

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA COSTARRICENSE (GOC):
DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN
DE CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO EN COSTA RICA.

Tesis sometida a consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Ginecología Oncológica
para optar al grado y título de Especialidad en Ginecología Oncológica.

JUAN ANTONIO PICÁNS PUENTE

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica.

2018

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi esposa Laura, y a mis hijos Santiago y Verónica. Su apoyo, paciencia y comprensión para compartir el tiempo familiar con esta demandante profesión, me han permitido alcanzar metas y logros que jamás hubiera obtenido sin su amor, cariño y acompañamiento incondicional.

Agradecimientos

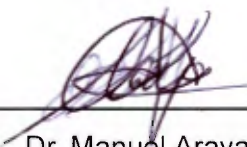
Aprovecho este espacio para agradecerle a todos los maestros que han intervenido en mi vida profesional, que sin ningún interés de por medio han compartido su sabiduría, conocimiento y destrezas. Un profundo agradecimiento a todos ellos, destacando durante mi formación como especialista en ginecología al Dr. Carlos Manuel Prada Díaz, al Dr. Jorge Sagot Salgado y al Dr. Fernando Malavassi Anguizola; y durante mi formación como especialista en ginecología oncológica al Dr. Hoptan Birmingham Sánchez y al Dr. Manuel Araya Vargas.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ginecología Oncológica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Ginecología Oncológica.”

Dr. Álvaro Morales Ramírez

Decano

Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Manuel Araya Vargas

Coordinador Nacional

Especialidad en Ginecología Oncológica



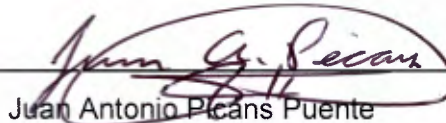
Dr. Manuel Araya Vargas

Director de Tesis



Dr. Luis Alonso Orozco Villalobos

Asesor



Juan Antonio Picans Puente

Candidato

Tabla de Contenidos

Portada	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Hoja de Aprobación	iv
Tabla de Contenidos	v
Resumen	vii
Resumen en Inglés	viii
Lista de Gráficos	ix
Lista de Tablas	x
Lista de Figuras	xi
Lista de Abreviaturas	xii
Capítulo 1: Introducción	1
1. Objetivo General	1
2. Objetivos Específicos	1
Capítulo 2: Marco Teórico	3
1. Histopatología	4
2. Estadiaje	5
2.1 Evaluación del Carcinoma Microinvasor	8
2.2 Evaluación inicial del carcinoma clínicamente evidente	8
3. Manejo	9
3.1 Procedimientos quirúrgicos	9
3.2 Quimioterapia neoadyuvante y cirugía	12
3.3 Radioterapia primaria	12
3.4 Quimiorradiación	13
3.5 Enfermedad metastásica (estadio IVB)	14
4. Recurrencias	14
Capítulo 3: Metodología	16
1. Población	16
2. Información a Recolectar	16

2.1 Identificación	17
2.2 Diagnóstico	17
2.3 Tratamiento	18
2.4 Seguimiento	19
3. Plataforma Informática	19
Capítulo 4: Resultados	22
1. Diseño de la aplicación	22
2. Resultados Descriptivos	26
Capítulo 5: Discusión	29
Bibliografía	31

Resumen

En Costa Rica, la mayoría de los casos de cáncer de cérvix son tratados en los hospitales centrales de la Caja Costarricense de Seguro Social. A pesar de la pequeña área geográfica y la concentración de estas pacientes en pocos hospitales del Gran Área Metropolitana, las limitaciones de tiempo, recurso humano y económico han limitado la recolección de la información y la evaluación multicéntrica de los resultados de los tratamientos aplicados en estas pacientes. De esta manera, se propone diseñar e implementar una base de datos que recopile la información de los casos nuevos de cáncer de cuello uterino diagnosticados y tratados en Costa Rica a partir de enero del 2015. En esta base de datos se estandarizan las opciones para cada variable a recolectar, y se homogenizan a través de una aplicación basada en la nube y diseñada en la plataforma File Maker Pro®.

El resultado de este diseño fue una aplicación de interfaz amigable y sencilla que permite la digitalización de la información de manera rápida y eficiente. Luego de dos años y medio de recolección de información, se han logrado recopilar los datos de 146 casos nuevos de cáncer de cérvix. Aunque el plazo de tiempo es muy corto para poder realizar un análisis de mortalidad, es evidente que la información recolectada permite la caracterización y análisis objetivo de los casos registrados. La implementación de una base de datos en la nube, que permite el acceso de múltiples usuarios, en diferentes partes del país, utilizando diferentes tipos de dispositivos; ha permitido sobrepasar algunas de las barreras que tradicionalmente han limitado los estudios colaborativos multicéntricos. Con el paso del tiempo y el adecuado registro de los casos, esta herramienta permitirá análisis más completos, revisión de la mortalidad en este grupo de pacientes, y permitirá una valiosa retroalimentación a las unidades y centros hospitalarios.

Resumen en Inglés

In Costa Rica, the majority of cases of cervical cancer are treated in the central hospitals of Caja Costarricense de Seguro Social. Despite the small geographic area and the concentration of these patients in a few hospitals in the Greater Metropolitan Area, the limitations of time, human and economic resources have limited the collection of information and the multicentric evaluation of the results of the treatments applied in these patients. Therefore, it is proposed to design and implement a database that collects information on new cases of cervical cancer diagnosed and treated in Costa Rica as of January 2015. In this database the options are standardized for each variable to be collected, and homogenized through a cloud-based application and designed on the File Maker Pro® platform.

The result of this design was a friendly and simple interface application that allows the digitization of information quickly and efficiently. After two and a half years of information gathering, data on 146 new cases of cervical cancer have been collected. Although the time period is very short to perform a mortality analysis, it is evident that the information collected allows the characterization and objective analysis of the registered cases. The implementation of a cloud database, which allows the access of multiple users, in different parts of the country, using different types of devices; has allowed to overcome some of the barriers that have traditionally limited multicenter collaborative studies. With the passage of time and the proper registration of cases, this tool will allow a more complete analysis, review of mortality in this group of patients, and valuable feedback to units and hospitals.

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Incidencia y Mortalidad_____	3
Gráfico 2. Distribución por Provincia_____	27
Gráfico 3. Distribución por Estadiaje Clínico_____	28

Lista de Tablas

Tabla 1. Clasificación Histopatológica_____	4
Tabla 2. Sistema de Estadiaje de FIGO_____	5
Tabla 3. Sistema de Estadiaje de FIGO y TNM_____	6
Tabla 4. Agrupamiento por Estadios_____	7
Tabla 5. Clasificación Modificada de la Histerectomía Radical_____	11

Lista de Figuras

Figura 1. Pantalla Inicial	22
Figura 2. Pantalla de Identificación	23
Figura 3. Detalles del Caso: Diagnóstico	24
Figura 4. Detalles del Caso: Tratamiento	25
Figura 5. Detalles del Caso: Seguimiento	25
Figura 6. Mensaje de Error: Validación de Datos	25
Figura 7. Manual del Usuario	26

Lista de Abreviaturas

- VPH - Virus de papilloma humano
- FIGO - Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
- UICC - Unión Internacional Contra Cáncer
- AJCC - Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer
- TNM - Tamaño, ganglios linfáticos, metástasis
- LEEP - Procedimiento excisional electroquirúrgico con asa
- NIC - Neoplasia intraepitelial cervical
- RM - Resonancia magnética
- TAC - Tomografía axial computarizada
- TEP - Tomografía emisora de positrones
- HR - Relación de riesgo
- GOC - Grupo Colaborativo de Ginecología Oncológica Costarricense

Capítulo 1: Introducción

La mayoría de los casos de cáncer de cérvix en Costa Rica son tratados en los hospitales centrales de la Caja Costarricense de Seguro Social; Hospital Calderón Guardia, Hospital México y Hospital San Juan de Dios. Gracias a la formación de especialistas en ginecología oncológica, también ha sido posible extender esta atención a hospitales más pequeños como: Hospital Max Peralta de Cartago, Hospital San Vicente de Paúl de Heredia, Hospital de Alajuela y Hospital de la Mujer.

La atención de todos estos casos está en las manos de aproximadamente veinte ginecólogos especialistas en ginecología oncológica. A pesar de ser un grupo relativamente pequeño, y una extensión geográfica pequeña; no se cuenta con una herramienta que registre adecuadamente la información de estas pacientes. Algunos esfuerzos son hechos de manera individual por algunos de los hospitales mencionados, sin embargo en el pasado se han tenido limitaciones de recurso humano, tiempo, financiamiento, infraestructura; entre otras. En la actualidad, la revolución tecnológica e informática, facilita la recolección de información y el trabajo colaborativo multicéntrico; permitiendo sobrepasar algunas de las limitaciones que se han tenido en años previos.

Esta carencia en el registro uniforme del diagnóstico, estadiaje y tratamiento; impide la autoevaluación de las intervenciones realizadas por nuestros centros en la sobrevida y calidad de vida de nuestras pacientes. Al mismo tiempo, se dificulta la estandarización de los tratamientos, las revisiones retrospectivas, y la comunicación entre centros hospitalarios.

1. Objetivo general

- Diseñar e implementar una base de datos que recopile la información de los casos nuevos de cáncer de cuello uterino diagnosticados y tratados en Costa Rica.

2. Objetivos específicos

- Registrar para cada uno de los casos nuevos de cáncer de cérvix la siguiente información:
 - Procedencia (provincia, cantón, distrito).
 - Fecha del diagnóstico.

