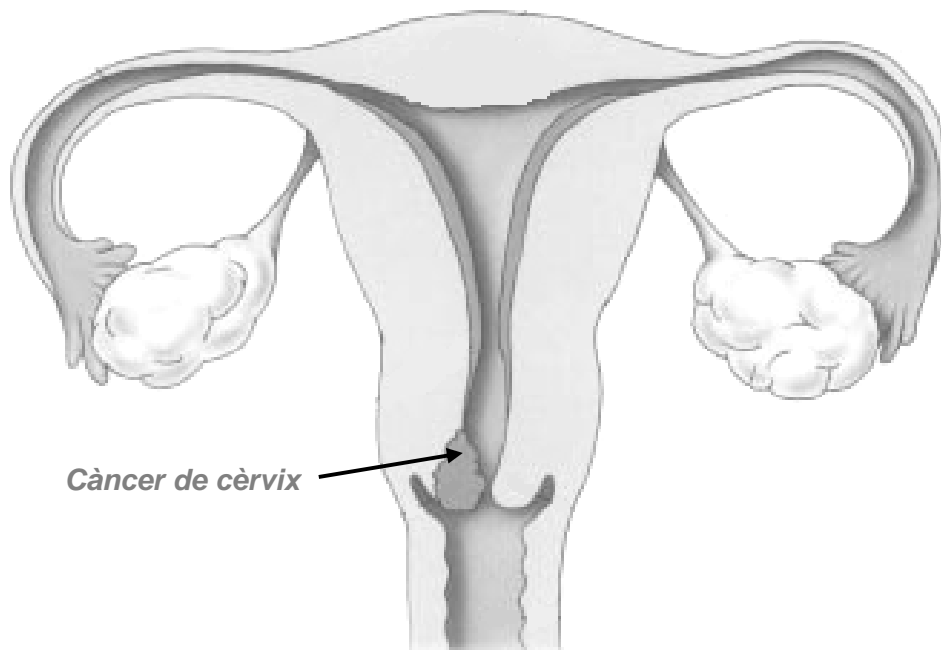


PROTOCOL DEL CÀNCER DE CÈRVIX



Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Juliol 2010



El present “**PROTOCOL DE CÀNCER DE CÈRVIX**” ha estat aprovat pels respectius Directors dels Serveis implicats i els responsables involucrats del Programa de Qualitat Assistencial de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Dr. Agustí Barnadas
Oncologia Mèdica

Dr. Joaquim Calaf
Ginecologia i Obstetrícia

Dr. Jordi Craven-Bartle
Oncologia Radioteràpica

Dr. Marià Cortés
Bioquímica

Dr. Jaime Prat
Patologia

Dr. Ignasi Carrió
Medicina Nuclear

Dr. Antoni Capdevila
Diagnòstic per la Imatge

Dr. Manuel Trias
Cirurgia General i Digestiva

Dr. Jordi Craven-Bartle
President de la Comissió de Tumors

Dr. Xavier Bonfill
President del Comitè Tècnic del PQA



a) Responsable del protocol

Comitè de Tumors Ginecològics de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

b) Membres del Comitè de Tumors Ginecològics

Ginecologia i Obstetrícia	Dr. Isidre Boguñá (coord.: Comitè) Dr. Daniel Mataró Dr. Ramon Rovira (coord.: Protocol)
Oncologia Radioteràpica Oncologia Mèdica	Dra. Josefina Fuentes Dra. Cristina Martín Dra. Belén Ojeda
Anatomia Patològica	Dra. Emanuela D'Angelo Dr. Jaime Prat
Diagnòstic per Imatge Cirurgia General i Digestiva	Dra. Carme Pérez Dr. Vicens Artigas Dr. Manel Rodríguez
Medicina Nuclear Bioquímica Epidemiologia Clínica i Salut Pública	Dr. Joan Duch Dra. Josefina Mora Dra. Teresa Puig Sra. Núria Lluís Sra. Meritxell Girós
Farmàcia:	Dra. Estela Moreno (assessora)

c) Data de creació: juliol 2010

d) Vàlid fins: juliol 2013 o abans si existís nova evidència científica suficientment rellevant.

