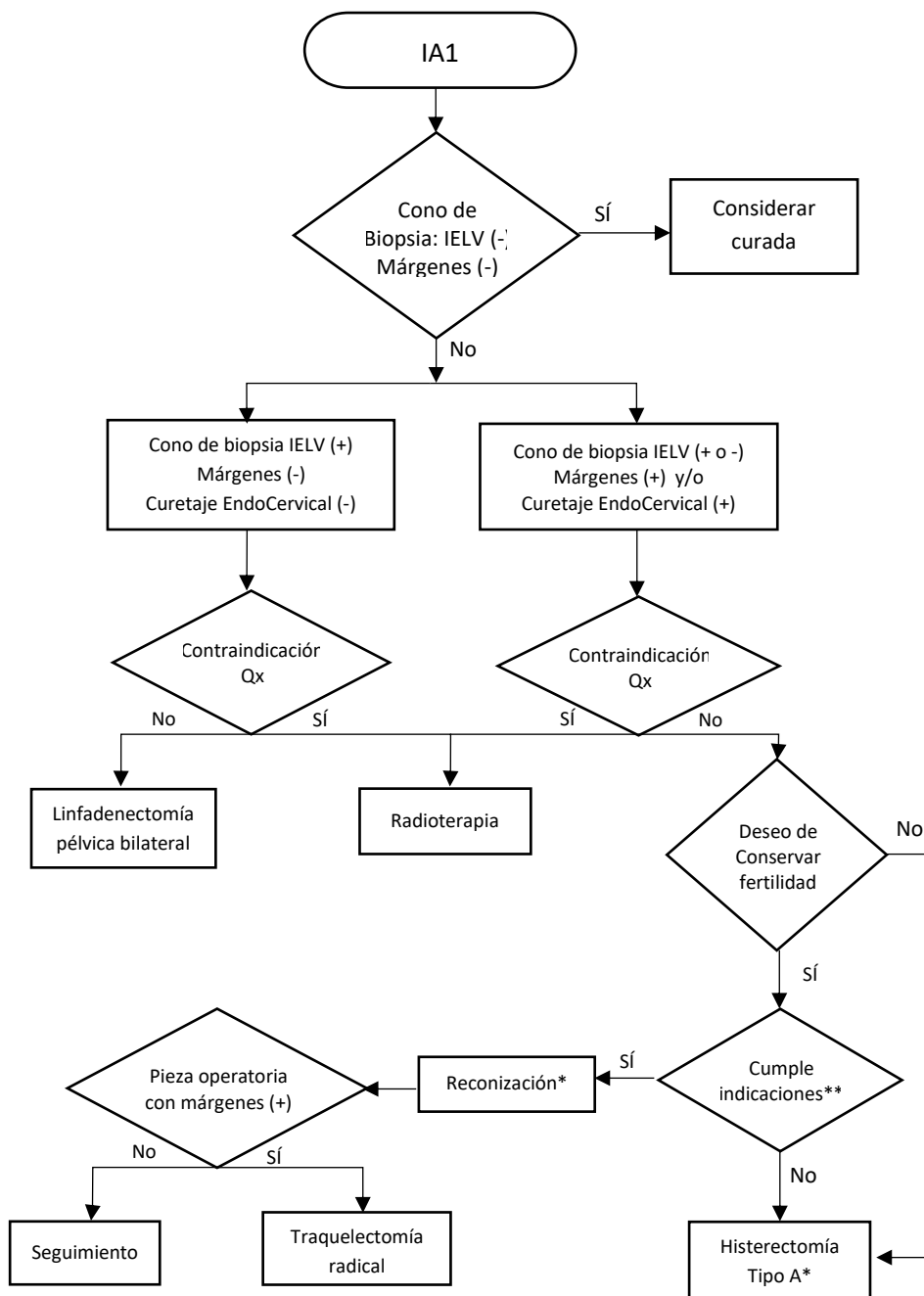
Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
	<p>cuenta con evidencia sólida que sustente su efectividad sobre la quimio-radioterapia externa sola.</p> <p>4. En mujeres con indicación de terapia adyuvante y con falla renal que no pueden recibir cisplatino, considerar el uso de carboplatino como alternativa quimio-terapéutica en las dosis basadas en la fórmula Calvert recomendadas por la FDA y el NCCN según tasa de filtración glomerular obtenida mediante la ecuación Cockcroft-Gault.</p>			

* Recomendación (R) o punto de buenas prácticas clínicas (BPC)

** La fuerza, dirección y calidad de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

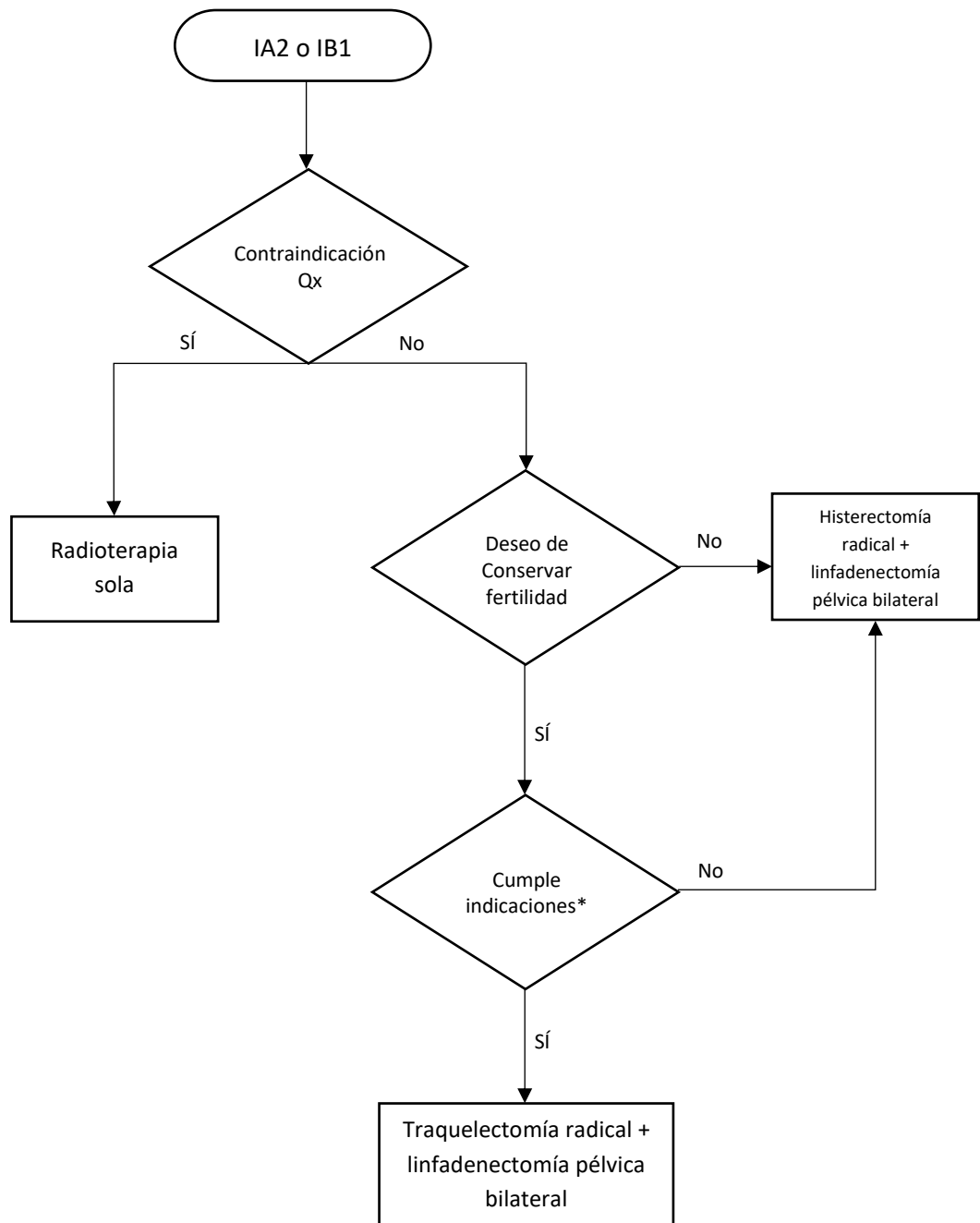
II. Flujograma de tratamiento de cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IIA1)

Flujograma 1. Tratamiento de cáncer de cuello uterino estadio IA1



Legenda:
 * Se añadirá linfadenectomía pélvica bilateral al tratamiento quirúrgico indicado (histerectomía o reconización) si el cono de biopsia presenta IELV (+).
 ** Las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad están señaladas en la BPC de la pregunta 5.

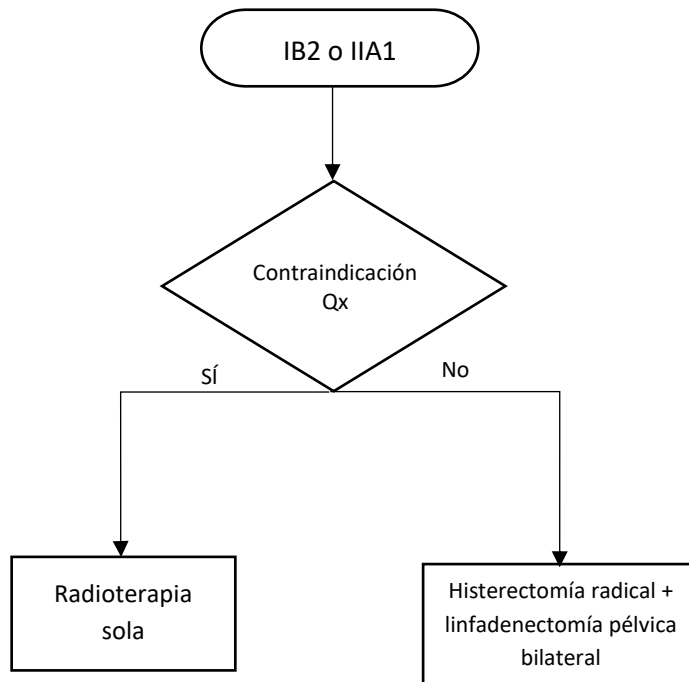
Flujograma 2. Tratamiento de cáncer de cuello uterino estadio IA2 y IB1 (< 2 cm)



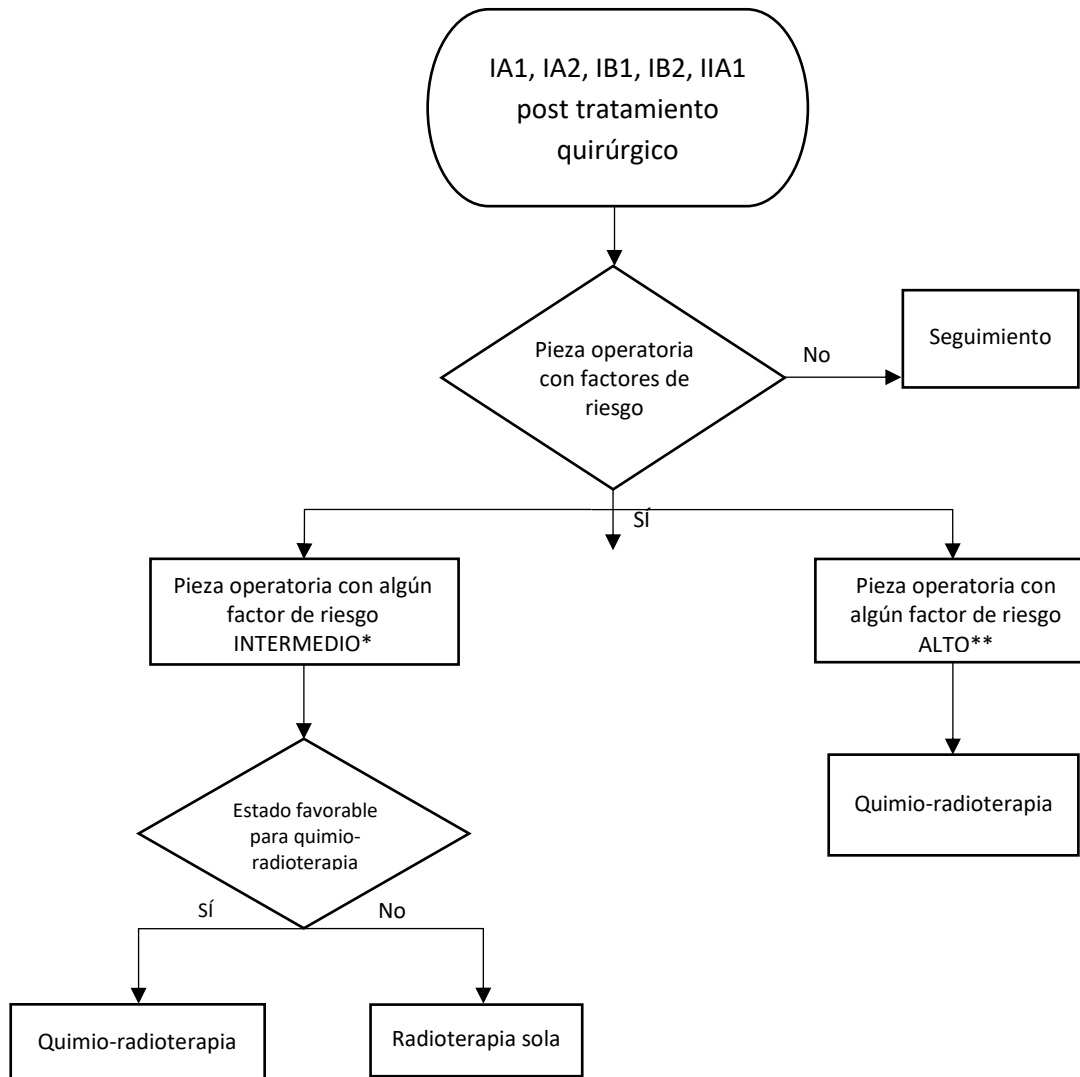
Leyenda:

* Las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad están señaladas en la BPC de la pregunta 5.

Flujograma 3. Tratamiento de cáncer de cuello uterino estadio IB2 y IIA1 (≥ 2 cm; < 4 cm)



Flujograma 4. Tratamiento Adyuvante de cáncer de cuello uterino estadios IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1



Criterios de Riesgo para terapia adyuvante	
Intermedios*	Altos**
<ul style="list-style-type: none"> • Invasión del Espacio Linfovascular • Invasión profunda del Estroma • Tamaño tumoral mayor a 4 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos linfáticos positivos • Compromiso de parametrios • Márgenes positivos

III. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El cáncer de cuello uterino o cáncer de cérvix es el cuarto cáncer más común en mujeres(1, 2). El impacto del cáncer de cuello uterino en el Perú es importante: el 14.9% de todos los casos de cáncer notificados en el periodo 2006-2011, correspondía al cáncer de cuello uterino y los departamentos que más mortalidad reportaban fueron Loreto, Huánuco y Ucayali (3).

Se ha identificado que la causa más importante de cáncer de cuello uterino es la infección persistente del virus del papiloma humano (VPH) (4). El VPH se detecta en el 99% de los tumores cervicales, en particular los subtipos oncogénicos VPH 16 y 18 (5). El largo proceso de transformación oncogénica desde la infección por VPH hasta un cáncer invasivo ofrece la oportunidad de detectar la enfermedad en estadios tempranos, donde hay altas probabilidades de que el tratamiento sea efectivo (6). Los estadios según la FIGO 2018 (7) se presentan en la tabla N°1.

Debido a estas consideraciones, el Seguro Social de Salud (EsSalud) del Perú apunta estandarizar el manejo de cáncer de cuello uterino en estadios tempranos, con el fin de mejorar la eficiencia en el uso de recursos en estas condiciones clínicas. Para alcanzar este cometido, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud ha elaborado la presente guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1, según la clasificación FIGO 2018) (7). Es pertinente señalar que el estadiaje FIGO 2018 tomado en cuenta para la elaboración de la presente GPC, fue elegido por el GEG porque es la clasificación que usan actualmente; sin embargo, muchos de los estudios incluidos fueron realizados con la clasificación anterior. El detalle de la población incluida se encuentra en cada pregunta.

Tabla N° 1. Estadios de cáncer de cuello uterino según FIGO 2018.

Estadio	Descripción
I	El carcinoma se limita estrictamente al cuello uterino (no se debe tener en cuenta la extensión al cuerpo uterino).
IA	Carcinoma invasivo que solo se puede diagnosticar mediante microscopía, con una profundidad máxima de invasión <5 mm ^a .
IA1	Invasión estromal medida <3 mm de profundidad.
IA2	Invasión estromal medida ≥3 mm y <5 mm de profundidad.
IB	Carcinoma invasivo con invasión más profunda medida ≥5 mm (mayor que el estadio IA), lesión limitada al cuello uterino.
IB1	Carcinoma invasivo ≥5 mm de profundidad de invasión del estroma y <2 cm en su mayor dimensión ^b .
IB2	Carcinoma invasivo ≥2 cm y <4 cm en su mayor dimensión.
IB3	Carcinoma invasivo ≥4 cm en su mayor dimensión.
II	El carcinoma invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.
IIA	Participación limitada a los dos tercios superiores de la vagina sin afectación parametrial.
IIA1	Carcinoma invasivo <4 cm en su mayor dimensión
IIA2	Carcinoma invasivo ≥4 cm en su mayor dimensión.
IIB	Con afectación parametrial pero no hasta la pared pélvica.