- Características básicas del estudio anatomopatológico.
- Detalles del estadiaje clínico y/o quirúrgico.
- Fecha de cirugía.
- Fecha de inicio y final de radioterapia y/o quimioterapia.
- Descripción de los procedimientos y tratamientos implementados: cirugía, radioterapia y quimioterapia.
- Hospitales y centros médicos donde se realizan los diferentes procedimientos para cada paciente.
- Documentación de los eventos diagnosticados durante el seguimiento, que tengan relación con recurrencia, progresión o fallecimiento.
- Fundar un grupo de trabajo multicéntrico y cooperativo que se dedique a la investigación en cáncer ginecológico, comprometido en la adecuada alimentación y mantenimiento del sistema.
 - Realizar reuniones periódicas con el objetivo de discutir los hallazgos encontrados y solventar las dificultades que se vayan presentando.
- Estandarizar el registro del estadiaje clínico y quirúrgico de las patologías ginecológicas oncológicas, así como de los procedimientos realizados.
 - Utilizar los esquemas de estadificación actuales y mantenerlos actualizados.
 - Generar documentación de fácil acceso y consulta para los diferentes usuarios y colaboradores de la red.
- Valorar la ampliación de la base de datos a casos nuevos de cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de vulva y cáncer de vagina; según la experiencia en el desarrollo del sistema propuesto para cáncer de cérvix.

Capítulo 2: Marco Teórico

El cáncer de cérvix es la segunda neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial. Ocupa el primer lugar en muchos países en vías de desarrollo, siendo estos los contribuyentes del 85% de los casos nuevos, generando aproximadamente 275.000 muertes anualmente a nivel mundial ¹. Es probable que tanto la incidencia y mortalidad estén subestimadas en muchos países en vías de desarrollo, por la presencia de pobres sistemas de registro.

Según datos del Ministerio de Salud, en Costa Rica la incidencia de cáncer de cérvix (incluyendo carcinoma in situ) para el año 2000 fue de 50,5 casos por cada 100.000 mujeres ². Durante la década anterior se logró una disminución significativa en la incidencia de esta patología, encontrando 26,55 casos por cada 100.000 mujeres para el año 2008. Hallazgos similares pero con una disminución menos marcada se encuentran en la mortalidad por cáncer de cérvix, con una tasa de 7,88 muertes por 100.000 mujeres en el año 2000, y de 5,29 para el año 2010.

Gráfico 1. Incidencia y Mortalidad por Cáncer de Cérvix del 2000 al 2010, Costa Rica. Tasa ajustada por 100.000 mujeres.



La edad promedio al momento del diagnóstico es de 45 años, lo cual genera un gran problema social y familiar al afectar en muchos casos la cabeza de familia. En el 2008 se estableció categóricamente la relación causal con algunos subtipos de virus de papiloma humano (VPH). Se han identificado los siguientes factores de riesgo:

- Múltiples compañeros sexuales.
- Inicio de relaciones sexuales a edad temprana.
- Multiparidad.
- Infección persistente por VPH de alto riesgo.
- Infecciones de transmisión sexual.
- Inmunosupresión.
- Tabaquismo.

1. Histopatología

El diagnóstico de carcinoma de cérvix se realiza mediante biopsia y evaluación histopatológica de los tumores que se originan y crecen primariamente en el cérvix uterino. Los tipos histopatológicos se muestran en la tabla 1³. Del 60 al 70% de los casos corresponden a carcinomas epidermoides, el 25% adenocarcinomas, y el resto de los casos se distribuyen en tipos histopatológicos más raros. Se recomienda establecer el grado histopatológico en todos los casos, sin embargo este parámetro no modifica el diagnóstico histopatológico ni el estadiaje. Los grados histopatológicos son:

- GX: Grado no puede valorarse.
- G1: Bien diferenciado.
- G2: Moderadamente diferenciado.
- G3: Pobremente diferenciado.

La incidencia de adenocarcinoma y sus variantes ha tenido un incremento dramático en las

Tabla 1. Clasificación Histopatológica del Carcinoma de Cérvix.
Carcinoma de células escamosas
Queratinizante
No queratinizante
Verrucoso
Adenocarcinoma
Mucinoso, tipo endocervical
Mucinoso, tipo intestinal
Endometriode
Células claras
Seroso papilar
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma adenoideo-quístico
Neuroendocrino
Carcinoma indiferenciado
Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales

Adaptado de: Wiebe E, et al. Int J Gynecol Obstet 2012; 119S2: s101³.

últimas décadas, particularmente en mujeres jóvenes. Un posible factor que podría explicar este fenómeno, es un cambio en la distribución de infección por VPH-16 y VPH-18.

2. Estadíaje

El estadiaje de las patologías oncológicas tiene el objetivo de ayudar a elegir las intervenciones terapéuticas más apropiadas para cada caso. Al mismo tiempo tiene implicación pronóstica. También permite la estandarización y la adecuada comunicación entre profesionales a través de publicaciones y estudios de investigación. El estadiaje del cáncer de cérvix es el primero en ser descrito en la literatura médica, dándose en el año 1928 su primera publicación ⁴.

Tabla 2. Sistema de Estadiaje de FIGO. Carcinoma de Cérvix (revisión 2014).	
Estadio FIGO	Descripción
I	El carcinoma está confinado al cérvix (debe descartarse extensión al cuerpo uterino).
IA	Cáncer invasor identificado solo microscópicamente (todas las lesiones macroscópicas, incluso con invasión superficial, son estado IB). La invasión estromal es limitada a un máximo de 5 mm* de profundidad y a no más de 7 mm de ancho.
IA1	Invasión estromal mide ≤ 3 mm en profundidad y ≤ 7 mm de ancho.
IA2	Invasión estromal mide > 3 mm y < 5 mm en profundidad, y ≤ 7 mm de ancho.
IB	Lesiones clínicamente evidentes confinadas al cérvix, o lesiones preclínicas mayores a estadio IA.
IB1	Lesiones clínicamente evidentes no mayores de 4 cm de tamaño.
IB2	Lesiones clínicamente evidentes mayores de 4 cm de tamaño.
II	El carcinoma se extiende más allá del útero, sin llegar a pared pélvica o tercio inferior de vagina.
IIA	Compromiso de hasta 2/3 superiores de vagina. Sin compromiso parametrial evidente.
IIA1	Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm.
IIA2	Lesión clínicamente visible > 4 cm.
IIB	Compromiso parametrial evidente sin llegar hasta la pared lateral de la pelvis.
III	El carcinoma se extiende hasta la pared lateral de la pelvis. Al examen rectal, no hay espacio libre de tumor entre el tumor y la pared lateral de la pelvis. El tumor compromete el tercio inferior de la vagina. Todos los casos de hidronefrosis o riñón no funcional se deben incluir, a menos que sean conocidos y producidos por otras causas.
IIIA	Compromiso de la vagina inferior, pero sin extensión a la pared lateral de la pelvis.
IIIB	Extensión hasta la pared lateral de la pelvis, o hidronefrosis / riñón no funcionante.
IV	El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o involucra clínicamente la mucosa de la vejiga y/o el recto.
IVA	Diseminación a órganos pélvicos adyacentes, tumor involucra clínicamente la mucosa de la vejiga y/o el recto.
IVB	Diseminación a órganos distantes.

* La profundidad de invasión no debe ser más de 5 mm tomada desde la base del epitelio, ya sea escamoso o glandular, desde el que se origina. La invasión del espacio vascular no debe alterar la clasificación.

Sin embargo, los sistemas de estadificación oncológica no son estáticos, deben revisarse e irse modificando en la medida que surge nueva información científica relevante. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) fue la primer organización en desarrollar su propio sistema de clasificación y estadiaje.

Subsecuentemente, en 1966 la Unión Internacional Contra Cáncer (UICC) publicó su propia clasificación, seguida por el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) en 1976. Desde entonces, uno de los objetivos de estas 3 organizaciones ha sido revisar los cambios propuestos a los diferentes sistemas de estadiaje, y estar de acuerdo de manera conjunta ante ellos.

Es así como en la actualidad existen dos sistemas paralelos de estadiaje: sistema de FIGO (tabla 2) ⁵, y sistema TNM (tabla 3) ⁶. Ambos sistemas utilizan información clínica, sin embargo, el segundo permite la modificación según hallazgos quirúrgicos y

Tumor Primario (T)			Tumor Primario (T)		
Categoría TNM	Estadio FIGO	Descripción	Categoría TNM	Estadio FIGO	Descripción
TX	—	Tumor primario no puede evaluarse.	T3	III	Tumor se extiende a pared pélvica y/o compromete tercio inferior de vagina, y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional.
T0	—	No hay evidencia de tumor primario.	T3a	IIIA	Tumor compromete tercio inferior de vagina, sin extensión a pared pélvica.
Tis	—	Carcinoma in situ.	T3b	IIIB	Tumor se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional.
T1	I	Carcinoma confinado al cérvix (debe descartarse extensión al cuerpo uterino).	T4	IVA	Tumor invade mucosa de vejiga o recto, y/o se extiende fuera de la pelvis verdadera.
T1a	IA	Cáncer invasor identificado solo microscópicamente. La invasión estromal es limitada a una profundidad máxima de 5 mm desde la base del epitelio y una extensión horizontal de 7 mm o menos. El compromiso vascular, linfático o venoso, no afecta esta clasificación.	Ganglios Linfáticos Regionales (N)		
T1a1	IA1	Invasión estromal mide \leq 3 mm en profundidad y \leq 7 mm extensión horizontal.	NX	—	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
T1a2	IA2	Invasión estromal mide $>$ 3 mm y \leq 5 mm en profundidad, y \leq 7 mm extensión horizontal.	N0	—	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales.
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o microscópica mayor a T1a2.	N1	—	Con metástasis a ganglios linfáticos regionales.
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible de 4 cm o menos de diámetro mayor.	Metástasis Distantes (M)		
T1b2	IB2	Lesión clínicamente visible mayor de 4 cm de diámetro mayor.	MX	—	Metástasis a distancia no puede evaluarse.
T2	II	Carcinoma se extiende más allá del útero, sin llegar a pared pélvica o tercio inferior de vagina.	M0	—	Sin metástasis a distancia.
T2a	IIA	Tumor sin invasión parametrial.	M1	IVB	Metástasis distantes presentes.
T2b	IIB	Tumor con invasión parametrial.			

anatomopatológicos. De esta manera, en los casos tratados con procedimientos quirúrgicos, las conclusiones del patólogo sobre los tejidos extraídos pueden ser la base de determinaciones precisas sobre la extensión de la enfermedad. Estos resultados no

deben cambiar la estadificación clínica (FIGO), pero deberán ser registrados en la forma descrita (ej: pT1b pN1 M0). La nomenclatura TNM es apropiada para este fin. A diferencia de la clasificación FIGO, la estadificación TNM toma en cuenta los criterios para la positividad ganglionar, y coincidentemente con esto modifica ligeramente el

Estadio	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IA1	T1a1	N0	M0
Estadio IA2	T1a2	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0
Estadio IB1	T1b1	N0	M0
Estadio IB2	T1b2	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	Cualquier N	M0
Estadio IVA	T4	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

agrupamiento por estadios (tabla 4).