Aquest protocol ha estat desenvolupat pel Comitè de tumors ginecològics de l'Hospital, el qual integra un ampli equip multidisciplinar i, a més, el protocol ha estat revisat per tots els caps i experts dels serveis implicats en el tema. El nou protocol ha de servir de guia per a la presa de decisions davant el diagnòstic i tractament del càncer de cèrvix.

Actualment, tots els casos de càncer de cèrvix són analitzats en el comitè, de manera que serà molt útil disposar d'un protocol de càncer de cèrvix actualitzat i adaptat a les necessitats del nostre Hospital.



ÍNDEX

1. EPIDEMIOLOGIA	6
2. CLÍNICA	7
3. DIAGNÒSTIC	8
4. HISTOLOGIA	9
4.1. TUMORS EPITELIALS:	9
4.1.1. Tumors escamosos i els seus precursors:	9
4.1.2. Tumors glandulars i els seus precursors:	9
4.1.3. Altres tumors epitelials:.....	9
4.2. TUMORS DE TEIXITS TOUS:	10
4.3. CATALOGACIÓ DELS TUMORS SEGONS LA DIFERENCIACIÓ CEL·LULAR.....	10
4.4. RECOMANACIÓ DE DADES A INCLoure EN L'INFORME ANATOMOPATOLÒGIC	10
5. ESTADIFICACIÓ	11
5.1. CLASSIFICACIÓ FIGO	11
5.1.1. Estadi I	11
5.1.2. Estadi II	11
5.1.3. Estadi III	12
5.1.4. Estadi IV	12
5.2. EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES	12
5.2.1. Estudi preoperatori:	12
5.2.2. Proves d'imatge:.....	12
6. TRACTAMENT	13
6.1. ALGORITMES DE TRACTAMENT	13
ALGORITME 1: Tractament del carcinoma microinvasor estadi IA1 (sense afectació de l'espai limfovascular, LV-)	14
ALGORITME 2: Tractament de l'estadi IA1 (LV+), IA2, IB1, IIA ≤ 4 cm (IIA1)	15
ALGORITME 3: Tractament de l'estadi IB2, IIA2 > 4 cm (bulky), IIB, III i IVA	16
ALGORITME 4: Tractament de l'estadi IVB (malaltia metastàsica)	17
ALGORITME 5: Tractament de la recurrència local o regional	18
ALGORITME 6: Tractament primari en cas de troballa casual o càncer invasiu en histerectomia simple	19
ALGORITME 7: Tractament de les metàstasis a distància	20
ALGORITME 8: Seguiment	21
6.2. CARCINOMA MICROINVASIU	22
6.3. ESTADI IB	22
6.4. ESTADIS LOCALMENT AVANÇATS (IB2, IIA2 BULKY, IIB, III o IVA) (ALGORITME 3)	23
6.5. ESTADI IVB (ALGORITME 4)	23
6.6. TRACTAMENT DE LES RECIDIVES EN FORMA DE METÀSTASIS A DISTÀNCIA (ALGORITME 7)	24
7. TRACTAMENT ADJUVANT (POSTQUIRÚRGIC)	25
7.1. ESTADIS INICIALS: IA1 IVL +, IA2, IB1, IIA1 NO BULKY (ALGORITME 2).....	25
7.2. ESTADIS AVANÇATS: IB2, IIA > 4 CM (BULKY), IIB, IIIA, IIIB, IVA (ALGORITME 3)	25
7.3. ESTADIS AVANÇATS O INICIALS AMB GANGLIS PARAÒRTICS POSITIU.....	25
7.3.1. Tractament radioteràpic. Indicacions, tècnica i planificació	25
7.3.2. Tractament quimioteràpic. Indicacions, agents principals i esquemes.	26
8. TRACTAMENT QUIRÚRGIC	28
8.1. HISTERECTOMIA RADICAL.....	28
8.2. TRAQUELECTOMIA RADICAL.....	28
8.3. TRANSPOSICIÓ OVÀRICA LAPAROSCÒPICA	28
8.4. EXENTERACIÓ PELVIANA	29