Estadio	Descripción
III	El carcinoma involucra el tercio inferior de la vagina y / o se extiende a la pared pélvica y / o causa hidronefrosis o riñón que no funciona y / o involucra ganglios linfáticos pélvicos y / o paraaórticos.
IIIA	El carcinoma afecta el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
IIIB	Extensión a la pared pélvica y / o hidronefrosis o riñón que no funciona (a menos que se sepa que se debe a otra causa).
IIIC	Compromiso de ganglios linfáticos pélvicos y / o paraaórticos, independientemente del tamaño y extensión del tumor (con notación r y p) ^c .
IIIC1	Metástasis de ganglios linfáticos pélvicos solamente.
IIIC2	Metástasis de ganglios linfáticos paraaórticos.
IV	El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado (probado por biopsia) a la mucosa de la vejiga o el recto. (Un edema ampolloso, como tal, no permite que un caso se asigne a la Etapa IV).
IVA	Propagación a órganos pélvicos adyacentes.
IVB	Propagación a órganos distantes.

En caso de duda, se debe asignar la puesta en escena más baja.

- a. Las imágenes y la patología se pueden usar, cuando estén disponibles, para complementar los hallazgos clínicos con respecto al tamaño y extensión del tumor, en todas las etapas.
- b. La participación de los espacios vasculares / linfáticos no cambia la estadificación. La extensión lateral de la lesión ya no se considera.
- c. Agregar las notaciones de r (imagen) y p (patología) para indicar los hallazgos que se utilizan para asignar el caso a la Etapa IIIC. Ejemplo: si las imágenes indican metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos, la asignación por etapas sería la Etapa IIIC1r, y si se confirma por hallazgos patológicos, sería la Etapa IIIC1p. El tipo de técnica de imagen o patología utilizada siempre debe documentarse.

Fuente: Bhatla et al, 2018 (7).

b. Siglas y acrónimos

- **Términos estadísticos**
 - **DE:** Desviación estándar
 - **HR:** Hazard ratio
 - **OR:** Odds ratio
 - **RR:** Riesgo relativo
 - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
- **Tipos de estudios:**
 - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
 - **RS:** Revisión sistemática
 - **MA:** Metaanálisis
- **Otros:**
 - **AGREE:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
 - **AMSTAR:** A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
 - **EsSalud:** Seguro Social de salud del Perú
 - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
 - **GEG-Local:** Grupo Elaborador de la GPC local
 - **GPC:** Guía de Práctica Clínica
 - **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
 - **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
 - **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome

c. Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**

- Establecer recomendaciones basadas en evidencias sobre el manejo de cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1).
- Contribuir a reducir la morbilidad y mortalidad de cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1).
- Proporcionar a los profesionales de la salud información y pautas para optimizar el manejo de cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1).
- Contribuir a minimizar los eventos adversos y los efectos de los tratamientos en las personas que presenten cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1).

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**

- Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios FIGO IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1 (estadios tempranos) (7).

d. Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**

- La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1). Las recomendaciones serán aplicadas por personal de salud incluyendo médicos gineco-obstetras, médicos gineco-oncólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas, radio-oncólogos y médicos residentes de las diversas especialidades involucradas en su manejo. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de ciencias de la salud, otros profesionales de la salud y pacientes.

- **Ámbito asistencial:**

- El ámbito asistencial incluye los servicios en los que se realice el manejo de la Cáncer de cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1), en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS), EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC local (GEG-Local) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1). La lista y el rol de los miembros del GEG se detalla en la **Tabla N° 2**.

Tabla N° 2: Roles de los miembros del Grupo Elaborador de Guías

Nombre	Institución	Rol	Especialidad	Funciones
Ceballos Pacheco, Carlos	Hospital Alberto Sabogal Sologurren, EsSalud	Experto Clínico	Especialista en cirugía oncológica	Formulación de preguntas clínicas de la GPC, formulación

Nombre	Institución	Rol	Especialidad	Funciones
Malca Tocas, Mirtha	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico	Especialista en gineco-oncología	de recomendaciones, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones, y revisión de los borradores de la GPC.
Alanya Rodriguez, Enrique	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico	Especialista en oncología médica	
Livano Yberico, Teófilo	Hospital Alberto Sabogal Sologurren, EsSalud	Experto Clínico	Especialista en oncología médica	
Matos Miranda Claudia Patricia	Consultora	Metodóloga	Médica	Búsqueda, selección y evaluación de la evidencia por pregunta clínica, síntesis de evidencia seleccionada, construcción de tablas de perfil de evidencia de GRADE, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones, y redacción de la GPC.
Ugarte Gil César Augusto	Consultor	Metodólogo	Epidemiólogo	
Becerra Chauca Naysha Yamilet	IETSI, EsSalud	Metodóloga	Lic. Obstetricia	
Timaná Ruiz Raúl	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Especialista de Gestión en Salud.	

Con fecha 07 de agosto del 2018 se conformó el Grupo Elaborador de Guías mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 69–IETSI-ESSALUD-2018. Esta resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica:
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés:

- Los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando que estas preguntas aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC. El listado de estas preguntas clínicas se muestra en la **Tabla N° 3**.

Tabla N° 3: Preguntas Clínicas para la GPC

Preguntas clínicas
Pregunta 1: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuál debería ser el tratamiento inicial?
Pregunta 2: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio temprano (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿qué tratamiento quirúrgico debería usarse?
Pregunta 3: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿se debería realizar biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía pélvica bilateral como parte del manejo quirúrgico?
Pregunta 4: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿se debería realizar cirugía laparoscópica o cirugía abierta?
Pregunta 5: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora de fertilidad?
Pregunta 6: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IA1, IA2 o IB1 ¿qué cirugía conservadora de fertilidad se debería realizar: conización o traquelectomía?
Pregunta 7: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) luego de tratamiento quirúrgico y con indicaciones de terapia adyuvante ¿qué terapia adyuvante se debería usar: quimioterapia (QT), ¿radioterapia (RT) o quimio-radioterapia (QRT)?
Pregunta 8: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de quimio-radioterapia ¿qué esquema de quimioterapia se debería dar: cisplatino, gemcitabina o taxo-carboplatino concomitante a radioterapia?

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (siglas en inglés *Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas, aunque podría tener más de un desenlace u *outcome*.

Finalmente, el GEG-Local, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, y fueron categorizados en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

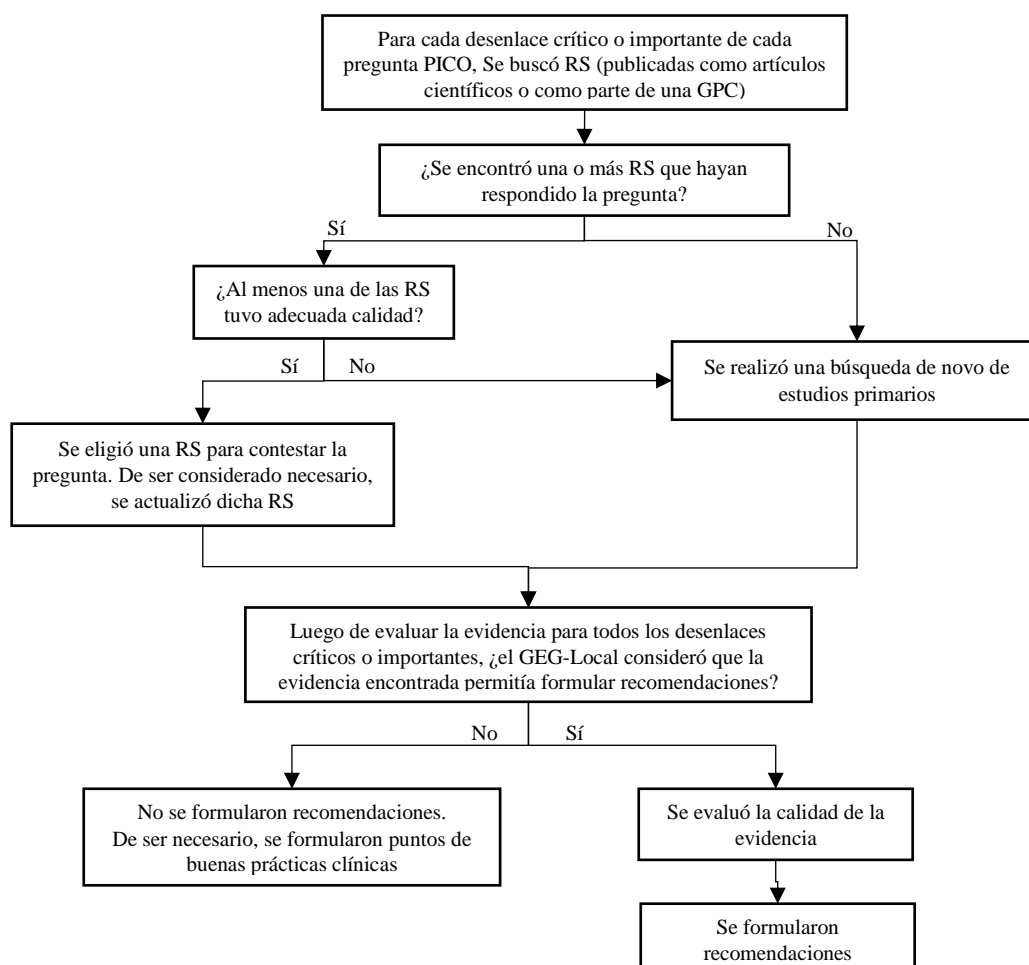
d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontraron RS de calidad, se realizó una búsqueda de novo de estudios clínicos aleatorizados y de no encontrar evidencia, se realizó una búsqueda de estudios observacionales si se consideraba pertinente.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG-Local.

Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas



i. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica:

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años (2013 – 2017) que hayan realizado búsquedas sistemáticas de la evidencia (ya sea de estudios primarios o de revisiones sistemáticas), y aborden el ámbito planteado para la presente GPC. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante enero del 2018.

Se hallaron 10 GPC.

Posteriormente, se preseleccionaron las GPC que cumplieron con las siguientes características:

- La búsqueda debe haber involucrado más de una base de datos,
- La búsqueda de evidencia primaria debe ser replicable,
- Debe describir el proceso de desarrollo de la GPC,
- Debe dar información sobre la conformación del grupo de autores y si las recomendaciones establecidas son basadas en evidencia.

En el **Anexo N° 1** se presentan las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, el flujograma de selección de guías, el cumplimiento de los requisitos para preselección de las GPC.

ii. Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas:

De las 10 GPC halladas, 2 pasaron esta evaluación preliminar y su calidad fue evaluada con el instrumento Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II (AGREE II).

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (8). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Se seleccionaron aquellas GPC con un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (9).

En el Anexo 1 se presenta el puntaje de las GPC preseleccionadas en el dominio 3 del AGREE-II.

Finalmente, 2 GPC preseleccionadas obtuvieron un puntaje mayor al 60% en el dominio 3 del AGREE-II.

Tabla N° 4. Guías de Práctica Clínica Incluidas

Institución o autor	Título	País o región	Año
Korean Society of Gynecologic Oncology	Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement (10)	Korea	2017
Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia	Guía de práctica clínica (GPC) para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo (11)	Colombia	2014

Sin embargo, el GEG consideró que el proceso de formulación de recomendaciones no era aplicable para nuestro contexto, por lo cual se decidió elaborar una GPC de novo sobre este tópico.

iii. Búsqueda de artículos publicados en revistas científicas:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG-Local, se realizó una búsqueda sistemática de artículos publicados en revistas científicas, que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el Anexo 2.

iv. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en Pubmed, Embase y/o Cochrane Library (los términos de búsqueda,

criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas de novo se detallan en el **Anexo 2**).

e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

En el caso de las RS, la calidad fue evaluada usando la herramienta “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews” (AMSTAR) (12).

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y probablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (13).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (14).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (15).

ii. Actualización de Revisiones Sistemáticas

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La precisión o calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieron una baja calidad de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Medline, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Para la toma de decisiones, luego de haber definido la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un meta-análisis, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho meta-análisis.
- Si la RS seleccionada no realizó un meta-análisis o realizó un meta-análisis que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, se realizó un meta-análisis con los estudios recolectados, sopesando su utilidad.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un meta-análisis, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

iii. Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (16). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales).

Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N° 5**).

Tabla N° 5: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕ ⊕ ⊕ ⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕ ⊕ ⊕ ○)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕ ⊕ ○ ○)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy baja (⊕ ⊕ ○ ○)	El estimado del efecto no es certero

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias. Estas nuevas tablas se muestran en el **Anexo N° 4**.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

f. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada

para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los expertos clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y aprobarla por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: los beneficios y daños de las opciones, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (16). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (16).

Tabla N° 6: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
• Recomendación fuerte	El GEG cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
• Recomendación condicional	El GEG cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
• A favor	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
• En contra	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma que resume las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

g. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con expertos temáticos donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Como siguiente paso, se realizó una discusión entre le GEG y los expertos temáticos enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se realizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos en relación a las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen en la **Tabla N° 7**.

Tabla N° 7: Asistentes a la reunión de validación de expertos

Nombre y apellido	Institución	Cargo
Aguilar Ramos, Pedro	Sociedad Peruana de Ginecología y Obstetricia	Especialista en Ginecología Oncológica/ Especialista en Ginecología y Obstetricia
Carbajal Urteaga, Fernando	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Especialista en Ginecología Oncológica/ Especialista en Ginecología y Obstetricia
Kobashigawa Miyahira, Alejandro	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Especialista en Oncología Médica
Solis Sosa, Carlos	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista en Ginecología Oncológica/ Especialista en Ginecología y Obstetricia
Ceballos Pacheco, Carlos	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista en Ginecología Oncológica
Livano Yberico Teófilo	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista en Oncología Médica
Malca Tocas, Mirtha	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Especialista en Ginecología Oncológica/ Especialista en Ginecología y Obstetricia
Vargas Caycho, Yan Carlos	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Especialista en Radioterapia

Validación con tomadores de decisiones.

En esta etapa se realizó una reunión con tomadores de decisiones donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Como siguiente paso, se realizó una discusión entre el GEG y los tomadores de decisiones enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen en la **Tabla N° 8**.

Tabla N° 8: Asistentes a la reunión de tomadores de decisiones

Nombre	Institución
Carmen Meza Luis	Gerencia Central de Prestaciones en Salud
Yesenia Rodríguez Campana	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas

Validación con Pacientes

En esta etapa se realizó una reunión con personas que han sido sometidas a tratamiento de cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1), donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los pacientes. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta. Los asistentes a la validación de pacientes se presentan en la siguiente tabla.

Los asistentes a la reunión de validación con pacientes fue la siguiente:

Tabla N° 9: Asistentes a la reunión de validación con pacientes

Nombre	Institución
Milagros Rojas Arratea	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Ruth Jara Acuña	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

h. Revisión externa.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando al Dr. Gino Giovanni Venegas Rodriguez. Médico especialista en Cirugía General y Oncológica. Médico especialista en Ginecología Oncológica. Clínica Angloamericana. Facultad de Medicina-Universidad de Piura. Quien evalúe la versión preliminar de la GPC y envíe sus comentarios para que sean respondidos por el panel y de ser necesarios, realizar los ajustes necesarios.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Pregunta 1: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuál debería ser el tratamiento inicial?

Conceptos previos:

- **Tratamiento quirúrgico en cáncer cervical:** El tratamiento quirúrgico se refiere a la remoción del tumor a través de conización (remueve parte del cuello uterino), traquelectomía (remueve todo el cuello uterino) o hysterectomía (que remueve todo el útero) (17).
- **Radioterapia:** La radioterapia es un procedimiento que usa energía en forma de partículas u ondas como rayos x, rayos gamma, haces de electrones o protones con el objetivo de quebrar las cadenas de ADN de las células malignas. Se realiza de manera local de dos formas: como radiación de haz externo o braquiterapia. Los posibles efectos secundarios incluyen fatiga, malestar estomacal, diarrea, náusea y vómito, y alteraciones dermatológicas (18, 19).
- **Quimioterapia:** Se trata de la utilización de drogas para impedir la multiplicación de las células neoplásicas; sin embargo, también afectan a las células sanas (17).

Justificación de la pregunta:

El tratamiento usual para cáncer de cuello uterino en estadios tempranos, según diferentes GPC, es quirúrgico, mientras que la radioterapia se reserva para casos especiales que imposibilitan la cirugía, esta conclusión se basa en consenso de expertos. Sin embargo, el GEG consideró importante evaluar esta pregunta con la finalidad de encontrar evidencia que aporte al balance de daños y beneficios de estas dos intervenciones.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1)	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia o quimioterapia / • Tratamiento quirúrgico 	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia general • Supervivencia libre de enfermedad • Recaída • Calidad de Vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

En la búsqueda de GPC no se encontró RS que contestaran a nuestra PICO, por ende, se realizó una búsqueda de RS de novo, pero no se encontró ninguna RS que contestara nuestra PICO. Se decidió realizar una búsqueda de ECA de novo, en la que se halló 2 estudios que corresponden al mismo ECA. Landoni et al 1997 (20) es la primera publicación del estudio, y Landoni et al 2017 (21) es una actualización (20 años después); sin embargo, Landoni et al 2017 (21), no hace un análisis por subgrupo de pacientes con tumores menores o iguales a 4 cm, por lo que solo se tomó la evidencia de Landoni et al 1997 (20), que sí reporta ese subgrupo. **(Ver Anexo 2)**

Estudio	Tipo de Estudio	Riesgo de Sesgo según Cochrane	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS

Landoni (1997)	ECA	Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia a los 5 años • Supervivencia libre de enfermedad • Recaída • Complicaciones
-------------------	-----	------	--

Resumen de la evidencia:

El ECA de Landoni et al 1997 (20) compara histerectomía radical con linfadenectomía contra radioterapia como tratamiento inicial en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IB y IIA (histerectomía = 170 y radioterapia = 167). De éstos, el 67.6% (115/170) del grupo con histerectomía y el 67.7% (113/167) del grupo con radioterapia tenían tumores menores o iguales a 4 cm que corresponden a nuestra PICO y fueron tomados en cuenta para el análisis. Es importante mencionar que 62 (54%) de los 115 pacientes que fueron aleatorizados para recibir cirugía, recibieron radioterapia adyuvante.