Aparte de este parámetro, las clasificaciones de FIGO y TNM son prácticamente idénticas en la descripción de la extensión anatómica de la enfermedad. La estadificación clínica es esencial para seleccionar y evaluar la terapia, mientras que el estadio patológico proporciona los datos más precisos que permiten estimar el pronóstico y calcular los resultados finales; y en algunos casos modificar la extensión y modalidad de algunas intervenciones. El estadio se establece en el momento del

diagnóstico. Requiere la realización de un examen pélvico completo practicado por un ginecólogo con experiencia; este debe incluir el tacto vaginal bimanual y tacto rectovaginal. Ocasionalmente es conveniente realizarlo bajo anestesia. En los casos que exista duda con respecto a qué estadio asignar, se debe asignar el estadio más temprano³.

Los siguientes procedimientos son permitidos para establecer el estadio FIGO, y se realizan según la presentación clínica: palpación, inspección, colposcopia, curetaje endocervical, histeroscopia, cistoscopia, rectoscopia, pielograma intravenoso, rayos X de tórax y esqueleto (serie ósea metastásica).

2.1 Evaluación del carcinoma microinvasor

El diagnóstico de carcinoma microinvasor (estadios IA1 y IA2) se limita a aquellas lesiones no visibles macroscópicamente, cuya profundidad de invasión estromal no sea mayor de 5 mm, y la extensión superficial no exceda los 7 mm. La invasión del espacio vascular, ya sea venoso o linfático, no debe alterar el estadiaje, sin embargo sí debe registrarse específicamente porque puede afectar las decisiones de tratamiento.

Para el diagnóstico correcto es necesario la realización de un procedimiento excisional electroquirúrgico con asa (LEEP), o preferiblemente la realización de un cono frío que incluya toda la lesión, y cuyos márgenes sean negativos. Si los márgenes de la pieza quirúrgica son positivos por neoplasia intraepitelial cervical III (NIC III) o por cáncer invasor (microinvasor inclusive), se debe realizar una segunda conización; o en su defecto, la paciente debe ser tratada como un estadio IB1 ⁶.

2.2 Evaluación inicial del carcinoma clínicamente evidente

Las lesiones visibles macroscópicamente requieren de una biopsia para confirmar el diagnóstico. Las pacientes con crecimiento aparentemente fijo a la pared por la presencia de un parametrio corto e indurado, pero no nodular, deben ser clasificadas como estadio IIB ³. El estadio III debe asignarse a pacientes con parametrio nodular hasta la pared pélvica, o si la tumoración propiamente se ha extendido hasta la pared pélvica. El estadio III, también incluye los casos con hidronefrosis y falla renal secundaria a obstrucción por la enfermedad.

Todos los casos confirmados y con enfermedad clínicamente extensa, deben ser evaluados con rayos X de tórax y descartar la presencia de hidronefrosis (ultrasonido renal, pielograma intravenoso, tomografía o resonancia). La cistoscopia y rectoscopia se realizan ante la sospecha clínica de compromiso de estos órganos. Ante la sospecha endoscópica de afección vesical y/o rectal, debe realizarse biopsia para confirmar el hallazgo. La presencia única de edema buloso, no debe catalogarse como estadio IV.

En áreas geográficas donde los recursos lo permitan, los estudios de imágenes adicionales (ej: tomografía, resonancia, tomografía emisora de positrones) pueden permitir la identificación de factores pronóstico adicionales y ayudar directamente en la selección de intervenciones terapéuticas. Estos estudios son opcionales. La resonancia magnética (RM) es el estudio que mejor valora el tamaño y extensión local de la

tumoración primaria, cuando el tamaño es mayor de 10 mm⁷. El estado de los ganglios linfáticos puede valorarse opcionalmente de manera no invasiva por tomografía axial computarizada (TAC), RM, y/o tomografía emisora de positrones (TEP). Comparada con TAC y RM, la TEP es el método de imágenes más preciso para detectar metástasis ganglionares mayores de 10 mm⁸. Cuando la TEP identifica áreas distantes aisladas o zonas de captación inesperadas, deben de realizarse, en la medida de lo posible, estudios histopatológicos de las áreas sospechosas, con el fin de confirmar o descartar la presencia de enfermedad metastásica³.

Comparado con la evaluación radiológica, la linfadenectomía es un método más preciso para establecer la presencia de metástasis en ganglios para-aórticos⁹. En pacientes con enfermedad avanzada, se puede considerar realizar estadiaje laparoscópico de los ganglios para-aórticos, con el objetivo de planear la radioterapia según la extensión de la enfermedad¹⁰. Aunque el estadiaje laparoscópico no ha logrado demostrar cambios en la sobrevida por sí solo, si logra identificar un grupo de mejor pronóstico libre de metástasis para-aórticas (vs exclusión de metástasis para-aórticas por estudio radiológico)¹¹.

3. Manejo

Las opciones de tratamiento para el carcinoma de cérvix son muy variadas y van desde procedimientos sencillos como conización cervical hasta procedimientos de mayor complejidad como la histerectomía radical u operación de Wertheim-Meigs. También es frecuente la aplicación de radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia.

3.1 Procedimientos quirúrgicos

La cirugía es una opción potencialmente curativa en estadios IA, IB1 y algunos casos seleccionados IIA1. Las variables a considerar en la elección del tratamiento son: tamaño tumoral, extensión local, y deseo de preservar fertilidad. Para el estadio IA1 el tratamiento estándar es la histerectomía total extrafascial abdominal y sus variantes (ej: histerectomía vaginal, histerectomía laparoscópica)¹². En caso de querer preservar fertilidad se puede optar por conización en frío logrando márgenes negativos y sin invasión del espacio linfovascular.

El estadio IA2, y los estadios IA1 con invasión del espacio linfovascular, conllevan un pequeño riesgo de metástasis a ganglios linfáticos, por lo que está indicada la evaluación quirúrgica de los ganglios pélvicos. Para el estadio IA2 el tratamiento usual es la histerectomía radical modificada tipo 2 según la clasificación de Piver-Rutledge-Smith¹³ (tipo B según clasificación de Querleu-Morrow¹⁴). Si se desea preservar la fertilidad las opciones son: conización amplia o traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica extraperitoneal o laparoscópica.

La histerectomía radical tipo III (clasificación de Piver-Rutledge-Smith) es el procedimiento clásicamente realizado en estadios IB1 y IIA1, acompañado siempre de linfadenectomía pélvica. Este procedimiento genera una serie de morbilidades a largo plazo como son estreñimiento crónico, dificultad para iniciar micción, incontinencia urinaria, entre otros. Todos estos padecimientos son causados por la disrupción quirúrgica de la inervación nerviosa autonómica de los órganos pélvicos, particularmente vejiga y recto, que están a cargo del nervio y plexo hipogástrico. Por esta razón en las últimas dos décadas se han explorado y planteado procedimientos quirúrgicos que preserven la integridad de la inervación autonómica de la pelvis, todo esto sin sacrificar la radicalidad del procedimiento, y el cumplimiento de la resección del tumor primario con márgenes libres¹⁵⁻¹⁶. Estos procedimientos se denominan: cirugía preservadora de nervios. Al introducir estas nuevas modificaciones en la cirugía del cáncer de cérvix, nos enfrentamos con el dilema que la clasificación de Piver-Rutledge-Smith¹³, que clásicamente se utiliza para clasificar los tipos de histerectomía radical, no contempla la opción de cirugía preservadora de nervios. Además esta clasificación tampoco es completamente clara con respecto a los límites de disección y con frecuencia los cirujanos se ven forzados a definir grupos intermedios entre la cirugía tipo II y III (ej: histerectomía tipo II-III). De manera similar, esta clasificación solo aplica para cirugía vía laparotomía, sin tomar en consideración el abordaje laparoscópico y vaginal.

La justificación de una clasificación internacional normalizada de la histerectomía radical incluye: aclaración de los detalles de las variaciones comunes; la estandarización de la nomenclatura en informes y publicaciones, protocolos clínicos y los ensayos controlados aleatorios; evaluación de las complicaciones y efectos secundarios; y la educación y formación. Por estas razones los investigadores, ginecólogos oncológicos, ginecólogos generales (que pueden no estar familiarizados con la anatomía de los

espacios retroperitoneales), fellows y residentes en entrenamiento, deberían utilizar el mismo idioma.