9. CÀNCER CERVICAL RECURRENT (ALGORITME 5)	30
9.1. RECURRÈNCIA LOCOREGIONAL DESPRÉS DE CIRURGIA RADICAL	30
9.2. RECURRÈNCIA CENTRAL DESPRÉS DE RT RADICAL.....	30
9.3. RECURRÈNCIA PELVIANA POST-EXENTERACIÓ.....	30
9.4. RECURRÈNCIA EXTRAPELVIANA O PARAÒRTICA.....	30
10. CÀNCER DE CÈRVIX EN PEÇA D'HISTERECTOMIA (ALGORITME 6)	31
11. CÀNCER DE CÈRVIX I GESTACIÓ	32
12. SEGUIMENT	33
ANNEX 1. PROTOCOL DEL GANGLI SENTINELLA EN EL CÀNCER DE CÈRVIX	34
13. BIBLIOGRAFIA	40



1. EPIDEMIOLOGIA

- El càncer de cèrvix és el tercer càncer més freqüent entre les dones a nivell mundial, uns 500.000 nous casos/any i 200.000 morts anuals (el 6% de totes les neoplàsies malignes). Un 83% dels casos ocorren en països en via de desenvolupament, on el càncer de cèrvix és la segona causa més freqüent de mort per càncer en les dones ^(1, 2, 3, 4).
- S'estima que el 2009 es van diagnosticar 11.270 nous casos de càncer de cèrvix a USA; 4.076 morts es deuran a la malaltia ⁽⁴⁾.
- A Espanya és actualment el tercer càncer més freqüent en les dones després del càncer de mama i del càncer de còlon. A l'any 2002, la taxa d'incidència del càncer de cèrvix era de 7,6 per 100.000 (estandarditzada a la població mundial) i la de mortalitat de 2,3, la qual cosa la situa entre els països amb una menor incidència de la Unió Europea, amb una incidència lleugerament superior a Finlàndia i Malta, i similar a la d'Holanda i Grècia. També la taxa de mortalitat es trobava entre les més baixes d'Europa, similar a la d'Holanda, Itàlia i Grècia i una mica més elevada que la de Finlàndia i Malta. ^(2, 5, 6), essent aquesta de 3,6x100.000 dones/any, i la 13a causa de mort per tumors de tots els tumors en la dona per a qualsevol edat, però la 6a per a dones entre 15 i 44 anys.
- A partir de la informació dels registres de càncer d'Espanya, es coneix que les taxes d'incidència ajustades per edat, entre 1983 i 1987, oscil·laven entre els 4,8 casos per 100.000 dones, en el registre de Saragossa, i els 8,7 casos per 100.000 dones en el de Navarra ⁽⁵⁾.
- A Catalunya, s'estima que es diagnostiquen aproximadament 328 casos anuals, que constitueixen el 2,7% de tots els tumors en les dones, amb una taxa d'incidència ajustada de 8,6 per 100.000 en el període 1998-2002 ^(7,8). En el conjunt de registres de càncer internacionals, la comparació de les xifres d'incidència d'aquest tumor situen als registres catalans en la part baixa del rang ^(2, 7). Les anàlisis de les dades a Catalunya mostren que la incidència de càncer de cèrvix està augmentant en les dones de menys de 50 anys, mentre que la mortalitat presenta un descens en tots els grups d'edat ^(7, 8).
- Existeix una relació entre la incidència de càncer cervical i la prevalença d'HPV en la població general. La prevalença d'infecció crònica per HPV en països amb alta incidència de càncer cervical està al voltant del 10-20%, mentre que és de 5-10% en aquells amb baixa incidència de càncer cervical. ⁽⁴⁾
- Altres factors epidemiològics associats amb càncer cervical són: tabaquisme, paritat elevada, ús d'anticonceptiu oral, edat primerenca en l'inici de les relacions sexuals, gran nombre de parelles sexuals, antecedent de malalties de transmissió sexual i immunosupressió crònica ⁽⁴⁾.