En la evaluación con el instrumento de Riesgo de Sesgo de Cochrane (13), el ECA presentó un alto riesgo de sesgo (**Ver Anexo 3**).

Se encontró que:

- **Supervivencia general estimada a 5 años (SG):**
 - El ECA de Landoni et al 1997 (20) tuvo un tiempo de seguimiento promedio de 87 meses.
 - En pacientes con tumor de diámetro menor o igual a 4 cm, la incidencia de supervivencia general a 5 años en el grupo de radioterapia (90%) fue similar que en el grupo histerectomía (87%) (RR 1.04; IC 95% 0.95 - 1.14) (cifras calculadas por el grupo metodológico en base a los resultados del estudio).

- **Supervivencia libre de enfermedad estimada a 5 años (SLE):**
 - El ECA de Landoni et al 1997(20) tuvo un tiempo de seguimiento promedio de 87 meses.
 - En pacientes con tumores de diámetro menor o igual a 4 cm, la incidencia de supervivencia libre de enfermedad estimada a 5 años en el grupo de radioterapia (57%) fue similar que en el grupo histerectomía (63%) (RR 1.91; IC 95% 0.73 - 1.12) (cifras calculadas por el grupo metodológico en base a los resultados del estudio).

- **Recaída:**
 - El ECA de Landoni et al 1997(20) tuvo un tiempo de seguimiento promedio de 87 meses.
 - En pacientes con tumor de diámetro menor o igual a 4 cm, la incidencia de recaída en el grupo de radioterapia (18%) fue similar que en el grupo histerectomía (20%) (RR 0.93; IC 95% 0.55 - 1.58) (cifras calculadas por el grupo metodológico en base a los resultados del estudio).

- **Complicaciones: Morbilidad grado 2-3 (que requiera tratamiento médico o quirúrgico):**
 - El ECA de Landoni et al 1997(20) tuvo un tiempo de seguimiento promedio de 87 meses.
 - En pacientes con tumor de diámetro menor o igual a 4 cm, la incidencia de morbilidad severa grado 2-3 en el grupo de radioterapia (12%) fue menor que en el grupo histerectomía (30%) (RR 0.42; IC 95% 0.23 – 0.74). (Datos elaborados por el grupo metodológico en base a los datos del estudio)

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La evidencia encontrada contiene un solo ECA con alto riesgo de sesgo que, incluyó solo 337 pacientes de nuestra población diana y solo evalúa a la histerectomía como tratamiento quirúrgico sin mencionar la traquelectomía o conización. La evidencia reporta que no existe diferencia significativa entre ambas intervenciones para recaída, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general a los 5 años, pero sí para morbilidad grado 2 o 3. Se debe tener en cuenta que hubo un desbalance en las intervenciones asignadas. Debido a que más de la mitad del grupo a quienes se les asignó cirugía recibieron radioterapia adyuvante, es decir, recibieron dos terapias, esto podría haber disminuido sus posibilidades de supervivencia y aumentado el riesgo de complicaciones como reportan algunos estudios (22). De esta manera, se vería afectado el resultado global del grupo de cirugía, ya que estaría reflejando las consecuencias de dos terapias y no de una sola en más de la mitad del grupo, lo que posiblemente resultaría en el desfavorecimiento del grupo de cirugía. Adicionalmente, estudios reportan que la radioterapia presenta diversos efectos adversos (diarrea, náuseas, sangrado rectal, cistitis, problemas urinarios, entre otros) (23) que pueden ser agudos o crónicos y afectar la calidad de vida del paciente por un tiempo prolongado; un estudio encontró que las mujeres que eran tratadas con radioterapia tenían mayor riesgo de presentar disfunciones sexuales hasta 2 años después del tratamiento (24).

La evidencia nos reporta que, en comparación con la histerectomía radical, la radioterapia presenta:

- Similar incidencia de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (*calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4*)
- Similar incidencia de supervivencia general estimada a los 5 años (*calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4*)
- Similar incidencia de recaída (*calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4*)
- Menor incidencia de morbilidad grado 2-3 (*calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4*)

El GEG considera que en términos de efectividad la evidencia señala que ambas intervenciones son similares, pero el desbalance podría estar desfavoreciendo al grupo de cirugía. Así mismo, la evidencia también señala menor morbilidad a la radioterapia, pero, del mismo modo, el GEG considera que el desbalance podría haber desfavorecido al grupo de cirugía y que los resultados hallados no reflejen la realidad, a esto se añade otros estudios que reportan que la radioterapia presenta mayor morbilidad para las pacientes. Por ende, el GEG concluye que el balance riesgo/beneficio favorece a la cirugía.

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta: supervivencia libre de enfermedad estimada a los 5 años, supervivencia general estimada a los 5 años, recaída serían relevantes para los pacientes y eventos adversos son importantes para los pacientes debido a que reflejan su esperanza de vida.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares tendrían preferencias por un tratamiento radical que les ofrezca la mayor probabilidad de curación total, una certera evaluación de estado, en el menor tiempo posible y con los menores efectos adversos a corto y largo plazo.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto las intervenciones pueden ser bien aceptadas por los profesionales. Sin embargo, en base a su experiencia y práctica diaria, señalan que, en estos pacientes con estadios iniciales de la enfermedad, los profesionales preferirían optar por la opción con menor riesgo de morbilidad a mediano y largo plazo. Por ende, el GEG considera que los profesionales de la salud preferirían

optar por la cirugía, que provee la oportunidad de conservar los ovarios y evitar menopausia precoz en pacientes jóvenes, hecho que con la radioterapia conlleva más procedimientos; y además da la oportunidad de hacer una evaluación directa del estado ganglionar.

Factibilidad: El GEG consideró que la aplicación de las intervenciones sería factible en los establecimientos de salud dado que actualmente se realizan para otros estadios de la enfermedad y otros tipos de cánceres.

Uso de recursos: El GEG consideró que los costos para ambas intervenciones serían equivalentes.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG consideró que la evidencia presentada es insuficiente para considerar a la radioterapia superior a la cirugía en pacientes con cáncer de cuello uterino estadios tempranos. A pesar de que la evidencia señale que las intervenciones tienen efectos similares en términos de supervivencia y recaída, y que existe mayores efectos adversos con la cirugía, el GEG considera, que el desbalance en las intervenciones podría haber afectado el resultado encontrado desfavoreciendo a la cirugía. Así mismo, estudios adicionales dan cuenta de la toxicidad de la radioterapia a largo plazo, especialmente en esta población en estadios iniciales. Por ende, decide emitir una recomendación **a favor** de la cirugía como tratamiento primario.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a la muy baja certeza de la evidencia, el GEG consideró que el manejo quirúrgico es la mejor opción en esta población ya que las deficiencias metodológicas del estudio no avalan la superioridad de la radioterapia sobre la cirugía. Adicionalmente, el GEG toma en cuenta las preferencias de los profesionales de la salud que optarían por una terapia que les permita evaluar directamente y asegurarse del estado ganglionar de su paciente, por lo que decide emitir una recomendación **fuerte**.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

1. El GEG consideró importante emitir un punto de buena práctica clínica en relación a aquellas situaciones en que la cirugía no es posible. Para ello, el GEG quedó en consenso que, en pacientes con comorbilidades, edad avanzada u otras situaciones que, a criterio médico, son incompatibles con una cirugía se debe considerar indicar radioterapia.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínica

Recomendación:

En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) recomendamos realizar cirugía como tratamiento primario.

Recomendación Fuerte

Calidad de evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) y con contraindicaciones y/o comorbilidades importantes, u otras situaciones que, según criterio médico, son incompatibles con una cirugía se debe considerar radioterapia como tratamiento inicial.

Pregunta 2: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿qué tratamiento quirúrgico debería realizarse?

Conceptos previos:

- **Conización:** Procedimiento quirúrgico que permite la extracción de parte del cuello del útero. Este consiste en extraer en forma de cono la parte del exocervix (la base del cono) y una parte interna del endocervix (vértice del cono) (25).
- **Traquelectomía:** En este tipo de cirugía, se extirpan el cuello uterino y la parte superior de la vagina, pero el resto del útero se conserva (25).
- **Histerectomía simple:** También llamada histerectomía extrafascial, es un procedimiento donde sólo se remueve el útero y el cuello del útero(26). Según la clasificación de Querleu–Morrow, este tipo de cirugía es llamada de tipo A e involucra la resección, lo más cercana al útero, de los ligamentos cardinales y útero-sacos, y la remoción de menos de 10 mm de vagina (27).
- **Histerectomía radical:** La histerectomía radical es un procedimiento donde se separa el útero de los ovarios, de las trompas de Falopio y de la parte superior de la vagina, así como de los vasos sanguíneos y el tejido conectivo, y se extrae. Este procedimiento requiere de gran conocimiento de la anatomía pélvica y de una cuidadosa selección de los pacientes a quienes se les va a realizar(26). Según la clasificación de Querleu–Morrow la radicalidad de la histerectomía varía en seis tipos. Para la presente GPC se tendrá en cuenta cuatro tipos. El tipo B1 se refiere a la escisión de al menos 1 cm de vagina, de los ligamentos vésico-uterino y útero-sacos de manera parcial, así como tejido para-cervical, pero sin remoción de ganglios para-cervical, a diferencia del tipo B2, en el que se realiza lo mismo que en el tipo B1, pero con remoción de ganglios para-cervical. El tipo C1 involucra la recesión completa del tejido para-cervical, disección de los ligamentos útero-sacos a nivel del recto con preservación nerviosa, mientras que en el tipo C2 se realiza lo mismo que en C1 pero sin preservación nerviosa (27).

Justificación de la pregunta

El tratamiento estándar para el cáncer de cuello uterino en estadios tempranos siempre ha sido la histerectomía radical, mientras que las intervenciones menos invasivas quedaron restringidas para situaciones especiales como el deseo de conservación de fertilidad. En concordancia con la nueva tendencia a ofrecer intervenciones menos radicales, especialmente en estadios tempranos de la enfermedad, el GEG consideró importante evaluar esta pregunta e indagar la eficacia y seguridad de la traquelectomía y la conización en comparación con la histerectomía radical para pacientes que no necesariamente desean conservar fertilidad.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
2	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IIA1)	<ul style="list-style-type: none"> • Conización • Traquelectomía • Histerectomía 	<ul style="list-style-type: none"> • Márgenes positivos • Periodo libre de enfermedad • Recaída local o loco- regional • Recaída a distancia • Supervivencia • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS en las GPC seleccionadas. Se encontró que la GPC de Colombia (11) presentaba una RS Xu et al 2011 (28) para responder esta pregunta (**Ver Anexo 2**).

En vista de la antigüedad de la RS presentada en la GPC colombiana, se realizó una búsqueda de RS publicadas como artículos científicos (**Ver Anexo 2**). No se encontró RS posterior a la realizada por la GPC de Colombia. Por lo que se decidió hacer una búsqueda de ECA; sin embargo, no se encontró ninguna (**Ver Anexo 2**).

Al no encontrar evidencia actual hasta finales de 2018, se decidió actualizar la búsqueda de RS hasta mayo de 2019. De esta manera se encontró la RS de Feng et al 2019 (29).

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Feng (2019)	5/16	2018	4 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia general a los 5 años • Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años • Eventos adversos <ul style="list-style-type: none"> • Transfusión sanguínea • Complicaciones intraoperatorias • Complicaciones postoperatorias

Resumen de la evidencia:

A pesar de presentar baja calidad según el instrumento AMSTAR 2 (12) (**Ver Anexo 3**), se decidió usar la evidencia de la RS de Feng 2019 (29) que evalúa la seguridad de traquelectomía radical en comparación con histerectomía radical en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IA, IB1 IB2 y IIA1. Incluye estudios observacionales prospectivos y retrospectivos. Según la tabla 1 de la RS, el 86.2% de pacientes fueron de estadio IB1 (según la clasificación FIGO 2014), el 68.2% tenían tumores de menos de 2 cm y 98.3% tenían tumores menores o iguales a 4 cm.

- **Sobrevivencia general a los 5 años:**
 - La RS de Feng 2019 (29) incluyó 4 estudios con 616 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
 - La incidencia de supervivencia en el grupo de traquelectomía radical (95.7%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (94.4%) (RR 1.00, 95% IC 0.97 - 1.04).

- **Sobrevivencia libre de enfermedad a los 5 años:**
 - La RS de Feng 2019 (29) incluyó 4 estudios con 613 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
 - La incidencia de supervivencia en el grupo de traquelectomía radical (94.9%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (92.9%) (RR 1.00, 95% IC 0.94 - 1.07).

Eventos adversos:

- **Transfusión sanguínea:**

- La RS de Feng 2019 (29) incluyó 4 estudios con 713 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
- La incidencia de transfusión sanguínea en el grupo de traquelectomía radical (6.7%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (12.1%) (RR 0.49 95% IC 0.12 - 2.01).
- **Complicaciones intraoperatorias:**
 - La RS de Feng 2019 (29) incluyó 2 estudios con 437 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
 - La incidencia de complicaciones intraoperatorias en el grupo de traquelectomía radical (7.21%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (4.4%) (RR 1.59 95% IC 0.12 - 20.90).
- **Complicaciones postoperatorias:**
 - La RS de Feng 2019 (29) incluyó 3 estudios con 542 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
 - La incidencia de complicaciones post operatorias en el grupo de traquelectomía radical (12.3%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (14.7%) (RR 0.57; 95% IC 0.17 - 1.90).

Adicionalmente, se tiene conocimiento de los resultados preliminares de un ECA que comparó histerectomía tipo Piver II contra histerectomía tipo Piver III en estadios tempranos de cáncer cervical (IA2 – IB1) que concluye que ambas intervenciones son aparentemente seguras hasta los 2 años después de la cirugía, pero con menor tiempo quirúrgico y menor pérdida sanguínea intraoperatoria en favor de la histerectomía tipo II; sin embargo, se necesita aún los resultados finales (30). Por otro lado se conoce de otro ECA en proceso de reclutamiento, el estudio SHAPE, que comparará la histerectomía simple contra histerectomía radical (ambas con linfadenectomía) en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IA2 y IB1 con tumores menores de 2 cm (31). Sus resultados se esperan para junio de 2023. EL GEG consideró no realizar ningún pronunciamiento sobre el tipo de histerectomía por la limitada evidencia, pero se compromete a revisar el tema en la actualización de la presente GPC.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La RS presentada contiene solo estudios observacionales con alto riesgo de sesgo, y concluye que la traquelectomía radical y la histerectomía radical en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos, aparentemente, son similares en cuanto a eficacia y seguridad. Sin embargo, la muy baja certeza de la misma disminuye nuestra confianza en esta similitud. Se debe tener en cuenta que la evidencia solo podría ser extrapolable a la población en estadio IB1, ya que este es el estadio con mayor proporción de participantes.

No se hallaron estudios que comparen conización e histerectomía.

En comparación con la histerectomía radical, la traquelectomía radical para mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios tempranos presenta:

- Similar sobrevida libre de enfermedad a 5 años (***certeza de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4)***
- Similar sobrevida general a 5 años (***certeza de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4)***
- Similar frecuencia de transfusión sanguínea (***certeza de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4)***

- Similar frecuencia de complicaciones intraoperatorias (***certeza de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4***)
- Similar frecuencia de complicaciones postoperatorias (***certeza de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4***)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta: supervivencia libre de enfermedad estimada a los 5 años, supervivencia general estimada a los 5 años y eventos adversos serían relevantes para los pacientes, pues el tipo de cirugía empleada impactaría directamente en ellos.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares tendrían preferencias por un tratamiento radical que les ofrezca la mayor probabilidad de curación total, en el menor tiempo posible y con los menores eventos adversos para poder tener más tiempo de vida de calidad.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto las intervenciones podrían ser bien aceptadas por los profesionales. Sin embargo, señalan que, en base a los estándares internacionales de tratamiento, sería más aceptable para ellos continuar con un procedimiento estandarizado a menos que existe fuerte evidencia los incline a optar de manera segura por otras intervenciones menos agresivas. Es importante señalar que las intervenciones comparadas tienen la finalidad directa de evitar la muerte del paciente, por lo que en este contexto se tiende a optar por el procedimiento más radical.

Factibilidad: El GEG consideró que la aplicación de las intervenciones sería factible en los establecimientos de salud dado que en actualmente se realizan.

Uso de recursos: El GEG consideró que la histerectomía radical sería más costosa que la conización y traquelectomía, pero tomando en cuenta las atenciones por enfermedad residual y/o recurrencia que son más probables con conización y traquelectomía, el GEG considera que la diferencia de costos no sería tan grande.

Dirección y fuerza de la recomendación:

Dirección de la recomendación: La evidencia para responder esta pregunta es limitada, solo incluye una RS de estudios observacionales con alto riesgo de sesgo cuyos resultados no podrían ser extrapolables a toda la población objetivo, dada la baja certeza de la evidencia. Adicionalmente, el GEG valoró la postura de los profesionales de salud que preferirían continuar realizando histerectomía por ser el tratamiento erradicador estándar y de eficacia comprobada en comparación con alternativas, aunque menos agresivas, de las que no se tiene suficiente certeza que sean tan eficaces como la estándar. No se halló ningún estudio que compare conización con histerectomía.

Por ende, se decidió emitir una recomendación ***a favor*** de la histerectomía radical en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos.

- **Fuerza de la recomendación:** Teniendo en cuenta la muy baja certeza de la evidencia, se decidió emitir una recomendación ***condicional***.