Con este objetivo se han propuesto varias clasificaciones nuevas ¹⁷, de ellas la que más acogida ha tenido en el escenario médico internacional ha sido la propuesta por Querlue y Morrow en 2008 ¹⁴, y que ha sido actualizada en el 2011 ¹⁸. Un resumen de esta clasificación se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Clasificación Modificada de la Histerectomía Radical de Querlue-Morrow ¹⁸ .	
Tipo	Descripción
Tipo A	Histerectomía simple extrafascial. Sin disección ureteral. Sin resección de parametrio ventral, lateral ni dorsal.
Tipo B	Histerectomía radical modificada. Hay preservación del plexo hipogástrico sin necesidad de identificación de los nervios. Uréter: Se disecciona el techo del uréter y este se separa únicamente del cérvix. Parametrio ventral: se reseca la porción medial e inicial del parametrio ventral. Parametrio lateral: resección de 1-1.5 cm desde la porción medial del lecho ureteral. Parametrio dorsal: resección horizontal de 1-2 cm dorsalmente al cérvix. La resección está al nivel de la colpotomía, y no debe ser más profunda que el curso del uréter debido al paso de ramas del plexo hipogástrico.
Tipo C1	Histerectomía radical preservadora de nervios. Uréter: Se disecciona el techo del uréter, y este se separa del cérvix y del parametrio lateral, pero solo parcialmente del parametrio ventral (1-2 cm). Parametrio ventral: la separación parcial del uréter del parametrio ventral permite la resección parcial (1-2 cm). El límite longitudinal de resección son las ramas vesicales del plexo hipogástrico que pasan por debajo del uréter. Parametrio lateral: el margen lateral de resección es la cara medial de la arteria y vena iliaca interna. El margen profundo es la vena vaginal, de tal manera que se preserva la porción nerviosa caudal del parametrio lateral que contiene fibras nerviosas. Parametrio dorsal: el corte transversal se hace a nivel de la unión con el recto del ligamento recto-uterino. El margen longitudinal requiere disección sagital de los nervios hipogástricos y ligamentos recto-vaginales. Se deben preservar las ramas principales del plexo hipogástrico en la porción lateral (mesouréter), mientras que el límite caudal está dado por el plano tangencial hacia el nivel de colpotomía.
Tipo C2	Histerectomía radical clásica (tipo III de P-R-S). Uréter: Requiere disección ureteral completa con separación del cérvix, parametrio lateral y ventral hasta su entrada en la vejiga. Parametrio ventral: resección completa del parametrio ventral, el margen de resección es la pared vesical, se seccionan las ramas vesicales del plexo hipogástrico. Parametrio lateral: el margen lateral de resección es la cara medial de la arteria y vena iliaca interna. El margen profundo es el sacro, se unifican completamente el espacio paravesical y pararectal, sacrificando las fibras nerviosas de la porción caudal. Parametrio dorsal: el corte transversal se hace a nivel de la unión con el recto del ligamento recto-uterino. El margen longitudinal es la porción más profunda de los ligamentos sin conservación de las fibras nerviosas.
Tipo D	Histerectomía radical ampliada. La resección del parametrio ventral y dorsal es igual que en la histerectomía tipo C2. La diferencia radica en los límites del parametrio lateral: requiere ligadura de la arteria y vena iliaca interna, su resección junto a sus ramas (vasos glúteos, pudendos internos, obturadores), lo que permite una resección más extensa del parametrio lateral. Este tipo se realiza ocasionalmente para tumores localmente avanzados.

Se puede valorar la utilización de ganglio centinela particularmente en estadios tempranos de la enfermedad, aún más, cuando se considera realizar tratamientos preservadores de fertilidad, en estadios IA, o IB1 con tamaño tumoral menor de 2 cm ¹⁹. En estadios más avanzados la sensibilidad de detección de ganglio centinela se considera baja²⁰.

La exenteración pélvica primaria puede considerarse en pacientes con enfermedad en estadio IVA, siempre y cuando el tumor no se extienda hasta la pared pélvica y se haya descartado enfermedad metastásica distante ²¹.

Una desventaja del tratamiento primario con cirugía en estadios IB1 y IIA1 es la potencial necesidad de requerir tratamiento adyuvante posterior a la cirugía para reducir el riesgo de recaída local. Tal es el caso de pacientes con: tumores voluminosos (más de

4 cm), márgenes comprometidos por tumor, invasión parametrial y metástasis a ganglios pélvicos. Otros factores de riesgo de recurrencia local son: compromiso del espacio linfovascular y compromiso profundo del estroma cervical. La necesidad de tratamiento adyuvante luego de cirugía ocurre en 50 a 85% de los casos ^{22,23,24}. Se ha reportado mayor morbilidad en el grupo que se somete a terapia multimodal (cirugía y radioterapia) sin un beneficio cuando se comparan a quimiorradiación primaria ^{22,25}.

El tratamiento adyuvante con quimiorradiación (cisplatino con o sin 5-fluoracilo) mejora la sobrevida global y sobrevida libre de progresión, en las pacientes con factores de riesgo para recurrencia (margen y/o parametrio positivo, ganglio positivo) luego de la cirugía primaria ²³. Las pacientes con ganglios positivos a nivel paraaórtico y/o iliacos comunes deben recibir radioterapia con campos extendidos, con o sin quimioterapia ²⁶.

3.2 Quimioterapia neoadyuvante y cirugía

El concepto teórico de esta modalidad de tratamiento consiste en lograr una disminución del tamaño tumoral en casos de cáncer de cérvix localmente avanzado, que permita una escisión quirúrgica radical con márgenes libres, y potencialmente mejores resultados en cuanto a sobrevida global. No hay estudios randomizados concluidos que comparen quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía contra quimiorradiación ²⁷. En la actualidad existen varios estudios en curso. Esta modalidad de tratamiento podría considerarse en pacientes con tumores grandes o con histología de adenocarcinoma, quienes usualmente tienen menor tasa de respuesta al tratamiento estándar.

3.3 Radioterapia primaria

El tratamiento estándar para estadios IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB y IVA es la quimiorradiación. Esta modalidad de tratamiento incluye radioterapia externa asociada usualmente a dosis semanales de cisplatino, como radiosensibilizador, seguida de braquiterapia ²⁸. La dosis sugerida a alcanzar con la teleterapia es 45-50 Gy en fracciones de 180-200 cGy. Se debe valorar un “boost” dirigido a los parametrios cuando estos se encuentren extensamente afectados.

La braquiterapia es radioterapia aplicada a través de un dispositivo que se introduce en el cérvix y en la cavidad uterina. Una combinación de aplicadores, su

adecuada utilización y colocación es esencial para entregar una dosis adecuada al volumen tumoral, optimizar el control local, y minimizar la morbilidad ²⁹.

La dosis total utilizada de radioterapia externa más braquiterapia depende del volumen tumoral a tratar y de las preferencias de cada institución. En combinación, la radioterapia externa y la braquiterapia, se aplican a una dosis de 80 a 90 Gy. Suelen aplicarse 45 Gy de radioterapia externa en 25 fracciones. El resto de la dosis se aplica a través de la braquiterapia, cuyo fraccionamiento depende del planeamiento realizado, siendo lo usual aplicar la dosis total de braquiterapia en 2 a 5 fracciones. Este tipo de aplicaciones logran darse de manera ambulatoria y mayor conveniencia para las pacientes, gracias a la utilización de braquiterapia de alta tasa. Sin embargo, en un metaanálisis de 4 estudios que involucraron 1265 pacientes, con cáncer de cérvix localmente avanzado, no hubo diferencias significativas entre braquiterapia intracavitaria de baja tasa y alta tasa en referencia a sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, tasa de control local, metástasis, y complicaciones relacionadas con el tratamiento ³⁰.

Un factor esencial para obtener resultados óptimos es cumplir con el plan de tratamiento puntualmente. Los datos de estudios retrospectivos indican que la tasa de falla terapéutica local es mayor en las pacientes que terminan el tratamiento en un período de 9 a 10 semanas, cuando se comparan con pacientes que terminan en 6 a 7 semanas. La recomendación es que todas las aplicaciones de radioterapia externa y braquiterapia se completen en un período menor de 56 días ³¹.

3.4 Quimiorradiación

En 1999 el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América generó una alerta con respecto a la adición de quimioterapia concomitante a los esquemas de radioterapia. Esta práctica confiere un beneficio significativo en la sobrevida global si se compara con solo radioterapia. Un metaanálisis de 13 estudios randomizados encontró un beneficio de 6% más en la sobrevida a 5 años (HR: 0.81) ³². La quimiorradiación también se asocia a una reducción en la tasa de recurrencia local y distante, y también prolonga el período libre de enfermedad. El esquema más utilizado y considerado estándar a nivel mundial es la infusión semanal de cisplatino a una dosis de 40 mg/m² por 5 a 6 ciclos. Una alternativa aceptable en pacientes que no pueden recibir quimioterapia a base de cisplatino es 5-fluoracilo ³².

3.5 Enfermedad metastásica (estadio IVB)

Los casos de cáncer de cérvix que desde el inicio se presentan con metástasis distantes son raros. No existen estudios randomizados en este grupo de pacientes que indiquen cual es el mejor tratamiento de soporte. Cualquier plan de manejo debe considerar que en este grupo de pacientes la sobrevida promedio es aproximadamente 7 meses³³. El uso de radioterapia con intención paliativa está indicado en el tratamiento de metástasis sintomáticas. Esta modalidad de tratamiento puede disminuir el dolor ocasionado por metástasis óseas, conglomerados ganglionares retroperitoneales o supraclaviculares³⁴. En vista de la corta expectativa de vida de este grupo de pacientes, la radioterapia paliativa suele darse en dosis mayores, utilizando menos fracciones. Esquemas comunes son por ejemplo 20 Gy en 5 fracciones, o 30 Gy en 10 fracciones. Este grupo de pacientes suelen desarrollar síntomas muy variados, que requieren una individualización y abordaje multidisciplinario. Algunos de los problemas más comunes que ocurren son: dolor, obstrucción ureteral, insuficiencia renal, hemorragia vaginal, leucorrea, fetidez vaginal, linfedema, fistulas, entre otros.

4. Recurrencias

La recurrencia puede ser a diferentes niveles: pélvico, para-aórtico, distante, o una combinación de estas. El riesgo de recurrencia tiene relación directa con el volumen tumoral inicial. La mayoría de recurrencias ocurren durante los primeros 2 años luego del diagnóstico. El pronóstico suele ser reservado. Las decisiones terapéuticas deben basarse en el estado funcional de la paciente, sitio de recurrencia, extensión de la enfermedad metastásica y tratamientos previos. En pacientes con recurrencia local extensa o con enfermedad metastásica distante, la intención del tratamiento es paliativo. En estos casos se suele recomendar medidas de soporte. Para pacientes con buen estado funcional y enfermedad metastásica limitada, se puede intentar algún esquema de quimioterapia a base de platino; teniendo siempre en cuenta los beneficios limitados que esta intervención pueda generar con respecto a sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta.