2. CLÍNICA

- Rang d'edat de màxima incidència: 45-50 anys.
- Síntomes de les lesions invasives:
 - ✓ Sagnat vaginal anormal: coitorràgia, metrorràgia, rodorrea.
 - ✓ Malaltia avançada: dolor o molèsties pelvianes, ciatàlgia, simptomatologia urinària o rectal, edema en extremitats inferiors.
- Troballes clíniques:
 - ✓ Tumor exofític (65%), endofític, ulceratiu (35%).
 - ✓ Friable-sagnant / indurat-petri / masses necròtiques.
 - ✓ Barrel: lesió endocervical amb exocèrvix aparentment normal.

L'exploració ha d'incloure els ganglis inguinals i supraclaviculars.



3. DIAGNÒSTIC

Confirmar el diagnòstic, en tots els casos, mitjançant estudi histològic (biòpsia). Aproximadament un 70% es diagnostiquen en estadi I-II, mentre que el 30% restant en estadis III-IV.

- Citologia: davant diagnòstic de carcinoma escamós sempre realitzar biòpsia. La citologia en lesions invasives presenta fins a un 50% de falsos negatius.
- Biòpsia: amb pinça llevabocins (*sacabocados*) per a lesions exocervicals o amb ronyera (*legra*) fenestrada tipus Kevorkian per a lesions endocervicals.
- Conització: S'ha de realitzar sempre en **lesions no visibles macroscòpicament** i en les quals la biòpsia no pugui precisar invasió o es requereixi una valoració més exacta del grau d'invasió.

Les principals indicacions clíniques de conització són:

- ✓ Lesions intraepitelials.
- ✓ Carcinoma in situ, que és sinònim de CIN III (lesió displàsica de l'epiteli escamós amb una alteració madurativa que afecta més enllà dels 2/3 basals de l'epiteli, sense envair la membrana basal). El concepte de Carcinoma microinvasiu, es reserva a aquells casos en què la membrana basal està envaïda de forma intermitent o en "degoteig".
- ✓ Atípia en cèl·lules glandulars de significat incert (AGC).
- ✓ Adenocarcinoma in situ.
- ✓ Sospita de microinvasió.

La conització habitualment es realitza en règim ambulatori amb anestèsia local i mitjançant nansa diatèrmica. La conització amb bisturí fred es realitzarà excepcionalment, quan tècnicament sigui difícil realitzar-la amb nansa diatèrmica. Independentment de la tècnica, s'ha d'evitar la fragmentació de la peça o l'excessiva lesió tèrmica, aspectes que dificulten la correcta valoració histològica. L'adequada orientació de la peça de conització permet definir amb exactitud la topografia i la relació de la lesió amb els marges de resecció.



4. HISTOLOGIA

Segons el tipus histològic, l'OMS classifica els tumors del cèrvix en:

4.1. Tumors epitelials:

4.1.1. Tumors escamosos i els seus precursors:

- Carcinoma escamós o epidermoide (80-90%) (80703)
El 60% de les neoplàsies escamoses són tumors moderadament diferenciats⁽⁹⁾.
 - ✓ Queratinitzant (80713)
 - ✓ No queratinitzant (més freqüent) (80723)
 - ✓ Basaloide (80833)
 - ✓ Condilomatós (Warty) o verrucós (80513)
 - ✓ Papil·lar (80523)
 - ✓ Limfoepitelioma-like (80823)
 - ✓ Escamotransicional (81203)
- Carcinoma escamós microinvasor (80763)
- Carcinoma escamós in situ (80702)