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG considera importante establecer que el estadio IA1 tiene particularidades en su tratamiento. Al ser un estadio que involucra solo 3 mm de profundidad (7), se ha establecido,

por consenso internacional (10, 32-34) y aunado a estudios (35-38) que evidencian la alta probabilidad de sobrevivencia, que esta población pueda ser tratada de manera menos radical. Puesto que el diagnóstico y estadiaje del cáncer de cuello uterino se realiza a través de conización diagnóstica, el GEG considera que si el cono diagnóstico resulta ser de estadio IA1 con márgenes libres de por lo menos de 3 mm (34) y sin Invasión del espacio linfovascular (IELV) la paciente puede considerarse tratada y no se necesita otra intervención más allá del seguimiento.

2. Por otro lado, si el cono diagnóstico resulta ser de estadio IA1 con márgenes libres de por lo menos de 3 mm (34) sin invasión parametrial, pero con IELV, el GEG considera que se debe realizar linfadenectomía pélvica bilateral ya que existen estudios que señalan la asociación entre IELV con mal pronóstico de sobrevida, en especial con metástasis en nódulos linfáticos (37, 39, 40).
3. Adicionalmente, si el cono diagnóstico resulta ser de estadio IA1 sin márgenes libres y/o con invasión parametrial, el GEG considera que se debe realizar histerectomía simple con linfadenectomía, por tener mayor riesgo de metástasis como también recomiendan diversos autores (38, 39).
4. El GEG consideró que era necesario indicar que en el caso de histerectomía radical, se debería hacer cirugía conservadora de la inervación pélvica para evitar complicaciones o disfunciones vesicales, rectales y en la vida sexual del paciente, lo que lleva a una mejor calidad de vida en base a los estudios de Trimbo 2001 (41) y Maas 2005 (42).
5. El GEG consideró importante establecer el espaciamiento de los seguimientos y el procedimiento en cada uno de ellos. Así, en base a consenso, el GEG determinó que al término de tratamiento quirúrgico sin signos de progresión (en la pieza anatomopatológica) se debe considerar seguimiento cada 6 meses durante los 5 primeros años, y luego anualmente. En cada consulta de seguimiento se debe realizar un examen de radiografía de tórax, examen físico, papanicolaou y ecografía pélvica dependiendo de los síntomas.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) sugerimos realizar histerectomía radical como tratamiento quirúrgico inicial, salvo en ciertos escenarios especiales.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

1. Las mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia sin Invasión del Espacio Linfo Vascular (IELV) y márgenes libres, considerar que han sido curadas y que no necesitan intervenciones adicionales, sólo seguimiento.
2. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes libres con Curetaje EndoCervical (CEC) negativo, pero con IELV, considerar realizar evaluación ganglionar pélvica.
3. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o CEC positivo sin IELV considerar realizar histerectomía tipo A.
4. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o CEC positivo con IELV, considerar realizar histerectomía tipo A más evaluación ganglionar pélvica.
5. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios iniciales (IA1, IA2, IB, IB2 o IIA1) que sean sometidos a histerectomía radical, considerar hacer cirugía conservadora de la inervación pélvica.
6. Si la pieza patológica no presenta factores de riesgo considerar seguimiento cada 6 meses, los 5 primeros años y luego anual. Incluyendo un examen de radiografía de tórax, examen físico, papanicolaou y ecografía pélvica dependiendo de los síntomas.

Pregunta 3: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de evaluación ganglionar pélvica, ¿se debería realizar biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía pélvica bilateral como parte del manejo quirúrgico?

Conceptos previos:

- **Linfadenectomía pélvica:** Es la extracción del todo el tejido linfático que drena los órganos pélvicos. Las regiones más comúnmente reconocidas son: íliaca común, íliaca externa, íliaca interna, obturador y sacro (o presacro). Algunos autores incluyen a las regiones ílicas y obturadoras externas y eliminan el tejido de la región parametrial (43). Este procedimiento se asocia con mayor riesgo de morbilidad sistémica relacionada a la cirugía (infección de tórax, tromboembolismo, eventos cardíacos y accidentes cerebro vasculares) y linfedema y/o linfoquiste (44).
- **Biopsia de ganglio centinela:** Es el procedimiento de extracción de ganglios menos extenso, que se centra en detectar y extraer los primeros ganglios linfáticos a los que drena el tumor en cada lado de la pelvis (43) para su posterior evaluación. Esta técnica ha mostrado una sensibilidad de entre 90 a 94 % según diversas RS (45-49).

Justificación de la pregunta:

Según la clasificación de la FIGO, los estadios IA1 y IA2 son las etapas más tempranas del cáncer cervical donde las lesiones son visibles solo microscópicamente (7). El estadio IA2 se considera cuando la lesión tenga invasión del estroma entre 3 mm y 5 mm. A pesar de ser lesiones localizadas, se ha reportado un riesgo pequeño para metástasis en nódulos linfáticos (50-53). Debido a este potencial riesgo de metástasis, se han planteado la realización de linfadenectomía pélvica o biopsia de ganglio centinela en casos donde se esté realizando histerectomía radical (54, 55) o en pacientes que deseen conservar fertilidad cuando se realiza histerectomía simple o traquelectomía (56, 57).

Las ventajas potenciales de la linfadenectomía pélvica son la evaluación de todos nódulos linfáticos y su consecuente reducción del riesgo de metástasis y mayor sobrevida; por otro lado, la evaluación del ganglio centinela busca realizar una intervención más conservadora donde solo se evalúa los primeros ganglios o nódulos que drena el tumor, con menor frecuencia de complicaciones quirúrgicas y morbilidad a largo plazo en comparación con la linfadenectomía pélvica. Ante la incertidumbre el GEG consideró importante formular esta pregunta y evaluar la eficacia de estos procedimientos en términos de sobrevida, recurrencia y morbilidad, desenlaces que consideró importantes para los pacientes.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
3	Mujeres cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1)	<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenectomía / • Ganglio centinela 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida • Recurrencia • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS publicadas dentro de las GPC seleccionadas, no se encontró RS que contestaran a nuestra PICO, por ende, se realizó una búsqueda de RS de novo, pero no se encontró ninguna. Se decidió realizar una búsqueda de ECA de novo y tampoco se encontró

ninguna, por lo que se decidió hacer una búsqueda de estudios observacionales donde se halló una cohorte que respondía a nuestra PICO. (Ver Anexo 2)

Estudio	Tipo de Estudio	Nivel de confianza según instrumento New Castle Ottawa	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Lennox (2017)	EO	Medio	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recurrencia • Morbilidad <ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones intraoperatorias • Transfusión sanguínea • Tiempo de estadía hospitalaria • Morbilidad a corto plazo • Infección Post Operatoria

Resumen de la evidencia:

El estudio encontrado en la búsqueda, Lennox et al 2017 (58) fue de tipo observacional prospectivo y obtuvo un nivel de confianza medio según el instrumento New Castle Ottawa (14) (Ver Anexo 3), compara biopsia de ganglio centinela bilateral contra linfadenectomía pélvica bilateral en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IA y IB con nódulos negativos, evaluando la supervivencia libre de recurrencia y la morbilidad en dichos pacientes. Se analizaron 1188 pacientes (linfadenectomía pélvica bilateral: n=1078; biopsia de ganglio centinela bilateral: n=110) con una mediana de tiempo de seguimiento de 32 meses en el grupo de biopsia de ganglio centinela y de 59 meses en el grupo de linfadenectomía pélvica. Cabe resaltar que el grupo de linfadenectomía pélvica bilateral, en comparación con el grupo de biopsia de ganglio centinela, tuvo mayor proporción de pacientes que recibieron histerectomía modificada y radical y una menor proporción de pacientes que recibieron histerectomía simple, traquelectomía y conización, además, todas las pacientes del grupo de biopsia de ganglio centinela tuvieron cirugía mínimamente invasiva, mientras que la mayoría de pacientes del grupo de linfadenectomía pélvica bilateral tuvieron cirugía abierta.

Se encontró que:

- **Supervivencia libre de recurrencia**
 - En el grupo de biopsia de ganglio centinela hubo 4 recurrencias y ninguna muerte, mientras que en el grupo de linfadenectomía pélvica hubo 75 recurrencias y 36 muertes.
 - La supervivencia libre de recurrencia en el grupo de Linfadenectomía pélvica bilateral fue similar al grupo de biopsia de ganglio centinela bilateral, luego de ajustar por confusores (HR 1.82; IC 95% 0.62 - 5.40).

Morbilidad

- **Complicaciones intraoperatorias:**
 - La incidencia de complicaciones intraoperatorias en el grupo de biopsia de ganglio centinela (4.6%) fue similar que en el grupo linfadenectomía (6.1%) (RR no ajustado de 0.74 IC 95% 0.3 - 1.8). (Datos elaborados por el grupo metodológico en base a los datos del estudio)
- **Transfusión sanguínea:**
 - La incidencia de transfusión sanguínea en el grupo de biopsia de ganglio centinela (0%) fue menor que el grupo de linfadenectomía pélvica bilateral (23.1%) (RR no

ajustado de 0.02 IC 95% 0.001 - 0.31). (Datos elaborados por el grupo metodológico en base a los datos del estudio)

- **Tiempo de estadía hospitalaria:**
 - La mediana de tiempo de estadía intrahospitalaria en el grupo de biopsia de ganglio centinela (0 rango [0–1]) fue menor que en el grupo de linfadenectomía pélvica bilateral (6 [0–65]). Esta diferencia fue significativa $p < 0.001$.
- **Morbilidad a corto plazo:**
 - La incidencia de morbilidad a corto plazo en el grupo de biopsia de ganglio centinela (4.6%) fue similar que en el grupo linfadenectomía (5.1%) (RR de 0.89 IC 95% 0.36 - 2.18). (Datos elaborados por el grupo metodológico en base a los datos del estudio)
- **Infección postoperatoria:**
 - La incidencia de infección post operatoria en el grupo de biopsia de ganglio centinela (0%) fue menor que el grupo de linfadenectomía pélvica bilateral (10.7%) (RR de 0.04 IC 95% 0.003 - 0.67) (cifras calculadas por el grupo metodológico en base a los resultados del estudio).

Adicionalmente, en la búsqueda se halló un protocolo de un ECA que tiene el objetivo de comparar biopsia de ganglio centinela con linfadenectomía pélvica en términos de sobrevida libre de enfermedad a los 3 años y calidad de vida. Los resultados de este estudio se esperan para 2021 (59). Dicho estudio se revisará en la actualización de la presente GPC, cuando sus resultados finales sean publicados.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La evidencia presentada es de un solo estudio observacional que evalúa mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA y IB, y reporta que no hay diferencias entre biopsia de ganglio centinela negativa y linfadenectomía pélvica bilateral negativa en términos de sobrevida libre de recurrencia, complicaciones intraoperatorias y morbilidad a corto plazo; sin embargo, sí encuentra un mejor resultado para biopsia de ganglio centinela en términos de transfusión sanguínea e infección post operatoria. La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces.

La evidencia nos reporta que, en comparación con la linfadenectomía pélvica bilateral, la biopsia de ganglio centinela presenta:

- No diferencia en sobrevida libre de enfermedad a los 5 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en incidencia de complicaciones intraoperatorias (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Menor incidencia de transfusión sanguínea (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en morbilidad a corto plazo (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Menor incidencia de infección postoperatoria (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados son relevantes para los pacientes ya que el tipo de procedimiento podría impactar no solo en su sobrevivencia, sino también en la morbilidad post operatoria.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían una técnica quirúrgica que demande menos complicaciones y una recuperación más

rápida, pero al mismo tiempo optarían por la técnica con mejores resultados en cuanto a supervivencia a la enfermedad.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto los médicos aceptarían las recomendaciones propuestas porque son similares a los procedimientos que actualmente realizan.

Factibilidad: El GEG consideró que la biopsia de ganglio centinela requeriría mayor capacitación técnica por parte de los médicos y mayores recursos materiales; mientras que la linfadenectomía pélvica bilateral, un procedimiento realizado de manera más frecuente sería más factible.

Uso de recursos: El GEG consideró que la biopsia de ganglio centinela podría disminuir costos en términos de atención de morbilidad, pero la linfadenectomía pélvica bilateral es bastante menos costosa en términos de la técnica en sí misma.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El estudio presentado reporta una eficacia, aparentemente, similar para ambas intervenciones y una ligera tendencia a favorecer la biopsia de ganglio centinela en términos de transfusión sanguínea e infección post operatoria. Sin embargo, el GEG considera que esta evidencia es insuficiente para afirmar que el ganglio centinela superaría a la linfadenectomía pélvica ya que proviene de un único estudio observacional y no se evaluaron desenlaces a largo plazo. La linfadenectomía pélvica bilateral es el tratamiento estándar con tasa de éxito aceptable recomendado por diferentes GPC (10, 32-34) mientras que la biopsia de ganglio centinela es un procedimiento nuevo en el campo con poca evidencia de su efectividad y seguridad. Por ende, el GEG decide emitir una recomendación **a favor** de Linfadenectomía pélvica bilateral.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia de muy baja para los desenlaces evaluados; se decidió asignarle una **fuerza condicional** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

1. El GEG consideró importante plantear un punto de buena práctica clínica para las pacientes de estados IA1. Puesto que IELV es un factor pronóstico de metástasis (como se detalló en la pregunta 2 de la presente GPC), en las pacientes con estadio IA1 que lo presenten se debe considerar linfadenectomía pélvica bilateral.

Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica Clínica

Recomendación:
 En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) a quienes se les indique tratamiento quirúrgico (histerectomía, traquelectomía o conización) y evaluación ganglionar pélvica, sugerimos realizar ésta última mediante linfadenectomía pélvica bilateral.

Recomendación condicional a favor
Calidad de evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IA1, la linfadenectomía pélvica bilateral solo se realizará en pacientes que presentan IELV, pudiendo ésta ser realizada por vía laparoscópica.

Pregunta 4: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿se debería realizar cirugía laparoscópica o cirugía abierta?

Conceptos previos:

- **Laparotomía:** Incisión quirúrgica en la pared abdominal que expone los órganos pélvicos y abdominales (60).
- **Laparoscopia:** Es también llamada peritoneoscopia involucra la inserción de un laparoscopio a través de la pared abdominal cercano al ombligo. El laparoscopio es un instrumento largo y delgado con una cámara que permite observar los órganos pélvicos y abdominales en una pantalla (60).

Justificación de la pregunta:

La diferencia entre ambas intervenciones radicaba en aspectos relacionados a la técnica quirúrgica como duración de cirugía, pérdida sanguínea, menor tiempo de hospitalización, entre otros, sin menoscabar la eficacia de la terapia; lo que llevó a considerar a la cirugía laparoscópica como estándar, especialmente en estadios tempranos. Sin embargo, evidencia reciente señala que este paradigma no es tan eficaz como se pensaba, por lo que el GEG consideró importante reevaluar la eficacia de ambas intervenciones en términos de sobrevida y eventos adversos.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
4	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1)	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía Laparoscópica / • Cirugía Abierta 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevivencia • Recurrencia • Calidad de Vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

En la búsqueda de RS publicadas dentro de GPC no se encontró RS que contestaran a nuestra PICO. La GPC de Corea (61) realizó una búsqueda para hallar una, sin resultado. Por ende, se decidió realizar una búsqueda de RS publicadas como artículo desde la fecha de última búsqueda de GPC de Corea. Se hallaron tres RS posteriores a la búsqueda realizada por la GPC de Corea. Asimismo, debido a que miembros del GEG tenían conocimiento de la próxima publicación de un ECA que respondía a nuestra PICO se decidió incluir dicho estudio (62). **(Ver Anexo 2)**

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Cao (2015)	7/16	Diciembre 2014	5 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida general • Sobrevida Libre de enfermedad a 5 años • Complicaciones postoperatorias • Pérdidas sanguíneas
Wang (2015)	7/16	Abril de 2015	10 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida general • Sobrevida Libre de enfermedad a 5 años • Complicaciones postoperatorias • Pérdidas sanguíneas

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Zhao (2017)	7/16	Febrero 2016	14 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrencia • Eventos adversos • Complicaciones intraoperatorias • Transfusión sanguínea • Estadía hospitalaria
Ramírez (2018)	ECA		Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de enfermedad a los 4.5 años • Recurrencia de enfermedad o muerte por cáncer de cuello uterino • Recurrencia loco-regional • Muerte por cualquier causa

Resumen de la evidencia:

Se encontraron tres RS que comparan cirugía laparoscópica versus cirugía abierta la RS de Cao et al 2015 (63), la RS de Wang et al 2016 (64) y la RS de Zhao et al 2017 (65). Los 3 RS resultaron de baja calidad según el instrumento AMSTAR 2 (12) **(Ver Anexo 3)**.

Se eligió la RS de Zhao et al 2017 (65) por ser la más actual. Dicha RS incluyó 23 estudios (n=4205) para estadios IB y IIA, lo que respondía parcialmente a la población objetivo.

Se encontró que:

- **Recurrencia**
 - La RS de Zhao et al 2017 (65) incluyó 8 estudios observacionales con 1081 pacientes. La RS no menciona un tiempo de seguimiento exacto; sin embargo, reporta que el tiempo de seguimiento en el grupo de cirugía laparoscópica fue de 20.37 meses menos que en el grupo de cirugía abierta. (95% IC -33.02 a -7.72)
 - La incidencia de recurrencia en el grupo de cirugía laparoscópica (8.33%) fue similar que en el grupo de cirugía abierta (11.96%) (OR de 0.74 IC 95% 0.49 - 1.36).

- **Complicaciones Intraoperatorias**
 - La RS de Zhao et al 2017 (65) incluyó 8 estudios observacionales con 2536 pacientes.
 - La incidencia de complicaciones intraoperatorias en el grupo de cirugía laparoscópica (4.12%) fue similar que en el grupo de cirugía abierta (3.5%) (OR de 1.14 IC 95% 0.68 - 1.93).