Algunas pacientes con recurrencia local luego del tratamiento definitivo (cirugía o radioterapia), son potencialmente curables. Los factores de "buen pronóstico" en este

grupo de pacientes son: recurrencia central pequeña (menor de 3 cm) sin extensión parametrial, y período prolongado libre de enfermedad ³⁵.

La recaída en la pelvis luego de cirugía suele tratarse con quimiorradiación. En este grupo de pacientes la exenteración pélvica es una posibilidad, sin embargo se considera más mórbida que la radioterapia. La radioterapia en este escenario de recurrencia local pequeña puede generar tasas de sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 45 a 74% ³⁶.

La exenteración pélvica o en casos seleccionados la histerectomía radical podría considerarse en pacientes con recurrencia luego de tratamiento con radioterapia. Es necesario descartar la presencia de enfermedad fuera de la pelvis, afección ganglionar, y metástasis distantes. Debido a la morbilidad que genera la exenteración pélvica, debe considerarse únicamente en pacientes con posibilidad de curación, y que tengan confirmación patológica de la recurrencia. La TEP es la herramienta no invasiva más sensible para determinar la presencia y los sitios de metástasis distantes, y de ser posible, debería realizarse antes de programar la exenteración. De manera similar, antes de la cirugía, la paciente debe ser informada de todas las consideraciones propias de la cirugía, como es la necesidad de realizar ostomías intestinales y urinarias permanentes. Una selección cuidadosa de los casos candidatos a exenteración puede lograr sobrevida de 30% a 60% a 5 años ³⁷.

El nivel para-aórtico es el sitio más frecuente de recaída en las pacientes que recibieron tratamiento definitivo con radioterapia pélvica. Algunas de estas pacientes podrían tener sobrevida prolongada con radioterapia a la región paraaórtica con intención curativa ³⁸.

Capítulo 3: Metodología

Se diseñará e implementará una base de datos que contenga la información clínica de todos los casos nuevos de cáncer de cérvix diagnosticados en Costa Rica a partir del año 2015. El objetivo principal es contar con la información de todas las pacientes diagnosticadas y tratadas por esta patología, y de esta forma poder revisar los resultados de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en nuestro país. De esta manera podremos valorar nuestros resultados y compararlos con los resultados obtenidos en otras latitudes, y así identificar debilidades que debemos subsanar; con el fin último y mayor de brindar la mejor atención posible a las mujeres que padezcan esta enfermedad en nuestro país. Al mismo tiempo, se tendrá una herramienta muy útil que servirá como base para la propuesta y diseño de estudios de investigación en este grupo.

1. Población

Todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de cérvix en Costa Rica. La captación se realizará principalmente a través de las unidades de ginecología oncológica del Hospital Calderón Guardia, Hospital México y Hospital San Juan de Dios. Otras unidades de hospitales regionales podrán participar y compartir información, por ejemplo Hospital Max Peralta de Cartago y Hospital San Rafael de Alajuela. Del mismo modo, se podrán incluir todos los casos diagnosticados y tratados a nivel particular en el momento en que entren en contacto con alguno de los médicos que conforman el Grupo Colaborativo de Ginecología Oncológica Costarricense (GOC), o alguna de las unidades de ginecología oncológica previamente mencionadas.

El único requisito fundamental para poder incluir un caso en la base de datos es que exista un informe de estudio anatomopatológico que confirme el diagnóstico de carcinoma invasor de cérvix. Los carcinomas in situ no se incluirán en esta base de datos.

2. Información a Recolectar

La recolección de la información se hará a través de un programa de cómputo compartido a través de internet por los centros y unidades participantes. La información a recolectar se divide en los siguientes cuatro apartados:

- Identificación
- Diagnóstico
- Tratamiento
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
- Seguimiento

Con el objetivo de facilitar el ingreso de la información y de mantener la información homogénea entre todos los casos que se incorporan a la base de datos, la mayoría de la información se obtendrá mediante la selección de opciones, y se dejarán algunos campos para el ingreso de texto libre.

2.1 Identificación

Se anotará la siguiente información: nombre, primer apellido, segundo apellido, tipo de identificación, número de identificación, fecha de nacimiento y nacionalidad. Opcionalmente se podrá ingresar información de contacto y dirección de residencia: provincia, cantón y distrito; números telefónicos y correo electrónico.

2.2 Diagnóstico

En este apartado se ingresará la información relacionada con el diagnóstico, biopsia y estudios de extensión realizados antes del tratamiento. Obligatoriamente debe ingresarse: fecha del diagnóstico, tipo histológico, grado histológico, y estadificación clínica según FIGO. La fecha del diagnóstico corresponde a la fecha en la que se realiza la biopsia que confirma el diagnóstico. Adicionalmente a la estadificación de FIGO, en los casos que aplique, se deberá anotar el estado ganglionar según el resultado de los estudios radiológicos.

Opcionalmente, se incluirán campos para ingresar información de los estudios complementarios y de extensión previos al tratamiento: tipo de estudio, fecha de realización, categoría del resultado y detalles del resultado. La categoría del resultado se refiere a si el estudio se considera normal o anormal.

Además se implementarán campos opcionales, que permitan adjuntar archivos de tal manera que podamos almacenar y consultar el informe de la biopsia diagnóstica,

informes de biopsias adicionales, informes de estudios radiológicos, imágenes, entre otros.

2.3 Tratamiento

El apartado de tratamiento considera las modalidades de tratamiento que consideramos estándar en la actualidad, y cuya selección va a depender de una serie de factores que ya han sido revisados en el marco teórico. Este apartado se subdivide en: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Con respecto a la cirugía se solicita la siguiente información: hospital, fecha de realización, cirujano, abordaje. Además, se debe seleccionar el procedimiento realizado según cada uno de los órganos y regiones usualmente involucrados en estos procedimientos: cirugía realizada al útero, ovarios, ganglios pélvicos y ganglios paraaórticos. Las opciones para el procedimiento realizado al útero se basan en la clasificación actualizada de Querlue y Morlow¹⁸. Opcionalmente, se podrá registrar en casillas de selección múltiple las complicaciones transoperatorias y postoperatorias.

Una vez que se tengan los resultados del estudio anatomopatológico de los especímenes quirúrgicos, se podrán almacenar estos informes digitalmente en campos especiales para documentos. Con esta información se podrá aplicar la clasificación patológica TNM y el sistema automáticamente generará el grupo de estadio TNM.

De manera similar a la cirugía, la siguiente información se registrará en los casos que hayan recibido radioterapia: hospital, fecha de primera aplicación, fecha de última aplicación, intención del tratamiento, modalidad y extensión de radioterapia externa, aplicación y modalidad de braquiterapia, aplicación de sobreimpresión (boost) parametrial. También se anotará la dosis total de radioterapia aplicada.

En cuanto a quimioterapia se anotarán: hospital de aplicación, fecha de inicio, fecha de finalización, intención del tratamiento, medicamentos utilizados y total de ciclos recibidos.

Se dejará un campo de texto libre para que la persona que ingresa los datos, tenga la oportunidad de registrar información que considera pertinente con respecto al tratamiento, y que no ha podido registrar o aclarar en los campos previos. Por ejemplo, ese campo de observaciones puede servir para anotar la razón por la cual la paciente solo recibió 3

ciclos de quimioterapia y no los 5 usuales, o la razón por la cual no se realizó la histerectomía durante la intervención quirúrgica.

2.4 Seguimiento

El último apartado es el seguimiento. La intención de esta sección es añadir información en cada una de las visitas de seguimiento que tenga la paciente con la unidad de ginecología oncológica correspondiente. Esta sección servirá para registrar los eventos de recaída y establecer los períodos de seguimiento que damos en nuestros hospitales. Se registrará: estado de la paciente, detalles en caso de recaída, fecha en la que se registra el evento por primera vez. Esto permitirá el cálculo del período libre de enfermedad y de la sobrevida global para cada caso. El campo de estado del paciente contará con las siguientes opciones: alta libre de enfermedad, alta con progresión (terminal), libre de enfermedad, recurrencia, enfermedad estable, progresión de enfermedad, falleció con enfermedad, falleció libre de enfermedad. También se anotarán los casos que no han vuelto a seguimiento y no son localizables.

3. Plataforma Informática

La selección de la plataforma informática a utilizar es de enorme importancia ya que puede influir de manera positiva o negativa en la actitud y disposición que los participantes tengan para ingresar y alimentar la base de datos. Idealmente, deberíamos contar con personal técnico que se dedique exclusivamente a ingresar los datos, a revisar los casos y completar la información faltante en la base de datos. Ese es el rol que tienen los “data managers” (administradores de datos); sin embargo, por razones fuera de nuestro control no contamos con ese recurso en ninguno de nuestros hospitales.

Por esta razón es que los participantes y miembros del GOC se deben sentir comprometidos en tener un rol activo y constante en este proyecto, ya que seremos los responsables de alimentar y mantener la calidad de la base de datos. Una manera de mantener este compromiso es utilizando un diseño fácil y amigable, que sea familiar a cualquier persona que sepa utilizar las funciones básicas de una computadora.

Otro factor a tomar en cuenta es la infraestructura informática con la que cuenta cada uno de nuestros centros. La opción más utilizada a nivel mundial para ingreso de datos y generación de bases de datos es la utilización de hojas electrónicas utilizando

programas como Excel®³⁹, Lotus®, entre otros. Para poder utilizar estas herramientas se requiere que el centro hospitalario cuente con equipos de cómputo en cada consultorio donde se atienden a las pacientes; además, estas computadoras deben estar conectadas a una red informática, para que puedan compartir el archivo de la base de datos, el cual estaría alojado en un servidor central. En nuestro medio, el único hospital que en la actualidad cuenta con ese tipo de infraestructura informática es el Hospital México. Esto limita la aplicación de esta modalidad de hoja electrónica para nuestro proyecto.