4.1.2. Tumors glandulars i els seus precursors:

- Adenocarcinoma (10-20%) (81403)
 - ✓ Adenocarcinoma mucinós (84803) (més freqüent)
 - Endocervical (84823)
 - Intestinal (81443)
 - Amb cèl·lules en anell de segell (84903)
 - De desviació mínima o adenoma maligne (84803)
 - Vil·loglandular (82623)
 - ✓ Adenocarcinoma endometriode: (81803)
 - Segons les sèries representa fins el 30% dels adenocarcinomes endocervicals⁽⁹⁾
 - Té idèntica relació amb HPV (la qual cosa el diferenciaria de l'afectació endocervical d'un tumor endometriode endometrial).
 - ✓ Adenocarcinoma de cèl·lules clares (83103)
 - ✓ Adenocarcinoma serós (84413)
 - ✓ Adenocarcinoma mesonèfric (91103)
- Adenocarcinoma amb infiltració incipient (81403)
- Adenocarcinoma in situ (81402)

4.1.3. Altres tumors epitelials:

- Carcinoma adenoescamós (85603)
 - ✓ Variant de cèl·lules esmerilades (glassy cell) (80153)
- Carcinoma adenoide quístic (82003)
- Carcinoma adenoide basal (80983)
- Tumors Neuroendocrins
 - ✓ Carcinoide (82403)
 - ✓ Carcinoide atípic (82493)
 - ✓ Carcinoma de cèl·lules petites (80413)
 - ✓ Carcinoma neuroendocrí de cèl·lules grans (80133)
 - El diagnòstic s'ha de confirmar mitjançant la demostració immunohistoquímica de l'expansió de marcadors neuroendocrins (SINAPTOFISINA, CROMOGRANINA, CD 56)⁽⁹⁾
 - ✓ Carcinoma indiferenciat (80203)



4.2. Tumors de teixits tous:

- Tumors mixtos epitelials i mesenquimals
- Tumors melanocítics
- Neoplàsies hematopoètiques i limfoides
- Tumors metastàtics

4.3. Catalogació dels tumors segons la diferenciació cel·lular

- grau 1 (ben diferenciat)
- grau 2 (moderadament diferenciat)
- grau 3 (pobrament diferenciat)

4.4. Recomanació de dades a incloure en l'informe anatomopatològic

- Localització del tumor (opcional)
- Mesura del tumor en superfície
- Gruix màxim de la invasió de la paret
- Grau histològic
- Invasió vascular
- Afectació de parametris
- Lesió premaligna acompanyant
- Marges de resecció
- Altres troballes:
 - Ganglis limfàtics: especificar nombre total i nombre de ganglis afectats si existissin. Separar cadenes pèlviques i paraaòrtiques si es reben.



5. ESTADIFICACIÓ

L'estadificació del càncer de cèrvix s'efectua segons la classificació de la Federació Internacional de Ginecologia i Obstetrícia (FIGO), basada en l'avaluació clínica. S'accepten els següents procediments:

- Exploració física acurada: inspecció, tacte vaginal i tacte rectal.
- Exploració d'àrees ganglionars: especialment supraclavicular i inguinal.
- Cistoscòpia i rectoscòpia: reservat a estadis IB2 o majors, quan existeixi sospita clínica d'afectació vesical o rectal.
- Exploració sota anestèsia: s'utilitzarà en tots els casos en què l'exploració en vigília no permeti una adequada valoració.

La estadificació FIGO es basa en l'avaluació clínica. Per això, es considera que els resultats de les exploracions complementàries opcionals poden ser útils per planificar el tractament, encara que no han de condicionar cap modificació de l'estadi clínic prèviament establert. El principal propòsit de l'estadificació FIGO és permetre la comparació, més que ser una guia per al tractament.

5.1. Classificació FIGO

L'estadificació es realitza seguint la classificació de la FIGO ¹⁰, basada en la valoració clínica (excepte en l'estadi IA, que depèn de la valoració histològica).