- **Transfusión sanguínea**
 - La RS de Zhao et al 2017 (65) incluyó 13 estudios observacionales con 1714 pacientes.
 - La incidencia de transfusión sanguínea en el grupo de cirugía laparoscópica (15.8%) fue similar que en el grupo de cirugía abierta (20%) (OR de 0.47 IC 95% 0.30 - 0.73).

- **Estadía hospitalaria**
 - La RS de Zhao et al 2017 (65) incluyó 14 estudios observacionales con 3241 pacientes.
 - El grupo de cirugía laparoscópica tuvo en promedio 3.17 días menos de estadía hospitalaria que el grupo de cirugía abierta. (DM -3.17 IC 95% -4.06 a -2.29).

Asimismo, el ECA de Ramírez et al 2018 (62), recientemente publicado y encontrado a través del GEG incluyó pacientes en estadios IA1 (con IELV), IA2 y IB1, y comparó cirugía mínimamente

invasiva (Laparoscópica o robótica [n=319]) y cirugía abierta n=[312]. En noviembre de 2017 los autores del estudio confirmaron un desbalance de muertes entre los grupos comparados (en contra de cirugía mínimamente invasiva), por lo que el comité de monitoreo de seguridad determinó cerrar el estudio antes de lo programado. Los desenlaces de sobrevivencia estaban programados para ser medidos a los 4.5 años de seguimiento; sin embargo, el seguimiento fue, en promedio, de solo 2.5 años.

Se encontró que:

- **Sobrevida libre de enfermedad a 4.5 años**
 - La incidencia de supervivencia libre de enfermedad a 4.5 años del grupo de cirugía mínimamente invasiva (86%) fue menor que en el grupo de cirugía abierta (96.5%). La diferencia fue de -10.6 puntos porcentuales 95% IC [-16.4 a -4.7] (P = 0.87 de no inferioridad)
- **Recurrencia de enfermedad o muerte por cáncer de cuello uterino**
 - La incidencia de recurrencia de enfermedad o muerte por cáncer de cuello uterino en el grupo de cirugía mínimamente invasiva (9.15%) fue mayor que en el grupo de cirugía abierta (2.48%) (HR 4.39 95% IC 1.88 - 10.2 ajustado por edad IMC, estadio de enfermedad, invasión linfovascular, compromiso linfático, calidad de vida según ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group).
- **Recurrencia loco-regional**
 - La incidencia de recurrencia loco regional en el grupo de cirugía mínimamente invasiva (5.64%) fue mayor que en el grupo de cirugía abierta (1.28%) (HR 4.26 95% IC 1.44 - 12.60).
- **Muerte por cualquier causa**
 - La incidencia de mortalidad por cualquier causa en el grupo de cirugía mínimamente invasiva (5.96%) fue mayor que en el grupo de cirugía abierta (0.96%) (HR 6.00 95% IC 1.77 - 20.30).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La evidencia encontrada contiene una RS de estudios observacionales, Zhao et al 2017 (65) y un ECA de Ramírez et al 2018 (62). Ambos estudios concluyen de manera diferente. Mientras que la RS señala que no hay diferencias en términos de recurrencia ni de efectos adversos entre ambos procedimientos (a excepción de transfusión sanguínea), el ECA señala mayor riesgo de recurrencia o muerte por cáncer de cuello uterino, recurrencia loco regional y muerte por cualquier causa en el grupo que fue intervenido mediante cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica o robótica).

Por lo anterior, el GEG toma en cuenta la certeza de la evidencia de ambos estudios; sin embargo, de igual manera considera apropiado favorecer al comparador porque muestra similares efectos adversos pero menor riesgo de recurrencia y mortalidad. Añade que es importante la realización de más estudios que permitan confirmar estos hallazgos y dilucidar esta controversia.

Según la RS de Zhao et al 2017 (65), en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB a IIA, la cirugía laparoscópica, en comparación con la cirugía abierta presenta:

- No diferencias en términos de recurrencia (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)
- No diferencias en complicaciones intraoperatorias (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)

- Menor incidencia de transfusión sanguínea (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)
- Menor tiempo de estadía hospitalaria (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)

Según el ECA de Ramirez et al 2018 (62), en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios IA1 (con invasión del espacio linfovascular), IA2 y IB1, la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica o robótica), en comparación con la cirugía abierta presenta:

- Mayor incidencia de recurrencia de enfermedad o muerte por cáncer de cuello uterino según ECA (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)
- Mayor incidencia de recurrencia loco-regional (***certeza de la evidencia: Baja. Ver Anexo N° 4***)
- Mayor incidencia de muerte por cualquier causa (***certeza de la evidencia: Baja. Ver Anexo N° 4***)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes, ya que el tipo de cirugía podría impactar en su sobrevivencia.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían una técnica quirúrgica que demande menos complicaciones y una recuperación más rápida, pero al mismo tiempo optarían por la técnica con mejores resultados en cuanto a sobrevivencia a la enfermedad.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto los médicos aceptarían las recomendaciones propuestas porque son similares a los procedimientos que actualmente realizan.

Factibilidad: El GEG consideró que la cirugía laparoscópica requeriría mayor capacitación técnica por parte de los médicos; mientras que la cirugía abierta, un procedimiento realizado de manera más frecuente sería más factible

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de cirugía laparoscópica podría disminuir costos en términos de estadía hospitalaria, pero la cirugía abierta es menos costosa en términos de la técnica en sí misma, por lo que el GEG consideró que el uso de recursos sería en términos de costos sería similar en ambas intervenciones.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Ambos estudios presentados señalan diferentes conclusiones en términos de recurrencia. La RS de observacionales de Zhao et al 2017 (65) menciona que las dos intervenciones no son diferentes, mientras que el ECA de Ramírez et al 2018 (62) favorece a la cirugía abierta. El GEG decidió ser conservador y tomar en cuenta la evidencia del último estudio. Por ende, debido a que la cirugía laparoscópica presenta mayor mortalidad y recurrencia que la cirugía abierta, el GEG decide emitir una recomendación **a favor** de cirugía abierta en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia fue muy baja para los desenlaces evaluados, se decidió asignarle una **fuerza condicional** a esta recomendación.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) que requieran cirugía (histerectomía o traquelectomía), sugerimos realizarla mediante cirugía abierta (laparotomía).

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Pregunta 5: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora de fertilidad?

Conceptos previos:

- **Cirugía conservadora de fertilidad:** Es aquella intervención con los menores efectos sobre la fertilidad y la posibilidad de maternidad de las pacientes. La pérdida de la fertilidad en pacientes con cáncer puede tener un impacto psicológico grande llegando a influir en la toma de decisión de las pacientes (66).

Justificación de la pregunta:

La detección de cáncer de cuello uterino se da, mayoritariamente, en mujeres en edad reproductiva que podrían desear conservar fertilidad. Sin embargo, el GEG considera que este tipo de intervenciones menos invasivas no pueden ser brindadas a pacientes con ciertas características clínicas en las que, con el objetivo de prevenir mortalidad y recurrencia, solo se puede realizar intervenciones más agresivas que, lamentablemente, impactarán en su capacidad reproductora. Por ende, el GEG considera importante definir estas indicaciones que permitirán seleccionar a las pacientes con posibilidad de cirugía conservadora de fertilidad.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente preguntas PICO. Debido a la naturaleza de la pregunta, las intervenciones se convierten en exposiciones (las indicaciones buscadas) y todos reciben la misma intervención “cirugía conservadora de fertilidad”:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Exposición	Desenlaces
5	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo histológico (adenocarcinoma o escamoso) • Tamaño tumoral > o < 2 cm • Profundidad de la invasión estromal • Compromiso ganglionar • Compromiso parametrial • Invasión Espacio linfo-vascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Periodo libre de enfermedad • Recaída local o loco-regional • Recaída a distancia • Embarazos exitosos • Recién nacido viable • Supervivencia • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS en las GPC seleccionadas, se encontró que la GPC de Colombia utilizó los criterios de inclusión de los estudios primarios de la RS de Pareja et al 2013 (67) para hacer una recomendación sobre esta pregunta. Este estudio señala de manera descriptiva, los desenlaces quirúrgicos, oncológicos y obstétricos de 485 pacientes sometidas a traquelectomía radical abdominal y concluye que es una opción terapéutica segura para pacientes que quieren conservar fertilidad. El GEG considera que, los desenlaces de esta RS no responden directamente a la PICO planteada, por lo que se decidió actualizar la búsqueda de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo 2**), como se detalla en la sección de métodos. No se encontró RS posterior a la encontrada por la GPC de Colombia (11). Por lo que se decidió hacer una búsqueda de ECA y de estudios observacionales; sin embargo, no se obtuvo resultado (**Anexo 2**).

Por ende, el GEG decide no emitir una recomendación y en su lugar emite un BPC.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

Para el desarrollo de esta BPC, el GEG decide tomar en cuenta las recomendaciones de diferentes GPC.

La GPC de Colombia, en base a los estudios primarios de la RS de Pareja et al 2013 (67), señala 7 criterios para indicar cirugía conservadora de fertilidad: deseo explícito de preservar la fertilidad, no evidencia clínica de perjuicio importante sobre la supervivencia, FIGO etapas IA2-IB, tamaño de las lesiones de menor de 2 cm, compromiso endocervical limitado en la colposcopia, no evidencia de metástasis en los ganglios de la pelvis, ausencia de invasión del espacio vascular.

La GPC de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (32) sugiere la cirugía conservadora de fertilidad restringida a cáncer de cuello uterino en estadio IA2 a IB con un diámetro de < 2 cm y una invasión de < 10 mm.

La GPC de ESMO 2017 (33) señala la opción de cirugía conservadora de fertilidad para estadios FIGO IA1, IA2, IB1 < 2 cm FIGO y en estadio IB > 2 cm ofrece quimioterapia neoadyuvante previa a cirugía conservadora de fertilidad.

La NCCN 2018 (34) señala que en individuos con estadio IA1 con evidencia de IELV, un enfoque conservador razonable es la conización (con márgenes negativos) además del algoritmo de mapeo (ganglio centinela) o la linfadenectomía pélvica. Los pacientes seleccionados con cáncer de cuello uterino en estadio IA-2 o IB1, especialmente para aquellos con tumores de menos de 2 cm de diámetro, pueden ser elegibles para cirugía conservadora.

Adicionalmente, se tomaron en cuenta la evidencia de diversos estudios primarios. De esta manera, el GEG considera al tamaño tumoral mayor de 2 cm como un factor importante en concordancia con diversos estudios que lo señalan como un factor de riesgo independiente de recurrencia. Park et al 2010 (68) encontró en su estudio observacional que el riesgo de recurrencia y muerte aumentaba con el tamaño tumoral. Similares resultados encuentra Plante et al 2011 (69), en su estudio de 125 mujeres que recibieron traquelectomía vaginal, donde el tamaño tumoral mayor a 2 cm estuvo significativamente asociado a mayor incidencia de recurrencia; y Marchiole et al 2007 (70) encuentra en un análisis multivariado que el tamaño tumoral es un pronóstico independiente de recurrencia.

Además, el GEG consideró que los tumores de tipo histológicos neuroendocrinos son un factor a tener en cuenta dada la evidencia que muestra que este tipo de tumor, a pesar de ser muy raros, son bastante agresivos y tienen pobre pronósticos de las pacientes que lo sufren (71).

El GEG también tomó en cuenta a la metástasis de nódulos linfáticos como factor de riesgo y obstáculo para la realización de cirugía conservadora de fertilidad. Estudios señalan que éste es un factor de pobre pronóstico en pacientes con cáncer cervical en estadios tempranos (72).

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. Las mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos deben cumplir con todas las siguientes indicaciones para recibir cirugía conservadora de fertilidad:
 - Deseo explícito de preservar la fertilidad
 - Posibilidad de conseguir un embarazo.
 - Estadios IA1-IB1 según FIGO.
 - Tamaño de la lesión de menos de 2 cm.
 - No evidencia de metástasis en los ganglios de la pelvis según evaluación radiológica (resonancia magnética).
 - No evidencia de tumor de tipo histológico neuroendocrino u otros raros no frecuentes.

Pregunta 6: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IA1, IA2 o IB1 ¿qué cirugía conservadora de fertilidad se debería realizar: conización o traquelectomía?

Conceptos previos:

- **Conización:** Procedimiento quirúrgico que permite la extracción de parte del cuello del útero. Este consiste en extraer en forma de cono la parte del exocervix (la base del cono) y una parte interna del endocervix (vértice del cono) (25).
- **Traquelectomía radical:** En este tipo de cirugía, se extirpan el cuello uterino y la parte superior de la vagina, pero el resto del útero se conserva (25).
- **Traquelectomía Simple:** Procedimiento en el que, a diferencia de la traquelectomía radical, solo se remueve el cuello del útero (25).

Justificación de la pregunta:

Debido a que el objetivo de la cirugía de conservación de fertilidad es lograr la maternidad, el GEG consideró importante buscar intervenciones que aumenten las probabilidades de este resultado, y que, al mismo tiempo sean efectivas en términos de reducción de mortalidad y recurrencia.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
6	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano (IA1, IA2 o IB1) con deseo de conservar la fertilidad.	<ul style="list-style-type: none"> • Conización/ • Traquelectomía 	<ul style="list-style-type: none"> • Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Embarazo exitoso • Supervivencia • Mortalidad • Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Parto pretérmino • Aborto • Recaída • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

En la búsqueda de RS publicadas dentro de GPC, se halló dos RS en la GPC de Colombia (11), pero sus fechas de búsqueda estaban desactualizadas por lo que se procedió a realizar una búsqueda de RS desde la última fecha de búsqueda de la GPC de Colombia (**Ver Anexo 2**), como se detalla en la sección de métodos. Se hallaron tres RS posteriores a la búsqueda de la GPC de Colombia (11).

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Nº de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Zhang (2017)	7/16	Septiembre 2015	63 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de Embarazo • Tasa de Aborto • Tasa de Parto Pretérmino

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Nº de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Kyrgiou (2017)	13/16	Junio 2017	59 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Parto pretérmino (< 37 semanas) • Parto pretérmino <32-34 semanas (prematuridad severa) • Parto pretérmino <28-30 semanas (prematuridad extrema) • Mortalidad Perinatal
Zhuang H (2018)	9/16	Septiembre 2016	27 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Parto Pretérmino • Bajo peso al nacer • Muerte perinatal

Resumen de la evidencia:

Para los desenlaces oncológicos de supervivencia y mortalidad, se decidió utilizar, la búsqueda realizada para la PICO 2, donde se halló la RS de Feng et al 2019 (29) que comparaba traquelectomía radical contra histerectomía y que concluía que ambos procedimientos tenían similares resultados en términos de efectividad y seguridad. EL GEG; sin embargo, calificó esta evidencia de poco robusta por su muy baja certeza. Esta búsqueda no halló estudios que compararan conización contra histerectomía, tampoco conización contra traquelectomía en términos de efectividad curativa.

Se decidió utilizar la evidencia de Kyrgiou et al 2017 (73) sobre la de Zhuang et al 2018 (74) por tener la fecha de búsqueda más actual y una buena calidad metodológica según el instrumento AMSTAR 2 (12) (**Ver Anexo 3**). Sin embargo, esta RS comparaba conización contra no conización y no comparaba las dos intervenciones de interés, por lo que se decidió además incluir la RS de Zhang et al 2017 (75), a pesar de su baja calidad metodológica según AMSTAR 2 (12), porque comparaba conización y traquelectomía radical. Ambas RS presentan desenlaces obstétricos.

Se encontró que:

- **Sobrevivencia general a los 5 años: (ver desarrollo de pregunta en PICO 2)**
 - La RS de Feng et al 2019 (29) incluyó 4 estudios con 616 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
 - La incidencia de supervivencia en el grupo de traquelectomía radical (95.7%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (94.4%) (RR de RR 1.00 95% IC 0.97 - 1.04).
- **Sobrevivencia libre de enfermedad a los 5 años: (ver desarrollo de pregunta en PICO 2)**
 - La RS de Feng et al 2019 (29) incluyó 4 estudios con 613 pacientes y un tiempo de seguimiento promedio de 61.2 meses.
 - La incidencia de supervivencia en el grupo de traquelectomía radical (94.9%) fue similar que en el grupo de histerectomía radical (92.9%) (RR de RR 1.00 95% IC 0.94 - 1.07).
- **Tasa de Embarazo**
 - La RS de Zhang et al 2017 (75) definió tasa de embarazo como el número de mujeres que concibieron con éxito, dividido por el número total de mujeres que conservaron su fertilidad durante el seguimiento. Incluyó 63 estudios observacionales de un solo brazo, 17 de ellos evaluaban la tasa de embarazo en pacientes a quienes se les realizó conización y 46 a quienes se les realizó traquelectomía radical. En ambos tipos de

intervenciones, se incluyeron pacientes en estadios desde IA1 a IIA, pero la mayoría fueron de estadio IB1.

- La tasa de embarazo en mujeres que se les practicó conización fue de 36.1% IC 95% [26.5 – 46.3]. La tasa de embarazos en mujeres que se les practicó traquelectomía radical fue de 20.5% IC 95% [16.8 – 24.5].
- Dado que los intervalos de confianza no se superponen, se concluye que la tasa de embarazos fue significativamente mayor en el grupo de conización que en el grupo de traquelectomía radical. Es decir, en el grupo de conización, 156 de 1000 mujeres más lograron concebir en comparación al grupo de traquelectomía.

- **Tasa de Aborto**

- La RS de Zhang et al 2017 (75) incluyó 61 estudios observacionales de un solo brazo, 17 de ellos evaluaban la tasa de embarazo en pacientes a quienes se les realizó conización y 44, a quienes se les realizó traquelectomía radical. En ambos tipos de intervenciones, la mayoría pacientes incluidos fueron de estadio IB1.
- La tasa de aborto en mujeres que se les practicó conización y concibieron fue de 14.8% IC 95% [9.3 – 21.2]. La tasa de aborto en mujeres que se les practicó traquelectomía radical y concibieron fue de 24% IC 95% [18.8 – 29.6].
- Los IC se superponen un poco por lo que no se puede concluir que la tasa de aborto sea significativamente diferente en ambos grupos.