Una manera de sopesar esta limitación sería utilizar una hoja electrónica en línea, aprovechándose del auge y desarrollo que han tenido los programas en la nube (cloud computing) en los últimos años. Una opción muy buena sería Google Drive®. Esta aplicación de Google®, permite el acceso de múltiples usuarios al mismo archivo, y de esta manera se comparte y alimenta una sola base de datos entre todos. Puede accederse a ella a través de múltiples plataformas: computadora de escritorio, portátiles, tabletas (ej: iPad®), teléfonos inteligentes (ej: iPhone®, Samsung Galaxy®, etc). El único requisito para poder utilizar esta modalidad es que el dispositivo a utilizar debe tener acceso a internet. Otra ventaja de Google Drive®, es que no tiene ningún costo en la actualidad, y se tiene acceso a él con solo abrir una cuenta de Gmail®.

Sin embargo, una gran limitación de la hoja electrónica en general, es lo poco amigable que se vuelve el ingreso de información cuando la base de datos está compuesta por múltiples columnas. Ese tipo de ingreso de datos suelen consumir mucho tiempo, por lo que usualmente genera información incompleta y mal digitada.

La opción para superar la hoja electrónica, pero que sí cuente con las ventajas que hemos señalado de Google Drive®, sería diseñar un programa informático que facilite el ingreso de datos mediante una interfaz más amigable que la hoja electrónica. La desventaja de este abordaje es que se tendría que contratar una empresa externa para el diseño e implementación de la herramienta. Además, como cualquier base de datos y solución informática, dicho programa requeriría mantenimiento y revisión periódica, lo cual aumentaría los costos, ya que dicho mantenimiento lo daría la empresa que desarrolló inicialmente la aplicación. También se depende del mismo desarrollador, para realizar ampliaciones de la aplicación, en caso de se quieran implementar bases de datos en otras patologías como cáncer de ovario y endometrio.

Además de los costos previamente mencionados, debe contemplarse el costo que implica mantener la base de datos en la nube, que corresponde usualmente al alquiler de espacio en un servidor. Este costo no es muy elevado, y no suele ser mayor a \$30 mensuales.

Otra opción para la implementación de la aplicación es utilizar una plataforma de bases de datos ya desarrollada. Ese es el caso de File Maker Pro®. Esta plataforma permite el diseño de bases de datos con interfaces muy amigables e intuitivas; la mayoría de los casos no requiere de la contratación de una compañía externa, ya que su utilización puede ser aprendida sobre la marcha, y no requiere de conocimientos avanzados de informática. Al igual que otros ejemplos ya descritos, File Maker Pro® funciona en múltiples plataformas, inclusive tienen una aplicación gratuita específicamente diseñada para dispositivos Apple®. Las desventajas de esta opción es que se requiere la compra de por lo menos una licencia para desarrollar la aplicación, con un costo de \$329. El alquiler de espacio en servidor es un poco más caro, pero no suele ser mayor a \$40 mensuales; esto es debido a que el servidor debe contar con las licencias correspondientes para poder alojar bases de datos con File Maker Pro Server®. A pesar de estas desventajas, se considera que es la mejor opción para desarrollar el proyecto, ya que permite generar una interfaz amigable, no se crea dependencia con una compañía externa desarrolladora, los costos son razonables, y se puede utilizar en múltiples dispositivos.

El diseño de la aplicación se hará con plantillas diseñadas para ser utilizadas en tabletas. Este tipo de interfaz es muy amigable y fácil de utilizar en cualquier dispositivo. Su presentación en pantalla es agradable independientemente que se utilice en una computadora, tablet o teléfono inteligente. Esto evita tener que desarrollar tres interfaces diferentes, lo cual consumiría mucho tiempo en la fase de diseño e implementación de la aplicación.

La aplicación contará con medidas de seguridad que identificarán a cada uno de los miembros y colaboradores con un nombre de usuario y una contraseña. De esta forma, cada persona puede ingresar casos nuevos, y completar información faltante, pero no puede modificar datos introducidos por otro usuario.

Capítulo 4: Resultados

Para finales de junio del 2017 un total de 146 casos de cáncer de cérvix han sido registrados en la base de datos. Para este momento han transcurrido 2 años y 6 meses desde el inicio del proyecto, y aunque es poco tiempo para hacer un análisis de sobrevivencia global y libre de recurrencia, se presentarán en este apartado los resultados descriptivos de la información con la que se cuenta en este momento. En primera instancia se presentará el resultado final de la elaboración y diseño del sistema, y en una segunda instancia los resultados descriptivos de los casos registrados a la fecha.

1. Diseño de la aplicación

Se utilizó la plataforma FileMaker Pro Advanced®. La aplicación presenta básicamente 3 pantallas. La primer pantalla es la de inicio, y presenta la lista de todos los casos ingresados, incluyendo el nombre y apellidos, número y tipo de identificación, y hospital al que corresponde el caso (figura 1). Permite el ordenamiento de la lista por orden alfabético, por hospital o por provincia, cantón y distrito. Permite filtrar la lista por criterios que se introducen en un campo de texto libre.

Ginecología Oncológica Costarricense			
Hospital	Todos	Buscar	Nuevo +
Hospital Calderón Guardia			
Morales Acuña, Fernanda	Cédula costarricense	504340343	>
San José - San José - Mata Redonda			
Hospital México			
Camacho Jaramillo, Bernarda	Cédula de residencia	215113215	>
Limón - Matina - Carrandi			
Barrantes Castro, Marcela	Cédula costarricense	111960524	>
Alajuela - San Ramón - Piedades Sur			
Castillo Fernandez, Angie	Cédula costarricense	309380938	>
San José - Moravia - San Vicente			
Gonzalez Guimarei, Amparo	Cédula de residencia	3232432	>
Alajuela - Palmares - Esquipulas			

Mostrando 10 Resultados

Visualizar

Figura 1. Pantalla inicial. Los datos presentados son ficticios.

Camacho Jaramillo, Bernarda	
215113215	
Cédula de residencia Limón - Matina - Carrandi	
<input type="button" value="Identificación"/> <input type="button" value="Cérvix"/> <input type="button" value="Endometrio"/> <input type="button" value="Mama"/>	
<input type="button" value="Ovario"/> <input type="button" value="Vulva"/> <input type="button" value="Vagina"/>	
Nombre	Bernarda
1er apellido	Camacho
2o apellido	Jaramillo
Tipo de ID	Cédula de residencia
Identificación	215113215
GOC No.	10
Nacimiento	21/8/1980
Edad	34 años, 0 meses
Nacionalidad	Costa Rica
Provincia	Limón
Cantón	Matina
Distrito	Carrandi
Tel. habitación	
Tel. celular	
Correo elec.	
Fecha ingreso	30/08/2014
Digitador	jpicans
Hospital	Hospital Calderón Guardia

Figura 2. Pantalla de identificación. Los datos presentados son ficticios.

Al hacer clic sobre cualquiera de los casos presentados en esta pantalla se presenta la segunda pantalla, la cual tiene los detalles de identificación de la paciente (figura 2). Otra manera de llegar a la segunda pantalla es haciendo clic sobre el botón "Nuevo +", pero en este caso todos los campos se encuentran en blanco, listos para el ingreso de un caso nuevo. Algunos de los campos se rellenan automáticamente, y se asignan números consecutivos de identificación de cada caso en la base de datos. La tercera pantalla (figura 3, 4 y 5) presenta los detalles específicos del caso, presentando la información correspondiente al diagnóstico, tratamiento y seguimiento. A esta pantalla se llega haciendo clic en el botón "Cérvix" que se encuentra en la cabecera de la segunda pantalla. Se crea un caso nuevo de cáncer de cérvix haciendo clic sobre el botón "Nuevo +", de la tercer pantalla.

Para muchos de los campos hay reglas intrínsecas en la aplicación que tratan de prevenir errores en el ingreso de los datos, de tal manera que si el dato digitado no cumple con las reglas específicas para ese campo, la aplicación muestra un cuadro de diálogo que indica un error, y orienta al usuario a como ingresar los datos correctamente. Por ejemplo, si en la casilla de ciclos de quimioterapia se digita por error el número 55 en vez de 5, se despliega un diálogo de error indicando que los valores aceptados para ese campo son números del 1 al 10 (figura 6).

Se elaboró una hoja informativa que sirve como manual de usuario para facilitar el registro y la utilización de la aplicación por parte de cada uno de los participantes. En este manual se especifican los procedimientos básicos para tener acceso y utilizar la aplicación desde diferentes dispositivos como computadoras, tabletas y teléfonos inteligentes (figura 7).

The screenshot shows the GinecocoDB application interface for a patient named Camacho Jaramillo, Bernarda, with ID 215113215. The interface is divided into several sections:

- Header:** Patient name and ID.
- Residence:** Cédula de residencia: Limón - Matina - Carrandi.
- Navigation:** Buttons for Identificación, Cérnix (highlighted), Endometrio, Mama, Ovario, Vulva, and Vagina.
- Identificación:**

Identificación	215113215	GOC No	10
Edad	34 años, 3 meses	Cérnix No	2
- Diagnóstico:**

Fecha diagnóstico	10/12/2014	Documentos adjuntos - Reporte de Biopsias		
Tipo histológico	Epidermoide	↓	↓	↓
Grado histológico	Grado 1	↓	↓	↓
Estadio clínico FIGO	IB1	↓	↓	↓
Estado ganglionar	No aplica (no se)	↓	↓	↓
- Table of Studies:**

Estudio	Fecha	Resultado	Detalles	Médico
Rayos X tórax	2/1/2015	Normal	Detalles	admin

Figura 3. Detalles del caso: diagnóstico. Los datos presentados son ficticios.