5.1.1. Estadi I

L'etapa I és el carcinoma estrictament limitat al cèrvix; no s'ha de tenir en compte l'extensió al cos uterí.

- Estadi Ia: carcinomes invasius només diagnosticats per microscopia. Totes les lesions de grans dimensions, fins i tot amb invasió superficial, s'han de considerar com a càncer en estadi Ib. Es considera estadi IA quan la invasió de l'estroma arriba a una profunditat màxima de 5 mm i en superfície de 7 mm. (la profunditat de la invasió no ha de ser major de 5 mm des de la base de l'epiteli, ja s'origini en la superfície o en les glàndules). La invasió de l'espai vascular, ja sigui venós o limfàtic, no altera la classificació.
 - Estadi Ia1: Invasió mesurada de l'estroma \leq a 3 mm en profunditat i \leq 7 mm en superfície.
 - Estadi Ia2: Invasió mesurada de l'estroma de $>$ 3 mm però \leq 5 mm en profunditat i \leq 7 mm en superfície.
- Estadi Ib: Lesions clíniques limitades al coll uterí o lesions preclíniques de major extensió que l'etapa Ia.
 - Estadi Ib1: Lesions clíniques \leq a 4 cm de grandària.
 - Estadi Ib2: Lesions clíniques $>$ a 4 cm de grandària.

5.1.2. Estadi II

En l'etapa II el carcinoma s'estén més enllà del cèrvix uterí, però no s'ha estès a la paret pelviana. El carcinoma afecta la vagina, però no arriba al terç inferior.

- Estadi IIa: No hi ha afectació del parametri, i estan afectes fins a dos terços de la part superior de la vagina.
 - ✓ Estadi IIa1: Lesió visible clínicament \leq 4cm en el seu diàmetre major.
 - ✓ Estadi IIa2: Lesió visible clínicament $>$ 4cm en el seu diàmetre major.



- Estadi IIb: Afectació parametrial, però sense arribar a la paret pelviana lateral. La supervivència i el control local són millors en pacients amb afectació parametrial unilateral que bilateral.

5.1.3. Estadi III

Extensió del carcinoma fins a la paret pelviana. L'examen rectal evidencia que no hi ha espai lliure entre el tumor i la paret pelviana. El tumor afecta el terç inferior de la vagina. S'han d'incloure tots els casos amb hidronefrosi o amb insuficiència renal, llevat que es demostrï que es deuen a altres causes.

- Estadi IIIa: Sense extensió a la paret pelviana, però sí al terç inferior de la vagina.
- Estadi IIIb: Extensió a la paret pelviana, hidronefrosi o insuficiència renal.

5.1.4. Estadi IV

L'estadi IV implica que el carcinoma s'ha estès més enllà de la pelvis o afecta la mucosa vesical o rectal (demostrat mitjançant biòpsia).

- Estadi IVa: Propagació del tumor a òrgans adjacents a la pelvis.
- Estadi IVb: Propagació a òrgans distants.

Ganglis limfàtics regionals (N):

- NX no s'informa de l'estat dels ganglis limfàtics regionals.
- N0 no metàstasi en ganglis limfàtics regionals.
- N1 metàstasi en ganglis limfàtics regionals.

Metàstasi a distància (M):

- MX la metàstasi a distància no pot ser informada.
- M0 no metàstasi a distància.
- M1 metàstasi a distància.

5.2. Exploracions complementàries

5.2.1. Estudi preoperatori:

- ✓ Radiografia de tòrax.
- ✓ E.C.G.
- ✓ Anàlisi general (hemograma, proves de coagulació, bioquímica general amb funció hepàtica i renal, i serologies per a HIV).

5.2.2. Proves d'imatge:

Estadis quirúrgics: (Ia1 + invasió limfovascular, Ia2, Ib1, IIa). Sol·licitar totes les següents proves:

- ✓ Rx tòrax.
- ✓ RM pelviana.
- ✓ TC abdominopelviana.
- ✓ Si existeix sospita d'afectació ganglionar, **el radiòleg** sol·licitarà una PET-TC.