Parto pretérmino (< 37 semanas)

- **Según la RS de Zhang 2017**

- La RS de Zhang et al 2017 (75) incluyó 63 estudios observacionales de un solo brazo, 17 de ellos evaluaban la tasa de embarazo en pacientes a quienes se les realizó conización y 44, a quienes se les realizó traquelectomía radical. En ambos tipos de intervenciones, la mayoría pacientes incluidos fueron de estadio IB1.
- La tasa de parto pretérmino en mujeres que se les practicó conización y concibieron fue de 6.8% IC 95% [1.5%-15.5%]. De todas las mujeres que concibieron la tasa de parto pretérmino en mujeres que se les practicó traquelectomía radical fue de 26.6% IC 95% [19.6 – 34.2].
- Dado que los intervalos de confianza no se superponen, se concluye que la tasa de parto pretérmino fue significativamente menor en el grupo de conización que en el grupo de traquelectomía radical. Es decir, en el grupo de conización, 198 de 1000 mujeres menos tuvieron parto pretérmino en comparación al grupo de traquelectomía.

- **Según la RS de Kyrgiou 2017**

- La RS de Kyrgiou et al 2017 (73) incluyó 59 estudios observacionales con 5 242 917 pacientes con NIC y estadio IA1.
- La incidencia de parto pretérmino en el grupo de conización (10.7%) fue mayor que en el grupo de no conización (5.4%) (RR de 1.75 IC 95% 1.57 - 1.96).

- **Parto pretérmino <32-34 semanas (prematuridad severa)**

- La RS de Kyrgiou et al 2017 (73) incluyó 24 estudios observacionales con 3 793 874 pacientes.
- La incidencia de parto pretérmino <32-34 semanas en el grupo de conización (3.5%) fue mayor que en el grupo de no conización (1.4%) (RR de 2.25 IC 95% 1.79 - 2.82).

- **Parto pretérmino <28-30 semanas (prematuridad extrema)**

- La RS de Kyrgiou et al 2017 (73) incluyó 8 estudios observacionales con 3 910 629 pacientes.
- La incidencia de parto pretérmino <28-30 semanas en el grupo de conización (1.02%) fue mayor que en el grupo de no conización (0.3%) (RR de 2.23 IC 95% 1.55 - 3.22).
- **Mortalidad Perinatal**
 - La RS de Kyrgiou et al 2017 (73) incluyó 23 estudios observacionales con 1 659 433 pacientes.
 - La incidencia de mortalidad perinatal en el grupo de conización (0.94%) fue mayor que en el grupo de no conización (0.7%) (RR de 1.51 IC 95% 1.13 - 2.03).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

Para el balance de riesgos y beneficios en este contexto especial (deseo de fertilidad/maternidad) tomamos dos tipos de desenlaces que son igualmente importantes: Desenlaces oncológicos (recaída, mortalidad/supervivencia) y desenlaces obstétricos (embarazo viable, neonato viable).

En relación a los desenlaces oncológicos, no se halló evidencia que compare conización con traquelectomía; sin embargo, en el desarrollo de la pregunta 2 se encontró una RS que comparó traquelectomía radical contra histerectomía y encontró que la traquelectomía radical y la histerectomía radical en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos aparentemente son similares en cuanto a eficacia y seguridad (muy baja certeza de la evidencia) **(Ver PICO 2)**. No se halló evidencia que comparara conización contra histerectomía. Por ende, el GEG concluye que, en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1 con IELV, IA2 y IB1) existe evidencia de baja certeza que señala a la traquelectomía como una intervención que podría ser segura de usar; sin embargo, no existe evidencia para asegurar lo mismo en cuanto a conización.

Por otro lado, en relación a desenlaces obstétricos, la RS de Kyrgiou et al 2017 (73) señala que en mujeres que se les realizó conización existe un riesgo significativamente mayor de parto pretérmino y mortalidad perinatal, en comparación con las que no se les realizó conización. Esta evidencia es de muy baja certeza. Mientras que la RS de Zhang et al 2017 (75) señala que en mujeres que se les realizó conización tuvieron una tasa significativamente mayor de embarazo y una tasa significativamente menor de parto pretérmino en comparación con las mujeres que les realizaron traquelectomía radical. Las tasas de aborto no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Resultados esperables debido al nivel de radicalidad de cada de procedimiento (traquelectomía extrae más tejido que la conización). Esta evidencia es de muy baja certeza, pero tiene una tendencia a favorecer a la conización en términos de logro de embarazo viable.

Según la RS de Feng et al 2019 (29), en comparación con la histerectomía radical, la traquelectomía radical para mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios tempranos presenta **(Ver PICO 2)**:

- Similar sobrevida libre de enfermedad a 5 años **(certeza de la evidencia: muy baja)**
- Similar sobrevida general a 5 años **(certeza de la evidencia: muy baja)**

Según la RS de Zhang et al 2017 (75), en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IA1 a IIA, el grupo en que se realizó conización en comparación con que se les realizó traquelectomía radical, presentó:

- Mayor tasa de embarazo **(certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4)**

- Similar tasa de aborto (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)
- Menor tasa de parto pretérmino (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)

Según la RS de Kyrgiou et al 2017 (73), en pacientes con NIC o cáncer de cuello uterino estadio IA1, el grupo que recibió conización en comparación con el que no tuvo tratamiento, presentó:

- Mayor incidencia de parto pretérmino (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)
- Mayor incidencia de parto pretérmino <32-34 semanas (prematuridad severa) (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)
- Mayor incidencia de parto pretérmino <28-30 semanas (prematuridad extrema) (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)
- Mayor incidencia de mortalidad perinatal (***certeza de la evidencia: Muy Baja. Ver Anexo N° 4***)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes como el deseo de curación y al mismo tiempo el deseo de maternidad. El GEG toma en cuenta que en la priorización de estos desenlaces se debe incluir a la paciente.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares preferirían una técnica quirúrgica con más probabilidad de lograr un embarazo y recién nacido viable y que tenga menos riesgo de recaída y mortalidad.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto los médicos aceptarían ambas propuestas. Lo importante de este contexto especial es el deseo de fertilidad de las mujeres, en cuyo caso, se podría tomar una decisión compartida con la paciente, la cual sería muy bien aceptada y respetada por los profesionales.

Factibilidad: El GEG consideró que ambas intervenciones son altamente factibles en EsSalud.

Uso de recursos: El GEG consideró que ambas intervenciones tendrían costos similares.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Dada la baja certeza de la evidencia presentada, el GEG consideró que no sería adecuado dar una recomendación favor de una u otra intervención, por lo que decide, emitir dos recomendaciones ***a favor*** de ambas intervenciones según el estadiaje y factores de riesgo de cada paciente. Esta decisión fue en base a consenso de expertos y concuerda con GPC internacionales (10, 11, 32-34) .
- **Fuerza de la recomendación:** En base a la muy baja certeza de la evidencia se decide otorgarle una fuerza ***condicional***.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

1. Adicionalmente el GEG considera importante la toma de decisión compartida con la mujer, dado el contexto de posible pérdida de capacidad reproductiva, es necesario que la mujer tenga información sobre los beneficios y riesgos de cada intervención antes de tomar la decisión conjunta con su médico tratante. Estudios señalan que las preocupaciones sobre la preservación de fertilidad tendrían impacto sobre la elección del tratamiento (76, 77), que las mujeres que tienen un rol activo en la toma de decisión, tendrían una mejor calidad de vida y menos ansiedad que las que tiene un rol colaborativo y pasivo (78) y que las mujeres que reciben consejería sobre fertilidad y tomaron acciones para preservarla tiene menor

remordimiento y mayor calidad de vida (79). Si bien no son estudios concluyentes, el GEG toma en cuenta la importancia del valor de las pacientes en la decisión de tratamiento, por ende, decide emitir un BPC que señale el intercambio de información veraz y clara entre el médico tratante y la paciente sobre efectos y daños sobre recurrencia, sobrevida, y desenlaces obstétricos de las intervenciones para una toma de decisiones compartida.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

En mujeres con estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o curetaje endocervical (CEC) positivo, sin IELV que deseen conservar fertilidad y cumplan todas las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad explicitadas en la pregunta anterior (Nº5), sugerimos realizar reconización con diámetro más amplio.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o curetaje endocervical (CEC) positivo, con IELV que deseen conservar fertilidad y cumplan todas las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad explicitadas en la pregunta anterior (Nº5), sugerimos realizar reconización con diámetro más amplio más linfadenectomía pélvica bilateral, pudiendo ésta última ser realizada por vía laparoscópica.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios IA2 o IB1 que deseen conservar fertilidad y cumplan todas las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad explicitadas en la pregunta anterior (Nº5) sugerimos realizar traquelectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral, pudiendo ésta última ser realizada por vía laparoscópica o vía abierta (laparotomía).

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios IA1, IA2 o IB1 que deseen conservar fertilidad y cumplan las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad, se debería tomar la decisión terapéutica de manera compartida con la paciente explicándole previamente los riesgos y beneficios de cada intervención (conización, traquelectomía simple o traquelectomía radical) de manera clara, amigable y explícita.

Pregunta 7: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) luego de tratamiento quirúrgico y con indicaciones de terapia adyuvante ¿Qué terapia adyuvante se debería usar: Quimioterapia (QT), radioterapia (RT) o quimio-radioterapia (QRT)?

Conceptos previos:

- **Estadio patológico:** El estadio patológico es aquel que se basa en la exploración de la pieza patológica durante o después del procedimiento quirúrgico. A diferencia del estadio clínico que se basa en exámenes auxiliares y exploraciones físicas e imagenológicas previas a la cirugía (19, 80).
- **Terapia adyuvante:** Tratamiento suplementario o añadido a terapia inicial cuando existe evidencia de factores de riesgo para recurrencia (81).
- **Quimioterapia:** La quimioterapia consta de drogas dirigidas a detener la proliferación de las células neoplásicas al dañar su ADN, éstas pueden actuar durante todo el ciclo de crecimiento de dichas células o en alguna fase específica de la misma, existe otro grupo que actúan cuando las células neoplásicas no están activas (82).
- **Radioterapia:** La radioterapia se basa en partículas de energía que viajan en forma de olas con la finalidad de destruir el ADN de las células neoplásicas, esta radiación se puede dar de manera externa (radioterapia de haz externo) o interna (braquiterapia intracavitaria) (83, 84).
- **Factores de Riesgo:** En base a estudios prospectivos se ha identificado que la presencia de uno o la combinación de dos de los siguientes factores se asocian a recurrencia: IELV, la profundidad de la invasión del estroma, el tamaño del tumor > 4 cm, positividad de nódulos linfáticos comprometido de parametrio y márgenes positivos (85, 86). Estos factores de riesgos se han disgregado en factores intermedios y altos de acuerdo a su significancia pronóstica (86, 87). Así, la presencia de nódulos linfáticos positivos, márgenes positivos y parametrio comprometidos se consideran factores de riesgo alto (86, 88); mientras que la IELV, invasión profunda del estroma y tamaño de tumor mayor a 4 cm se consideran factores de riesgo intermedio (34, 89). La definición de factores de riesgo intermedios no está aún muy clara, por lo que el GEG consideró en consenso que los factores de riesgo intermedios y altos para nuestro contexto serían los siguientes:

Tabla N° 8: Criterios de Riesgo para terapia adyuvante

Criterios de Riesgo para terapia adyuvante	
Intermedios	Altos
<ul style="list-style-type: none"> • Invasión del Espacio Linfovascular • Invasión profunda del Estroma • Tamaño tumoral mayor a 4 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos linfáticos positivos • Compromiso de parametrios • Márgenes positivos

Justificación de la pregunta:

La evidencia señala que la tasa de respuesta completa del tratamiento quirúrgico primario en cáncer de cuello uterino estadios tempranos es de 70 a 90% (90) por lo que una pequeña porción de la población presenta recurrencia de enfermedad post cirugía. La terapia adyuvante con quimioterapia, radioterapia o quimio-radioterapia, presenta la oportunidad de reducir esta brecha, en este sentido, el GEG consideró importante evaluar la efectividad y seguridad de la terapia adyuvante en pacientes tratadas quirúrgicamente por cáncer de cuello uterino con riesgo de recurrencia.

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
7	Mujeres Cáncer de Cuello Uterino en estadios IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1 con indicación de terapia adyuvante.	<ul style="list-style-type: none"> Histerectomía radical + radioterapia adyuvante Histerectomía radical + Quimioterapia adyuvante Histerectomía radical + Quimioterapia adyuvante + radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Sobrevida Progresión de enfermedad Calidad de vida Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS publicadas dentro de las GPC seleccionadas, no se encontró RS que contestaran a nuestra PICO, por ende, se realizó una búsqueda de RS de novo. Se encontraron dos RS que respondían a nuestra PICO. **(Ver Anexo 2)**

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Rogers (2012)	15/16	Septiembre 2011	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> Muerte dentro de los 5 años Progresión de la enfermedad dentro de los 5 años Eventos adversos
Falcetta (2016)	15/16	Septiembre de 2016	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> Muerte por todas las causas Progresión de enfermedad Toxicidad

Resumen de la evidencia:

Se encontraron dos RS. Rogers et al 2012 (81), evalúa la efectividad y seguridad de RT adyuvante en comparación con la no terapia adyuvante (post histerectomía radical) para cáncer cervical de estadios IB1, IB2 o IIA. Para todos los desenlaces, Rogers et al 2012 (81) utiliza 2 ECA, uno de ellos, Rotman et al 2006 (91), es el que aporta más al metaanálisis y se pudo recuperar al texto completo, el otro Bilek et al 1982 (92), no se pudo recuperar a texto completo. Los criterios de inclusión utilizados por Rotman et al 2006 (91) fueron tener 2 o más de los siguientes factores de riesgo: invasión profunda del estroma, IELV y tumores de más de 4 cm. Excluyeron mujeres con nódulos linfáticos positivos.

Por otro lado, Falcetta et al 2016 (90) evalúa la efectividad y seguridad de la RT adyuvante sola en comparación con la QRT adyuvante en pacientes con cáncer cervical estadios de IA2 a IIA. Para todos los desenlaces, Falcetta et al 2016 (90) utiliza 2 ECA, uno de ellos, Peters et al 2000 (93), es el que aporta más al metaanálisis y se pudo recuperar al texto completo, el otro es un protocolo Protocol CE3005 2001 (94) con datos no publicados, no se pudo recuperar a texto completo. Los criterios de inclusión utilizados por Peters et al 2000 (93) fueron tener alguno de los siguientes factores de riesgo: nódulos linfáticos pélvicos positivos histológicamente comprobados, compromiso de parametrios o márgenes quirúrgicos positivos.

Debido a que las dos RS presentan comparaciones distintas y poblaciones se decide presentar la evidencia de las dos RS. Adicionalmente, ambas RS obtuvieron un alto puntaje de calidad según el instrumento AMSTAR 2 (12) **(Ver Anexo 3)**.

Radioterapia adyuvante vs no tratamiento adyuvante

- **Muerte dentro de los 5 años**
 - La RS de Roger et al 2012 (81) incluyó 2 ECA con 397 pacientes.

- La incidencia de muerte dentro de los 5 años en el grupo que recibió radioterapia adyuvante (11.2%) fue similar en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (16%) (RR: 0.84 95% IC: 0.3 - 2.36)
- **Progresión de enfermedad dentro de los 5 años**
 - La RS de Roger et al 2012 (81) incluyó 2 ECA con 397 pacientes.
 - La incidencia de progresión de enfermedad dentro de los 5 años en el grupo que recibió radioterapia adyuvante (12.2%) fue menor en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (21%) (RR: 0.58 95% IC: 0.37 - 0.91).
- **Eventos adversos hematológicos (Grado 3 y 4)**
 - La RS de Roger et al 2012 (81) incluyó 2 ECA con 388 pacientes.
 - La incidencia de eventos adversos hematológicos en el grupo que recibió radioterapia adyuvante (3.7%) fue similar en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (1%) (RR: 2.38 95% IC: 0.63 – 9.05).
- **Eventos Adversos Gastro-intestinales**
 - La RS de Roger et al 2012 (81) incluyó 2 ECA con 388 pacientes.
 - La incidencia de eventos adversos gastrointestinales en el grupo que recibió radioterapia adyuvante (3.2%) fue similar en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (0%) (RR: 7.32 95% IC: 0.91 - 58.82).
- **Eventos Adversos Genitourinarios de grado 3 y 4**
 - La RS de Roger et al 2012 (81) incluyó 2 ECA con 388 pacientes.
 - La incidencia de eventos adversos genitourinarios en el grupo que recibió radioterapia adyuvante (3.2%) fue similar en comparación con el grupo que no recibió terapia adyuvante (1.5%) (RR: 2.12 95% IC: 0.54 – 8.37).