GineoncoDB

Tratamiento

Cirugía	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Radioterapia	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Hospital	Calderón Guardia	Hospital	México
Fecha cirugía	13/1/2015	Fecha inicio	2/3/2015
Cirujano	Admin	Fecha final	16/4/2015
Abordaje	Laparotomía	Intención	Adyuvante (luego de
Útero	Histerectomía radical tipo C1	Teleterapia	AL - Pelvis
Ovarios	Transposición ambos ovarios	Boost parametrial	<input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> NSE
G. pélvicos	Bilateral	Braquiterapia	Cilindro
G. p-aórticos	No aplica (no se realizó)	Dosis total (Gy)	65
Complicación transoperatoria	No aplica (no ocurrió)	Quimioterapia	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Complicación postoperatoria	No aplica (no ocurrió)	Hospital	Calderón Guardia
TNM patológico	T1b2 N 0 M 0	Fecha inicio	4/3/2015
Estadio patológico TNM	IB2	Fecha final	1/4/2015
Observaciones			
		Intención	Quimiorradiación
		Medicamentos	Cisplatino
		Ciclos recibidos	5

Figura 4. Detalles del caso: tratamiento. Los datos presentados son ficticios.

GineoncoDB

Seguimiento

Seguimiento	Detalles	Médico	Fecha	Sobrevida
Libre de enfermedad	Detalles	admin	18/12/2015	8.2
Libre de enfermedad	Detalles	Admin	17/6/2015	2.1
	Detalles			

Figura 5. Detalles del caso: seguimiento. Los datos presentados son ficticios.

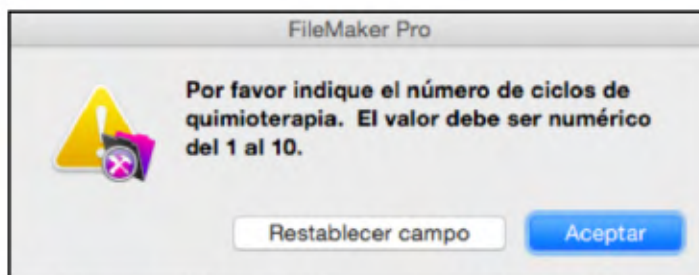


Figura 6. Mensaje de error: validación de datos.

Base de Datos

Manual

La base de datos está diseñada en la plataforma denominada Filemaker Pro. El acceso a la base de datos puede realizarse a través de diferentes dispositivos, el requisito fundamental es que tenga acceso a internet.

Acceso a través de computadora

Puede acceder la base de datos a través de cualquier navegador de internet (ej: safari, explorer, firefox, chrome, etc). El acceso lo debe realizar a través de cualquiera de las siguientes direcciones:

<http://goc.gineocr.com>

<https://n316.fmphost.com/tmi/webdb#>

Una vez en la página se le solicitarán sus credenciales, luego se le mostrará la base de datos a la cual tiene acceso: GOCDB. Al ingresar a la base de datos le volverá a solicitar su usuario y clave.

Acceso a través de iPhone o iPad

El acceso a través de estos dispositivos se realiza utilizando la aplicación gratuita Filemaker Go. Esta aplicación la puede bajar e instalar en el App Store. Una vez instalada la aplicación, lo primero que debe hacer es agregar la dirección del anfitrión (servidor) que aloja la base de datos. Para realizar esto debe ingresar en la sección "Anfitriones".

Aquí debe ingresar en "Añadir anfitrión", e ingresar la dirección: n316.fmphost.com, finalizar pulsando el botón "Guardar". En ese momento se le solicitará nombre de usuario y contraseña. Una vez finalizada la verificación le mostrará el archivo GOCDB, al cual tendrá acceso. La primera vez que hace uso del sistema le solicitará el cambio de contraseña.

Debe introducir su contraseña actual, luego la nueva, posteriormente le solicitará verificación de la contraseña nueva.

Cambiar contraseña de "jpicans"

Nombre de usuario y contraseña

El usuario corresponde a la primer letra del nombre seguida del primer apellido (ej: Juan Picáns, usuario: jpicans). La contraseña inicial corresponde al código profesional (ej: 5796).

Si tienen algún problema para acceder la base de datos, si olvidan la contraseña, o tiene cualquier dificultad en su utilización, por favor contactarme a jpicans@gmail.com.

PUNTOS IMPORTANTES

Antes de ingresar un nuevo paciente, siempre verifique mediante el campo de búsqueda que ese paciente no exista en la base de datos.

Una vez ingresado un paciente nuevo, puede registrar el caso de la neoplasia correspondiente mediante el botón "+" para iPhone o "Nuevo +" para los otros dispositivos.

Figura 7. Manual del usuario.

2. Resultados Descriptivos

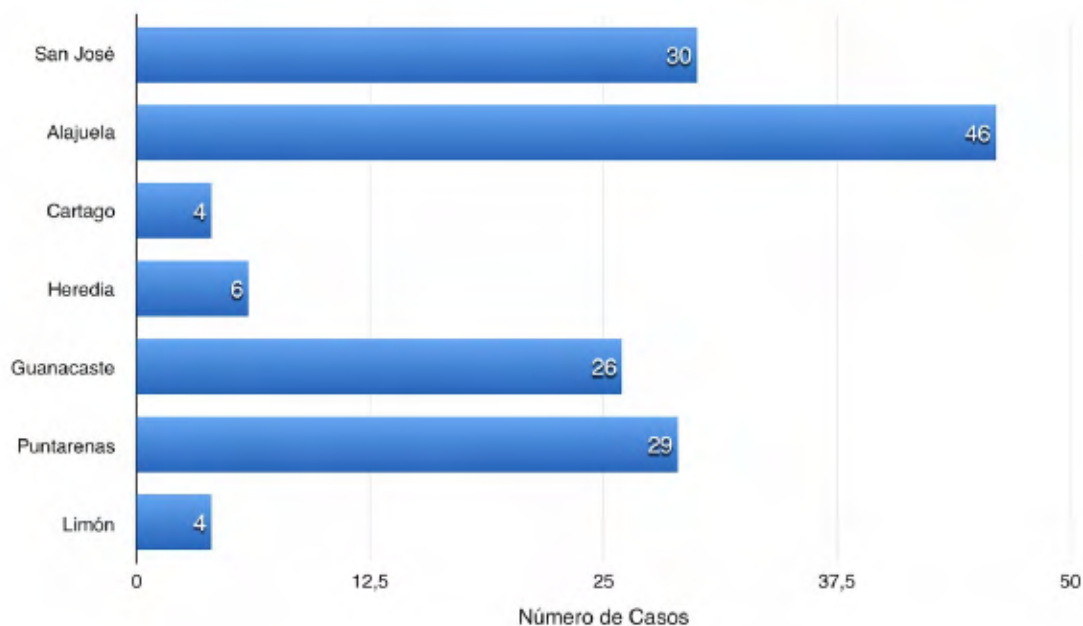
Un total de 146 casos nuevos de cáncer de cérvix han sido diagnosticados y registrados en el sistema desde enero del 2015 a junio del 2017. La mayoría de los casos han sido registrados en el Hospital México, un total de 130 que corresponden al 89%; el Hospital Calderón Guardia durante el 2015 contribuyó con el registro de 12 casos (8,2%); el resto de los casos han sido registrados por el Hospital Max Peralta de Cartago.

La mayoría de los casos son del área de atracción del Hospital México, debido a que es el hospital que ha contribuido con la mayoría de los casos. En la gráfico 2 se muestra la distribución por provincias.

De todos los casos, 11 fueron catalogados como microinvasores (FIGO IA1 - IA2), 58 casos fueron catalogados en estadio I, siendo el estadio IB1 el más frecuente de todos con un total de 48 casos. Treinta y ocho casos corresponden a estadio II, siendo el estadio IIB el segundo con mayor frecuencia con 34 casos, seguido por el estadio IIIB con un total de 28 casos. El estadio IIA y IIIA agruparon a 8 pacientes, y 6 pacientes presentaron enfermedad metastásica distante (IVB) al momento del diagnóstico. Ninguna

paciente fue catalogada en estadio IVA. La distribución comparativa se muestra en el gráfico 3.

Gráfico 2. Distribución por Provincia de Casos Registrados de Cáncer de Cérvix de enero del 2015 a junio del 2017, Costa Rica.



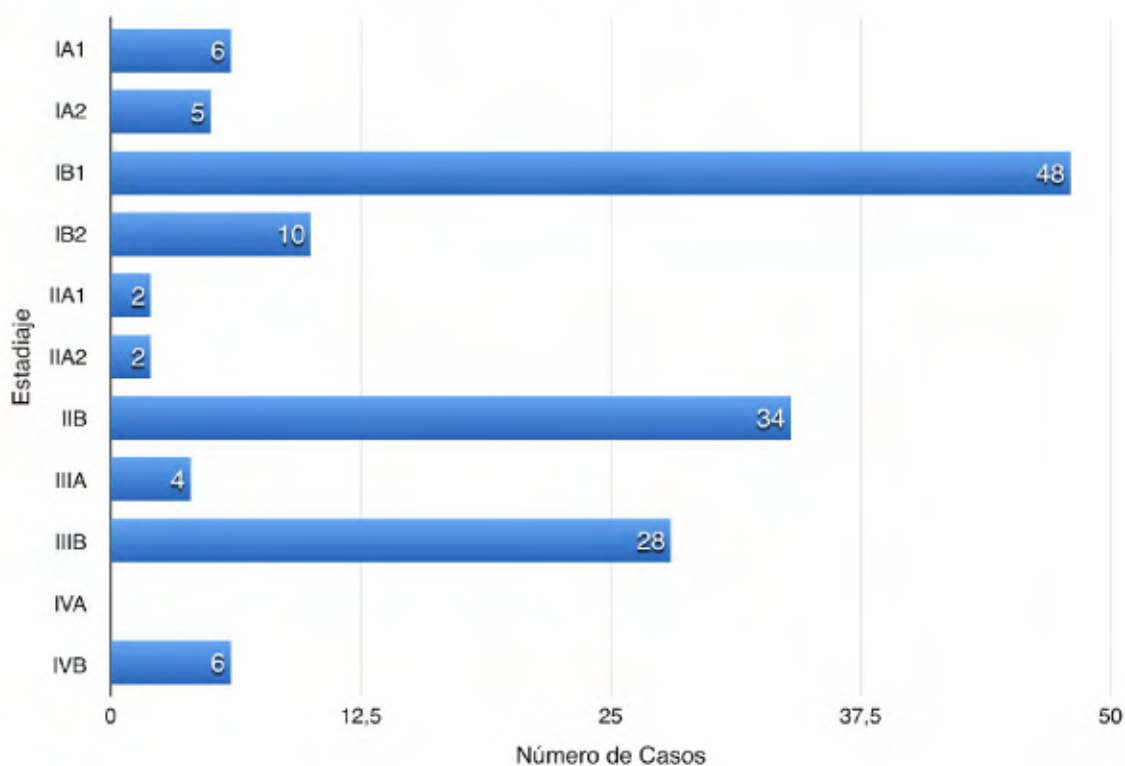
En cuanto al tipo de tratamiento aplicado, de las 146 pacientes registradas, el 38% (56 pacientes) fueron sometidas a cirugía como primera opción terapéutica, la inmensa mayoría de estas pacientes catalogadas en estadios IA1 a IB1. Se llevó a sala de operaciones a 2 pacientes catalogadas clínicamente en estadio IB2; una de ellas el estadio patológico fue pT1B1N0M0, y fue sometida a radioterapia adyuvante por factores de riesgo menores; la otra paciente en estadio IB2 se le confirmó transoperatoriamente metástasis a nivel ganglionar, por lo que la cirugía fue abortada y prosiguió a tratamiento definitivo con quimiorradiación. El hallazgo de metástasis ganglionares pélvicas confirmadas transoperatoriamente también ocurrió en 5 casos de pacientes catalogadas clínicamente en estadio IB1, siguiendo la misma conducta de abortar la histerectomía y proceder a quimiorradiación definitiva. Ninguna paciente con carcinoma microinvasor fue detectada con metástasis ganglionares. De tal forma que de las 56 pacientes programadas a cirugía, 50 de ellas (89%) fueron sometidas al procedimiento programado, y 6 fueron abortadas por hallazgos transoperatorios. De las 50 pacientes cuyo