Estadis no quirúrgics: (Ib2, IIb1, IIb2, IIIa, IIIb, IVa, IVb). Sol·licitar totes les següents proves:

- ✓ RM pelviana.
- ✓ PET-TC.

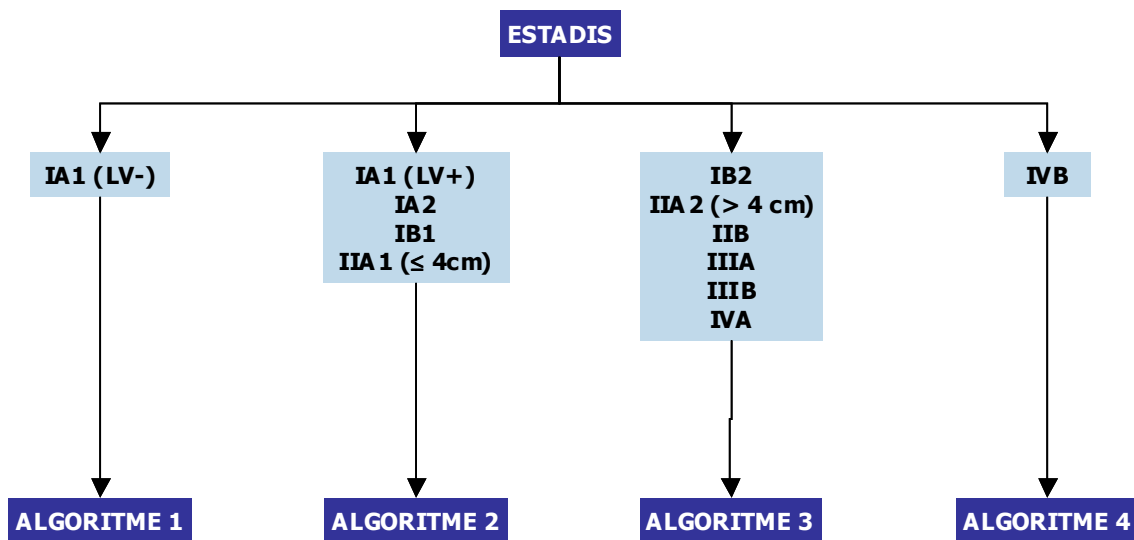


6. TRACTAMENT

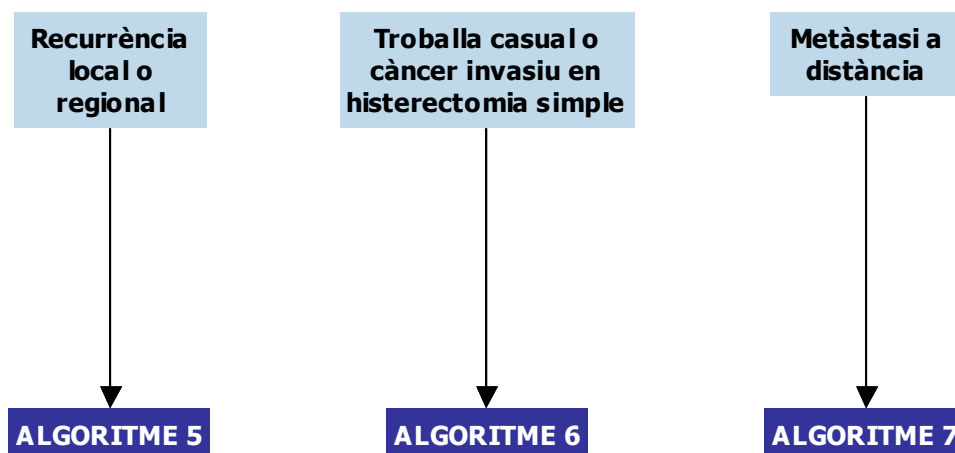
6.1. Algoritmes de tractament

A continuació es presenten els algoritmes de tractament corresponents al tractament:
 a) Segons estadiatge clínic (algoritmes de l'1 al 4); i b) Segons altres situacions (algoritmes del 5 al 7).