Quimio-radioterapia adyuvante vs no radioterapia adyuvante

- **Muerte por todas las causas**
 - La RS de Falcetta et al 2016 (90) incluyó 2 ECA con 297 pacientes con un seguimiento de 42 meses.
 - El hazard de muerte en el grupo que recibió Quimio-radioterapia adyuvante fue menor en comparación con el grupo que recibió radioterapia adyuvante. (HR: 0.56 95% IC: 0.36 – 0.87)
- **Progresión de enfermedad**
 - Para este desenlace la RS de Falcetta et al 2016 (90) incluyó 2 ECA con 297 pacientes con un tiempo de seguimiento de 42 meses.
 - El hazard de progresión de enfermedad en el grupo que recibió Quimio-radioterapia concomitante y adyuvante fue menor en comparación con el grupo que recibió radioterapia adyuvante. (HR: 0.47 95% IC: 0.3 – 0.74)
 - La RS analizó otro subgrupo de población, aquellos que recibieron QRT de manera secuencial (primero quimioterapia y luego radioterapia), incluyendo un solo ECA. Encontró que, en esta población, el hazard de progresión de enfermedad en el grupo intervención fue mayor que en el grupo que recibió solo radioterapia adyuvante. (HR: 1.34 95% IC: 0.24 – 7.66)

- **Toxicidad Grado 4**

- La RS de Falcetta et al 2016 (90) incluyó 3 ECA con 321 pacientes.
- La incidencia de eventos definidos como toxicidad grado 4 en el grupo que recibió Quimio-radioterapia adyuvante (23.2%) fue mayor en comparación con el grupo que recibió radioterapia adyuvante (2.6%) (RR: 6.26 95% IC: 2.50 – 15.67).

Adicionalmente, se halló un protocolo de un ECA que tiene el objetivo de comparar quimio-radioterapia contra radioterapia sola en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos con riesgos intermedios de recurrencia (95). Dicho estudio se revisará en la actualización de la presente GPC, cuando sus resultados finales sean publicados.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La evidencia presentada corresponde a dos comparaciones: radioterapia adyuvante vs no terapia; y quimio-radioterapia vs radioterapia. RS de Rogers et al 2012 (81) señala que la radioterapia en pacientes con etapas tempranas de cáncer de cuello uterino y factores de riesgo considerados intermedios (invasión profunda del estroma, IELV y tumores de más de 4 cm, con nódulos linfáticos negativos) es efectiva en términos de progresión de enfermedad, pero no para mortalidad. Por otro lado, Falcetta et al 2016 (90), señala que la quimio-radioterapia en comparación con la radioterapia en pacientes con etapas tempranas de cáncer de cuello uterino y factores de riesgo considerados altos (nódulos linfáticos pélvicos positivos histológicamente comprobados, compromiso de parametrios o márgenes quirúrgicos positivos) es efectiva en términos de mortalidad y también de progresión de la enfermedad.

Según las RS presentadas, en términos de seguridad, la quimio-radioterapia tiene mayores efectos tóxicos que la radioterapia. La radioterapia en comparación con no tratamiento, aparentemente, no tendría efectos adversos graves. Adicionalmente se hallaron dos RS que evaluaron los efectos tóxicos de la quimio-radioterapia en comparación con radioterapia, que mencionan que la quimio-radioterapia presenta más eventos tóxicos hematológicos y gastrointestinales considerados grados 3 y 4 que la radioterapia (96, 97).

Radioterapia adyuvante vs no tratamiento adyuvante

La primera comparación respondida por la RS de Rogers et al 2012 (81) favorece a radioterapia en cuanto a recurrencia de enfermedad a los 5 años pero no haya diferencia entre muerte a los 5 años y eventos adversos. La certeza de esta evidencia es muy baja.

- No diferencia en riesgo de muerte dentro de los 5 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Menor riesgo de progresión de la enfermedad dentro de los 5 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en eventos adversos hematológicos (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en eventos adversos gastrointestinales (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en eventos adversos genitourinarios (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

Quimio-radioterapia adyuvante vs no radioterapia adyuvante

La segunda comparación respondida por la RS de Falcetta et al 2016 (90) favorece a quimio-radioterapia en cuanto muerte por todas las causas y progresión de enfermedad; sin embargo, reporta mayor hazard de toxicidad grado 4. La certeza de esta evidencia es muy baja.

- Menor hazard de muerte por todas las causas (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Menor hazard de progresión de la enfermedad (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- Mayor hazard de eventos adversos (Toxicidad grado 4) (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- En la subpoblación de QRT secuencial, similar hazard de progresión de enfermedad (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados (mortalidad, periodo libre de enfermedad, recaída local o loco-regional, recaída a distancia, supervivencia y eventos adversos) para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares tendrían preferencias por el tratamiento adyuvante altamente efectivo para evitarla progresión y muerte por cáncer de cuello uterino, pero a la vez que tenga los menores efectos adversos posibles. Esto se ve reflejado en el estudio de Abdel-Razaq et al 2017 (98) que menciona que los pacientes se preocupan por la manera en que el tratamiento impactará en sus vidas y en el potencial deterioro de su calidad de vida.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto las recomendaciones pueden ser aceptadas por los profesionales de la salud, ya que se busca la sobrevivencia del paciente.

Factibilidad: El GEG consideró que la aplicación de las recomendaciones era factible en los niveles donde se realiza quimioterapia y radioterapia para cáncer de cuello uterino en EsSalud.

Uso de recursos: El GEG consideró que la aplicación de la quimio-radioterapia sería más costosa que la radioterapia, pero en términos de prevención de recaídas y posteriores intervenciones, el GEG considera que el gasto estaría compensado.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG consideró, en base a la evidencia presentada se debería realizar dos recomendaciones ya que las poblaciones evaluadas en ambas RS tienen distintos factores de riesgo.

En pacientes con factores de riesgo altos, se observó que la quimio-radioterapia es más efectiva que radioterapia sola a pesar que presenta más toxicidad. Por lo tanto, decide emitir una recomendación **a favor** de quimio-radioterapia en esta población.

En pacientes con riesgos intermedio, la radioterapia se perfila mejor que no tratamiento; sin embargo, solo se muestra efectiva en términos de progresión de enfermedad y no de sobrevivencia. Adicionalmente, se toma en consideración que en nuestro contexto el estadiaje y consecuente estratificación de pacientes según factores de riesgo es aún muy baja, lo que se traduce en una pobre sensibilidad de pacientes en verdadero alto o intermedio riesgo. Por ende, el GEG considera que para salvaguardar la vida de las pacientes se debe brindar quimio-radioterapia a los pacientes clasificados como de riesgo intermedio y decide emitir una recomendación **a favor** de quimio-radioterapia en esta población.

• **Fuerza de la recomendación:**

Para la primera recomendación, el GEG es consciente que la quimio-radioterapia presenta mucha más toxicidad que la radioterapia sola y que la evidencia es de muy baja certeza; sin embargo, considera que, para pacientes con factores de riesgo altos, ésta es la mejor opción en términos de sobrevivencia. Así, el GEG decide emitir una **recomendación fuerte**.

Para la segunda recomendación, el GEG toma en cuenta la muy baja certeza de la evidencia y que la recomendación deriva de evidencia indirecta, se decide emitir una **recomendación condicional**.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

1. Tomando en cuenta la evidencia presentada sobre radioterapia en pacientes con riesgo intermedio de la RS de Rogers et al 2012 (81), el GEG decide emitir un punto de BPC en el que se pueda considerar el uso de esta terapia solo en este grupo de pacientes, quedando esta decisión a criterio médico. Así mismo, por consenso se establece que, en casos donde el estado del paciente no sea favorable para recibir este tipo de terapia, se debe considerar radioterapia adyuvante sola.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Recomendación:
 En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de terapia adyuvante y al menos un factor de riesgo alto de los mencionados en la tabla N° 8, recomendamos usar quimio-radioterapia concurrente.
Recomendación fuerte a favor
Calidad de evidencia: baja (⊕⊖⊖⊖)

En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de terapia adyuvante y algún factor de riesgo intermedio pero ningún factor de riesgo alto de los mencionados en la tabla N° 8, sugerimos usar quimio-radioterapia concurrente.
Recomendación condicional a favor
Calidad de evidencia: baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano con indicación de terapia adyuvante con un estado de salud no favorable para tolerar la quimio-radioterapia, o por criterio médico no son candidatas a quimio-radioterapia, considerar de radioterapia sola.

Pregunta 8: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de quimio-radioterapia ¿qué esquema de quimioterapia se debería dar: en base a cisplatino, gemcitabina o paclitaxel-carboplatino concomitante a radioterapia?

Conceptos previos:

- **Quimioterapia:** La quimioterapia consta de drogas dirigidas a detener la proliferación de las células neoplásicas al dañar su ADN, éstas pueden actuar durante todo el ciclo de crecimiento de dichas células o en alguna fase específica de la misma, existe otro grupo que actúan cuando las células neoplásicas no están activas (82).
- **Quimioterapia en base a platinos:** Cisplatino y carboplatino se encuentran en el grupo de drogas que actúan en cualquier momento del ciclo celular, también son llamados “agentes alquilantes” porque forman enlaces covalentes entre los grupos alquilo y moléculas neuclófilas presentes en el ADN, deteniendo así, la replicación de ADN y la transcripción de ARN. La principal diferencia de estas dos drogas se encuentra en los efectos adversos. El cisplatino presenta efectos adversos importantes y es considerado la droga más nefrotóxica, por el contrario, el carboplatino presenta efectos adversos menos importantes, es 10 veces más soluble y se elimina más fácilmente que el cisplatino (99).
- **Quimioterapia en base a gemcitabina:** Gemcitabina, por otro lado, se encuentra en el grupo de drogas que actúan en un momento específico del ciclo de las células, también es conocida como de tipo anti-metabolito porque actúa solo durante la fase en que los cromosomas celulares están duplicándose (100). Esta droga interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos a través de las acciones del difosfato y trifosfato. El difosfato de gemcitabina inhibe el ribonucleótido reductasa que es un componente para la síntesis de ADN y reduce la concentración intracelular de desoxicitidina-5'-trifosfato, ayudando así, a que el trifosfato de gemcitabina sea incorporado en el ADN celular e inhiba mayor síntesis de ADN (101).
- **Quimioterapia en base a paclitaxel:** Se encuentra, también, en el grupo de drogas que actúan en un momento específico del ciclo de las células, específicamente en el proceso de mitosis sin afectar el ADN y son derivados de productos naturales como plantas (100). Paclitaxel opera inhibiendo la reorganización de la dinámica de los micortúbulos, necesarios en el proceso mitótico de las células (101).

Justificación de la pregunta:

Dado la evidencia a favor de la quimioterapia concomitante a radioterapia en el tratamiento adyuvante, el GEG consideró importante evaluar la eficacia y seguridad de diferentes esquemas de quimioterapéuticos.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
8	Mujeres cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1) con indicación de terapia adyuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino • Gemcitabina • Paclitaxel-carboplatino 	<ul style="list-style-type: none"> • Periodo libre de enfermedad • Recaída local o loco- regional • Recaída a distancia • Supervivencia • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS publicadas dentro de las GPC seleccionadas, no se encontró RS que contestaran a nuestra PICO, por ende, se realizó una búsqueda de RS de novo, pero no se encontró ninguna. Se decidió realizar una búsqueda de ECA de novo, tampoco se halló resultados **(Ver Anexo 2)**

En la búsqueda de GPC, solo se encontró que la GPC de Colombia (11) respondía a una pregunta similar a nuestra PICO en base a 12 estudios primarios entre ECAS y observacionales. Para la presente GPC se decidió tomar sólo los ECA que evaluaban quimioterapia y radioterapia concomitante posterior a la cirugía (tratamiento adyuvante) en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos IA1, IA2, IB1, IB2 y IIA1. Solo un ECA cumplía estos criterios (102).

Se decidió tomar la evidencia presentada por el ECA de Sehouli et al 2012 (102), encontrado en el cuerpo de evidencia de la GPC de Colombia (11). Según el instrumento de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane, el estudio tiene alto riesgo de sesgo (13). **(Ver Anexo 3)**

Estudio	Tipo de Estudio	Riesgo de Sesgo según Cochrane	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Sehouli 2012	ECA	Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión a los 2 años • Recurrencia • Supervivencia general estimada a 5 años • Toxicidad

Resumen de la evidencia:

El ECA de Sehouli et al 2012 (102) compara quimio-radioterapia adyuvante con paclitaxel más carboplatino seguido de radioterapia (grupo de paclitaxel + carboplatino (PC) = 132) contra cisplatino concomitante a radioterapia (grupo cisplatino (C) = 131) en pacientes con cáncer de cuello uterino de alto riesgo después de histerectomía radical y linfadenectomía. Se incluyeron pacientes IB2 – IIB o pacientes en estadio IBI con algún factor de riesgo. El seguimiento promedio fue de 42.5 meses en el grupo TC y 37 meses en el grupo C.

Se encontró que:

- **Supervivencia libre de progresión a los 2 años (SLP)**
 - La incidencia de supervivencia libre de progresión en el grupo PC (87.2%) fue similar que en el grupo C (81.8%) (HR ajustado 0.48; 95% IC 0.25–0.92)
 - En el material suplementario se encuentra otro tamaño de efecto, no se especifica de qué tipo de análisis proviene, pero se presume que es de un análisis univariado donde el HR fue de 0.67; 95% IC 0.37 – 1.21. Se decidió utilizar el resultado del análisis multivariado por controlar variables confusoras.

- **Recurrencia**
 - La incidencia de recurrencia en el grupo PC (12.1%) fue similar que en el grupo C (19.1%), (OR 0.58; 95% IC: 0.27 - 1.21) (cifras calculadas por el grupo metodológico en base a los resultados del estudio).

- **Supervivencia general estimada a 5 años (SG)**

- La incidencia de supervivencia general estimada a 5 años en el grupo PC (84.2%) fue similar que en el grupo C (77.4%) (HR ajustado 0.59; 95% CI 0.3–1.18)
 - En el material suplementario se encuentra otro tamaño de efecto, no se especifica de qué tipo de análisis proviene, pero se presume que es de un análisis univariado donde el HR fue de 0.73; 95% IC 0.38 – 1.40. Se decidió utilizar el resultado del análisis multivariado por controlar variables confusoras.
- **Perfil de toxicidad**
 - La incidencia de eventos de toxicidad hematológica grado 3/4 en el grupo PC (34%) fue menor que el grupo de C (48%) (log-rank test P = 0.028).
 - La incidencia de trombosis venosa profunda en el grupo PC (1.6%) fue menor que el grupo de C (6.5%) (log-rank test P = 0.047).
 - La incidencia de vómitos grado ½ en el grupo PC (22.2%) fue menor que el grupo de C (6.9%) (log-rank test P = 0.01).
 - La incidencia de neutropenia severa en el grupo PC (25.9%) fue mayor que el grupo de C (9.5%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de alopecia grado 2 en el grupo PC (87.9%) fue mayor que el grupo de C (4.1%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de mucositis grado ½ en el grupo PC (28.6%) fue mayor que el grupo de C (11.5%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de artralgia grado 1/3 en el grupo PC (46.8%) fue mayor que el grupo de C (6.6%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de mialgia grado 1/3 en el grupo PC (41.3%) fue mayor que el grupo de C (13.9%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de neurotoxicidad en el grupo PC (65.9%) fue mayor que el grupo de C (15.6%) (log-rank test P <0.001).
 - La incidencia de neurotoxicidad en el grupo PC (65.9%) fue mayor que el grupo de C (15.6%) (log-rank test P <0.001).
 - No existieron diferencias significativas entre las intervenciones en cuanto a dermatitis radiogénica, disuria, hematuria, sangrado rectal, incontinencia, y efectos adversos de la radiación a largo plazo.
 - **Calidad de Vida Específica a la enfermedad**
 - Los promedios de los puntajes de la herramienta FACT-Cx fueron mejorando constantemente sin mostrar diferencia significativa entre los grupos. No muestran datos estadísticos.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

La evidencia encontrada solo reporta la comparación entre paclitaxel-carboplatino y cisplatino como tratamiento adyuvante. Ésta favorece al paclitaxel-carboplatino en relación a SLP a los 2 años, pero no encuentra diferencias entre paclitaxel-carboplatino y cisplatino en relación a SG a los 5 años ni recurrencia. La certeza de la evidencia presentada fue muy baja para los desenlaces de SLP, SG y recurrencia; los desenlaces de toxicidad no pudieron ser evaluados ya que el estudio no reportaba los datos necesarios para hacerlo. Sin embargo, se aprecia una tendencia a menor cantidad de eventos adversos en el grupo de paclitaxel-Carboplatino en comparación con el grupo cisplatino.

- Mayor supervivencia libre de progresión a los 2 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

- No diferencia en supervivencia general estimada a los 5 años (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)
- No diferencia en recurrencia (**calidad de la evidencia: muy baja. Ver Anexo 4**)

No se encontraron estudios que evalúen gemcitabina en comparación con los otros dos regímenes, ni en la población buscada.

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados supervivencia libre de progresión, supervivencia general estimada a los 5 años y recurrencia para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes y familiares tendrían preferencias por el tratamiento más efectivo y con menos efectos adversos que le permitan continuar con su vida durante el tratamiento.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que en nuestro contexto los médicos aceptarían las recomendaciones propuestas porque son similares a los procedimientos que actualmente realizan.

Factibilidad: El GEG consideró que la aplicación de las recomendaciones era factible en los niveles donde se realiza quimioterapia para cáncer de cuello uterino en EsSalud ya que los insumos necesitados están disponibles.

Uso de recursos: Una dosis de carboplatino y paclitaxel en un paciente con una superficie corporal de 1.7 m² asciende a 66.94 soles según la dosis evaluada en el estudio, mientras que una dosis de cisplatino asciende a 24.12 soles. Tomando en cuenta los costos actuales de los fármacos evaluados y las dosis requeridas, se concluyó que el tratamiento con carboplatino y paclitaxel es significativamente más costoso que el tratamiento con cisplatino.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG consideró que la evidencia presentada era insuficiente y de muy baja certeza para valorar a carboplatino y paclitaxel sobre el cisplatino. La escasa evidencia sobre este punto en la población objetivo dificulta la deliberación sobre el mejor esquema quimioterapéutico. Sin embargo, se tomó en cuenta el elevado costo de la terapia con taxo-carboplatino en comparación con cisplatino; por lo cual el GEG decide emitir una recomendación **a favor** de cisplatino.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja, el GEG decidió asignarle una fuerza **condicional**.