procedimiento quirúrgico fue completado, se encontraron metástasis ganglionares no sospechadas transoperatoriamente en el 8% (4 casos).

De todas las pacientes sometidas a abordaje quirúrgico inicial, el 25% (14 casos) fueron sometidas además a radioterapia, 8 casos con intención de adyuvancia y 6 casos tratamiento definitivo.

Contamos con los datos de 53 pacientes que no fueron programadas inicialmente

Gráfico 3. Distribución por Estadiaoje Clínico de Cáncer de Cérvix de enero del 2015 a junio del 2017, Costa Rica.



a cirugía, correspondiendo la gran mayoría de ellas a estadios IIB y IIIB. La gran mayoría de ellas (50 casos) recibió tratamiento con radioterapia, 49 con intención curativa y 1 caso con intención paliativa. El 88% de los casos tratados con radioterapia primaria con intención curativa recibió quimioterapia concomitante. Tres pacientes recibieron sólo quimioterapia con intención paliativa.

Capítulo 5: Discusión

En el 2015, al inicio de la implementación se hizo la primera reunión oficial del grupo colaborativo (GOC) con participación e instrucción de los participantes. Aquellos miembros que no pudieron presentarse a la reunión recibieron la instrucción a través de correo electrónico, con los usuarios y contraseñas respectivas para poder ingresar a la plataforma.

El registro apropiado del estadiaje clínico y quirúrgico, ha sido posible luego de la revisión bibliográfica y de las reuniones del grupo colaborativo, donde se han establecido las mejores opciones y variables a registrar de acuerdo con la literatura mundial y la realidad nacional. De manera similar, la estandarización de los procedimientos quirúrgicos y de los diferentes tipos de abordaje ha sido posible gracias a la revisión actualizada de la literatura, a las reuniones del grupo colaborativo, y al aporte de cada uno de los miembros.

Luego de dos años de haber implementado e iniciado a alimentar el Sistema de Recolección de Información de Cáncer de Cérvix Uterino en Costa Rica, se ha logrado el registro de 146 casos con información bastante completa. Aunque el plazo de tiempo es muy corto para poder realizar un análisis de mortalidad, es evidente que la información recolectada permite la caracterización y análisis objetivo de los casos registrados.

La implementación de una base de datos en la nube, que permite el acceso de múltiples usuarios, en diferentes partes del país, utilizando diferentes tipos de dispositivos; ha permitido sobrepasar algunas de las barreras que tradicionalmente han limitado los estudios colaborativos multicéntricos.

En cuanto a recurso humano, la herramienta reduce al máximo la necesidad de recurso adicional, convirtiendo al médico en el captante de la información. Esto lo permite la facilidad de uso e interfaz amigable con la que ha sido diseñada la herramienta informática. Al mismo tiempo, el diseño amigable y la interfaz fácil de utilizar, ha permitido registrar gran cantidad de información por cada caso en un tiempo razonable, que permite realizar el registro de la información durante los servicios de consulta externa de los diferentes centros, principalmente en los centros que cuentan con infraestructura informática y acceso a internet en los consultorios. El tiempo requerido para ingresar la información en el sistema, es una limitante que va relacionada al acceso

a internet, la velocidad y cobertura en los sitios de atención, y a la infraestructura informática instalada en los diferentes centros hospitalarios y sus respectivos consultorios. Esta limitación ha sido probablemente la mayor limitante, ya que la participación de los centros donde no se cuenta con una computadora con acceso a internet en el sitio de atención, ha ido en disminución con el paso del tiempo.

Desde el punto de vista financiero, se han tenido que invertir veinte dólares mensuales, para mantener el servicio de “hosting” contratado que permite la permanencia de la base de datos en la nube, de tal manera que se tenga acceso en cualquier momento, desde cualquier sitio con acceso a internet, y desde cualquier tipo de dispositivo. El monto invertido en este rubro acumula más de quinientos dólares en el tiempo transcurrido desde el inicio de la implementación.

Para el futuro se plantea fortalecer el grupo colaborativo, convocando a reunión por lo menos una vez cada 6 meses. Esto con el objetivo de estimular la participación y el registro continuo de los casos. Al mismo tiempo, valorar la posibilidad de ampliar el desarrollo de la plataforma para incluir otras entidades patológicas como cáncer de endometrio, ovario, vulva y mama.

Con el paso del tiempo y el adecuado registro de los casos, esta herramienta permitirá análisis más completos, revisión de la mortalidad en este grupo de pacientes, y permitirá una valiosa retroalimentación a las unidades y centros hospitalarios.

Bibliografía

1. Parkin DM, et al. Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer J Clin** 2005; 55(2): 74-108.
2. Ministerio de Salud. Epidemiología del Cáncer en Costa Rica. En: **Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017**. 1ª edición, San José, Costa Rica: El Ministerio, 2012: 21-26.
3. Wiebe E, et al. Cancer of the Cervix Uteri. **Int J Gynaecol Obstet** 2012; 119S2: s100-s109.
4. Pecorelli S, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. **Int J Gynaecol Obstet** 2009; 105: 107–108.
5. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. **Int J Gynaecol Obstet** 2014; 125: 97-98.
6. Roman LD, et al. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. **Obstet Gynecol** 1997; 90: 759–764.
7. Bipat S, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. **Gynecol Oncol** 2003; 91: 59–66.
8. Grigsby PW, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. **J Clin Oncol** 2001; 19: 3745–3749.
9. Ramirez PT, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. **Cancer** 2011; 117: 1928–1934.
10. Marnitz S, et al. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? **Gynecol Oncol** 2005; 99: 536–544.
11. Gold MA, et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. **Cancer** 2008; 112: 1954–1963.
12. Ostör AG. Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. **Int J Gynecol Pathol** 1993; 12: 193-207.

13. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. **Obstet Gynecol** 1974; 44: 265-272.
14. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy **Lancet Oncol** 2008; 9: 297-303.
15. Querleu D, et al. Modified radical vaginal hysterectomy with or without laparoscopic nerve-sparing dissection: a comparative study **Gynecol Oncol** 2002, 85: 154-158.
16. Yabuki Y, et al. A new proposal for radical hysterectomy. **Gynecol Oncol** 1996; 62: 370-378.
17. Massi G, et al. Three classes of radical hysterectomy. **Am J Obstet Gynecol** 1996; 175: 1576-1585.
18. Cibula D, et al. New classification system of radical hysterectomy: Emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. **Gynecol Oncol** 2011; 122: 264-268.
19. Van de Lande J, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. **Gynecol Oncol** 2007; 106: 604-613.
20. Altgassen C, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. **J Clin Oncol** 2008; 26: 2943-2951.
21. Benn T, et al. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: a single institution study over 20 years. **Gynecol Oncol** 2011; 122: 14-18.
22. Landoni F, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. **Lancet** 1997; 350: 535-540.
23. Peters WA, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. **J Clin Oncol** 2000; 18: 1606-1613.
24. Rotman M, 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. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 65: 169-176.
25. Eifel PJ, et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1994; 29: 9-16.

26. Varia MA, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42: 1015-1023.
27. Benedetti-Panici P, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. **J Clin Oncol** 2002; 20: 179-188.
28. Rose PG, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. **N Engl J Med** 1999; 340: 1144-1153.
29. Nag S, Erickson B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 48: 201-211.
30. Wang X, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. **Cochrane Database Syst Rev** 2010; (7): CD007563.
31. Perez CA, et al. Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995; 32: 1275-1288.
32. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. **J Clin Oncol** 2008; 26: 5802-5812.
33. Elit L, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. **Gynecol Oncol** 2009; 114: 528-535.
34. Chow E, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. **Clin Oncol** 2012; 24: 112-124.
35. U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. **Oncologist** 2002; 7: 342-347.
36. Haasbeek CJ, et al. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. **Radiother Oncol** 2008; 89: 197-204.

37. Estape R, Angioli R. Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer. **Semin Surg Oncol** 1999; 16: 236-241.
38. Niibe Y, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5,000. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 66: 1366-1369.
39. Microsoft. Excel 2013. Microsoft Corporation One Microsoft Way Redmond, WA 98052-7329. Programa computacional.