Planteamiento de puntos de Buena Práctica Clínica:

1. El GEG consideró importante emitir un BPC sobre la dosis de cisplatino a usar. En base a la experiencia clínica, el GEG concluye que la dosis podría ser ajustada a las características de la paciente.
2. Adicionalmente decide señalar la dosis de radioterapia según GPC internacionales (32-34) y los ECA (93, 102, 103). En base a la experiencia clínica, el GEG concluye que la dosis podría ajustarse a las características de la paciente.
3. El GEG decide incluir un BPC en relación a la braquiterapia en pacientes de estadios tempranos. No existe evidencia sólida para la adición de braquiterapia a la quimio-radioterapia adyuvante. Se ha hallado un estudio observacional de Lan et al 2017 (104) que compara quimio-radioterapia con braquiterapia añadida contra quimio-radioterapia sin braquiterapia; señala que al análisis con Kaplan–Meier no hay diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia general a los 3 años entre los grupos ($p=0.280$ y $p=0.434$ respectivamente). Solo halla diferencia significativa en el subgrupo de pacientes con al menos un factor de riesgo alto (nódulos linfáticos positivos, parametrio comprometido o márgenes positivos) ($p=0.037$). Por otro lado, diversas GPC internacionales (10, 32, 34) sugieren de manera condicional la adición de braquiterapia a la quimio-radioterapia. Por ende, el GEG concluye que el uso actual de braquiterapia añadida a la quimio-radioterapia como terapia adyuvante en pacientes con estadios tempranos de cáncer de cuello uterino es un consenso de expertos y que la evidencia de su efectividad aún es escasa.
4. Por último, el GEG considera importante señalar la alternativa terapéutica para pacientes con falla renal que está imposibilitados de recibir quimioterapia con cisplatino, dada su conocida nefrotoxicidad. El GEG consideró que, al no encontrarse evidencia directa, se podría tomar en cuenta que la combinación carboplatino más paclitaxel, no difería del cisplatino en términos de recurrencia y supervivencia general estimada a los 5 años. Además, se valoró las recomendaciones de tres GPC (10, 33, 34) en las que se recomienda el uso de carboplatino en pacientes que no son candidatos para cisplatino en cáncer cervical de estadios avanzados, recurrentes o metastásicos. El GEG reitera la escasa evidencia sobre el tema en la población objetivo. En base a lo anterior, el GEG concluye que la alternativa terapéutica para pacientes con falla renal sería carboplatino. La dosis debería basarse en la ecuación de Calvert que usa las variables de Área Bajo la Curva (AUC siglas en inglés) y la tasa de filtración glomerular (TFG), según ecuación de Cockcroft-Gault, según el informe de la FDA (105) y la NCCN (106). Los objetivos de AUC van desde 4 a 6 mg/mL/min, mientras mayor sea el objetivo de AUC mayor será la toxicidad citar (107), el establecimiento de este objetivo queda a criterio médico.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínica:

Recomendación:

En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (IA1, IA2, IB1 y IIA1) e indicación de quimio-radioterapia adyuvante, sugerimos utilizar quimioterapia en base a Cisplatino.

Recomendación Condicional

Calidad de evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buenas prácticas clínicas:

1. Para terapia adyuvante con quimioterapia se utilizará una dosis de cisplatino a criterio médico, en base a características de la paciente.
2. Para terapia adyuvante con radioterapia externa la dosis estándar será de 45 a 50 Gy en fracciones estándar (1.8 o 2.0 Gy diario), pudiendo ésta ser modificada a criterio médico según características del paciente.
3. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1 y IIA1) e indicación de terapia adyuvante, la adición de braquiterapia aún no cuenta con evidencia sólida que sustente su efectividad sobre la quimio-radioterapia externa sola.
4. En mujeres con indicación de terapia adyuvante y con falla renal que no pueden recibir cisplatino, considerar el uso de carboplatino como alternativa quimio-terapéutica en las dosis basadas en la fórmula Calvert recomendadas por la FDA y el NCCN según tasa de filtración glomerular obtenida mediante la ecuación Cockcroft-Gault.

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica

Los indicadores de evaluación y monitoreo de la GPC serán los siguientes:

Tema	Indicador	Numerador	Denominador
Tratamiento	Proporción de mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de evaluación ganglionar pélvica que se les realizó linfadenectomía pélvica bilateral.	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) que se les realizó linfadenectomía pélvica bilateral	Total de mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de evaluación ganglionar pélvica
Tratamiento	Proporción de mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación cirugía (histerectomía o traquelectomía) que se les realizó a través de laparotomía.	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación cirugía (histerectomía o traquelectomía) que se les realizó cirugía a través de laparotomía	Total de mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación cirugía (histerectomía o traquelectomía)
Tratamiento	Proporción de mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de quimio-radioterapia adyuvante que reciban braquiterapia adicional.	Mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de quimio-radioterapia adyuvante que reciban braquiterapia adicional.	Total de mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de quimio-radioterapia adyuvante.

VIII. Referencias Bibliográficas

1. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet* (London, England). 2017;389(10071):847-60.
2. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* (London, England). 2011;378(9801):1461-84.
3. Dirección General de Epidemiología. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DEL CÁNCER EN EL PERÚ, 2013. 1º ed. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
4. Marth C Fau - Landoni F, Landoni F Fau - Mahner S, Mahner S Fau - McCormack M, McCormack M Fau - Gonzalez-Martin A, Gonzalez-Martin A Fau - Colombo N, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. (1569-8041 (Electronic)).
5. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimera N, Alejo M, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2014;27(12):1559-67.
6. Basu P, Mittal S, Bhadra Vale D, Chami Kharaji Y. Secondary prevention of cervical cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* 2018;47:73-85.
7. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2018;143 Suppl 2:22-36.
8. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2010;182(18):E839-42.
9. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSa; 2015.
10. Lim MC, Lee M, Shim SH, Nam EJ, Lee JY, Kim HJ, et al. Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *Journal of gynecologic oncology.* 2017;28(3).
11. Chile MdSyPSd. Guía de Práctica Clínica para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo. Guía completa. Colombia2014.
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed).* 2017;358:j4008.
13. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed).* 2011;343:d5928.
14. Wells G SB, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute. 2009.
15. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine.* 2011;155(8):529-36.
16. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology.* 2013;66(7):719-25.
17. DiSaia PC, William; Mannel, Robert; McMeekin, Scott; Mutch, David. *Oncología Ginecológica Clínica.* 9º ed. Barcelona: Elsevier; 2018.

18. American Cancer Society. Radiation Therapy for Cervical Cancer: American Cancer Society;; 2016 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/treating/radiation.html>].
19. American Cancer Society. Radiation Therapy Basics: American Cancer Society;; 2018 [Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/basics.html>].
20. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9077):535-40.
21. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *Journal of gynecologic oncology*. 2017;28(3):e34.
22. Machida H, Matsuo K, Furusawa A, Kita T, Kitagawa R, Mikami M. Profile of treatment-related complications in women with clinical stage IB-IIB cervical cancer: A nationwide cohort study in Japan. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210125-e.
23. Koontz B. Radiation Therapy Treatment Effects: An Evidence-based Guide to Managing Toxicity New York: Springer Publishing Company; 2018.
24. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56(4):937-49.
25. Fokom Domgue J, Schmeler KM. Conservative management of cervical cancer: Current status and obstetrical implications. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2019;55:79-92.
26. Mann W. Radical hysterectomy. *UpToDate*. 2018.
27. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *The Lancet Oncology*. 2008;9(3):297-303.
28. Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(11):1200-9.
29. Feng Y, Zhang Z, Lou T, Wang S, Bai H, Zhang Z. The security of radical trachelectomy in the treatment of IA-IIA cervical carcinoma requires further evaluation: updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;299(6):1525-36.
30. Sun H, Cao D, Shen K, Yang J, Xiang Y, Feng F, et al. Piver type II versus type III hysterectomy in the treatment of early-stage cervical cancer: midterm follow up results of a randomized controlled trial. *Frontiers in Oncology*. 2018;8:568.
31. Canadian Cancer Trials Group. Radical versus simple hysterectomy and pelvic node dissection in patients with low-risk early stage cervical cancer (SHAPE). [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658930>].
32. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-Gonzalez A, Feldman S, Gultekin M, et al. Management and care of women with invasive cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified clinical practice guideline. *Journal of global oncology*. 2016;2(5):311-40.
33. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv72-iv83.
34. Network NCC. Cervical Cancer NCCN Evidence Blocks: National Comprehensive Cancer Network; 2018.
35. Hou J, Goldberg GL, Qualls CR, Kuo DY, Forman A, Smith HO. Risk factors for poor prognosis in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix (IA1 and IA2): a pooled analysis. *Gynecologic oncology*. 2011;121(1):135-42.

36. Poynor E, Marshall D, Sonoda Y, Slomovitz B, Barakat R, Soslow R. Clinicopathologic features of early adenocarcinoma of the cervix initially managed with cervical conization. *Gynecologic oncology*. 2006;103(3):960-5.
37. Qian Q, Yang J, Cao D, You Y, Chen J, Shen K. Analysis of treatment modalities and prognosis on microinvasive cervical cancer: a 10-year cohort study in China. *Journal of gynecologic oncology*. 2014;25(4):293-300.
38. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, Borba PP, Conceição JCJ, Zeferino LC. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2015;25(4):694-8.
39. Delgado G, Bundy B, Fowler Jr W, Stehman F, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 1989;35(3):314-20.
40. Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P, Solima E, Fontanelli R, Dousias V, et al. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2005;15(1):88-93.
41. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2001;11(3):180-6.
42. Maas CP, Kenter GG, Trimbos JB, Deruiter MC. Anatomical basis for nerve-sparing radical hysterectomy: immunohistochemical study of the pelvic autonomic nerves. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2005;84(9):868-74.
43. Cibula D, Abu-Rustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer--surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecologic oncology*. 2010;116(1):33-7.
44. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD007585-CD.
45. Lai JC-Y, Lai K-J, Yu EY-Y, Hung S-T, Chu C-Y, Wang K-L. Sentinel lymphatic mapping among women with early-stage cervical cancer: A systematic review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;57(5):636-43.
46. Wang X-J, Fang F, Li Y-F. Sentinel-lymph-node procedures in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2015;32(1):385-.
47. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(1):1-20.
48. Tax C, Rovers MM, de Graaf C, Zusterzeel PL, Bekkers RL. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecologic oncology*. 2015;139(3):559-67.
49. Cheng-Yen Lai J, Yang MS, Lu KW, Yu L, Liou WZ, Wang KL. The role of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: A systematic review. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2018;57(5):627-35.
50. Costa S, Marra E, Martinelli GN, Santini D, Casadio P, Formelli G, et al. Outcome of conservatively treated microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix during a 10-year follow-up. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(1):33-8.
51. Elliott P, Coppleson M, Russell P, Liouros P, Carter J, MacLeod C, et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2000;10(1):42-52.

52. van Meurs H, Visser O, Buist MR, Ten Kate FJ, van der Velden J. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage IA2 cervical cancer: a population-based study and literature review. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(1):21-6.
53. Webb JC, Key CR, Qualls CR, Smith HO. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(5 Pt 1):701-6.
54. Bouchard-Fortier G, Reade CJ, Covens A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? *Gynecologic oncology*. 2014;132(3):624-7.
55. Kato T, Takashima A, Kasamatsu T, Nakamura K, Mizusawa J, Nakanishi T, et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). *Gynecologic oncology*. 2015;137(1):34-9.
56. Coutant C, Cordier AG, Guillo E, Ballester M, Rouzier R, Darai E. Clues pointing to simple hysterectomy to treat early-stage cervical cancer. *Oncology reports*. 2009;22(4):927-34.
57. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(1):93-9.
58. Lennox GK, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecologic oncology*. 2017;144(1):16-20.
59. Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, Anota A, Leitao M, Mathevet P, et al. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2019;29(4):829-34.
60. *Handbook of Medical-Surgical Nursing*. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
61. Lim MC, Lee M, Shim SH, Nam EJ, Lee JY, Kim HJ, et al. Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *Journal of gynecologic oncology*. 2017;28(3):e22.
62. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(20):1895-904.
63. Cao T, Feng Y, Huang Q, Wan T, Liu J. Prognostic and Safety Roles in Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy in Cervical Cancer: A Meta-analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2015;25(12):990-8.
64. Wang YZ, Deng L, Xu HC, Zhang Y, Liang ZQ. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC cancer*. 2015;15:928.
65. Zhao Y, Hang B, Xiong GW, Zhang XW. Laparoscopic Radical Hysterectomy in Early Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2017;27(11):1132-44.
66. Holman DA. Fertility Preservation in Gynecologic Cancer. *Seminars in oncology nursing*. 2019;35(2):202-10.
67. Pareja R, Rendon GJ, Sanz-Lomana CM, Monzon O, Ramirez PT. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - a systematic literature review. *Gynecologic oncology*. 2013;131(1):77-82.
68. Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. *Annals of Oncology*. 2010;22(1):59-67.
69. Plante M, Gregoire J, Renaud M-C, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecologic oncology*. 2011;121(2):290-7.
70. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a

- comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecologic oncology*. 2007;106(1):132-41.
71. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC cancer*. 2018;18(1):530.
 72. Huang B-x, Fang F. Progress in the Study of Lymph Node Metastasis in Early-stage Cervical Cancer. *Current medical science*. 2018;38(4):567-74.
 73. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IE, Paraskevaïdi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(11).
 74. Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, et al. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;39(1):74-81.
 75. Zhang Q, Li W, Kanis MJ, Qi G, Li M, Yang X, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46580.
 76. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(20):4174-83.
 77. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(11):1151.
 78. Atherton PJ, Smith T, Singh JA, Huntington J, Diekmann BB, Huschka M, et al. The relation between cancer patient treatment decision-making roles and quality of life. *Cancer*. 2013;119(12):2342-9.
 79. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012;118(6):1710-7.
 80. patológico INdCe. Diccionario de Cáncer: estadio clínico: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EEUU; [Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/estadio-clinico>].
 81. Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(5):Cd007583.
 82. Skeel RK, SN. *Handbook of Cancer Chemotherapy*. Décimo Septa ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 896 p.
 83. Society AC. *Radiation Therapy for Cervical Cancer*: American Cancer Society; 2016 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/treating/radiation.html>].
 84. Society AC. *Radiation Therapy Basics*: American Cancer Society; 2017 [Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/basics.html>].
 85. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin B-U, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1990;38(3):352-7.
 86. Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, et al. The issues regarding postoperative adjuvant therapy and prognostic risk factors for patients with stage I-II cervical cancer: A review. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2017;43(4):617-26.
 87. Solis JA. Tratamiento adyuvante del cáncer cérvico uterino: Factores de riesgo, indicaciones y tratamiento. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2005;70(1):41-8.

88. Asano H, Todo Y, Watari H. Adjuvant chemotherapy for early-stage cervical cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2016;28(2):228.
89. 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. *Gynecologic oncology*. 1999;73(2):177-83.
90. Falcetta FS, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT, Rosa DD. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;11:Cd005342.
91. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006;65(1):169-76.
92. Bilek K, Ebeling K, Leitsmann H, Seidel G. Radical pelvic surgery versus radical surgery plus radiotherapy for stage Ib carcinoma of the cervix uteri. Preliminary results of a prospective randomized clinical study. *Archiv fur Geschwulstforschung*. 1982;52(3):223-9.
93. Peters III WA, Liu P, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2000;55(8):491-2.
94. UK CR. A prospective randomised trial of adjuvant chemotherapy in node positive early stage carcinoma of the cervix - Protocol CE3005. UK Clinical Trials Register 2001 [3374305]. 2001.
95. Group GO. Radiation Therapy With or Without Chemotherapy in Patients With Stage I-IIA Cervical Cancer Who Previously Underwent Surgery. *ClinicalTrialsgov Identifier: NCT01101451*. 2010.
96. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2003;68(3):217-26.
97. Koning CC, Wouterse SJ, Daams JG, Uitterhoeve LL, van den Heuvel MM, Belderbos JS. Toxicity of concurrent radiochemotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature. *Clinical lung cancer*. 2013;14(5):481-7.
98. Abdel-Razaq W, Alzahrani M, Bustami R, Alolah Y, Almutlag M. Exploring patient's perceptions of cancer chemotherapy side effects. *Education*. 2017;60:60.0.
99. Benedí JGDR, M. Fármacos antineoplásicos (I). *Farmacia Profesional*. 2006;20(2):60-5.
100. Society AC. How Chemotherapy Drugs Work 2016 [Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>].
101. Administration FaD. TAXOL® (paclitaxel) INJECTION (Patient Information Included). Princeton. 2011.
102. Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, et al. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(9):2259-64.
103. Sun W, Wang T, Shi F, Wang J, Wang J, Hui B, et al. Randomized phase III trial of radiotherapy or chemoradiotherapy with topotecan and cisplatin in intermediate-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy. *BMC cancer*. 2015;15:353.
104. Lan M-L, Yu X, Xiao H, Zhou P, Hu N, Liu Y, et al. Comparison of chemoradiotherapy with and without brachytherapy as adjuvant therapy after radical surgery in early-stage cervical cancer with poor prognostic factors: An observational study. *Medicine*. 2017;96(46).

105. Administration FaD. PARAPLATIN® (carboplatin) Injection
106. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Chemotherapy Order Templates (NCCN Templates®) Appendix B. National Comprehensive Cancer Network; 2018.
107. van Warmerdam LJ, Rodenhuis S, ten Bokkel Huinink WW, Maes RA, Beijnen JH. The use of the Calvert formula to determine the optimal carboplatin dosage. Journal of cancer research and clinical oncology. 1995;121(8):478-86.