a) Segons estadiatge clínic (algoritmes de l'1 al 4)

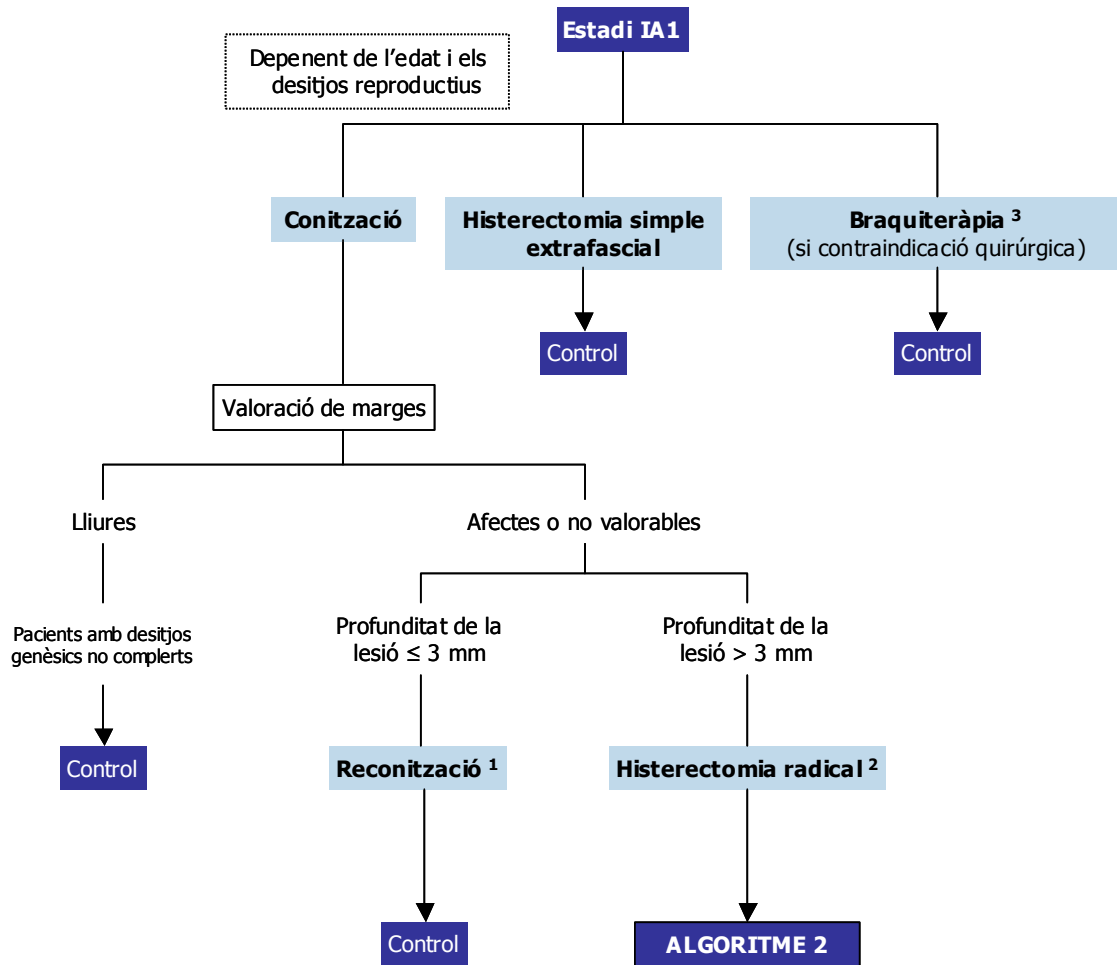


b) Segons altres situacions (algoritmes del 5 al 7)





ALGORITME 1: Tractament del carcinoma microinvasor estadi IA1 (sense afectació de l'espai limfovascular, LV-)

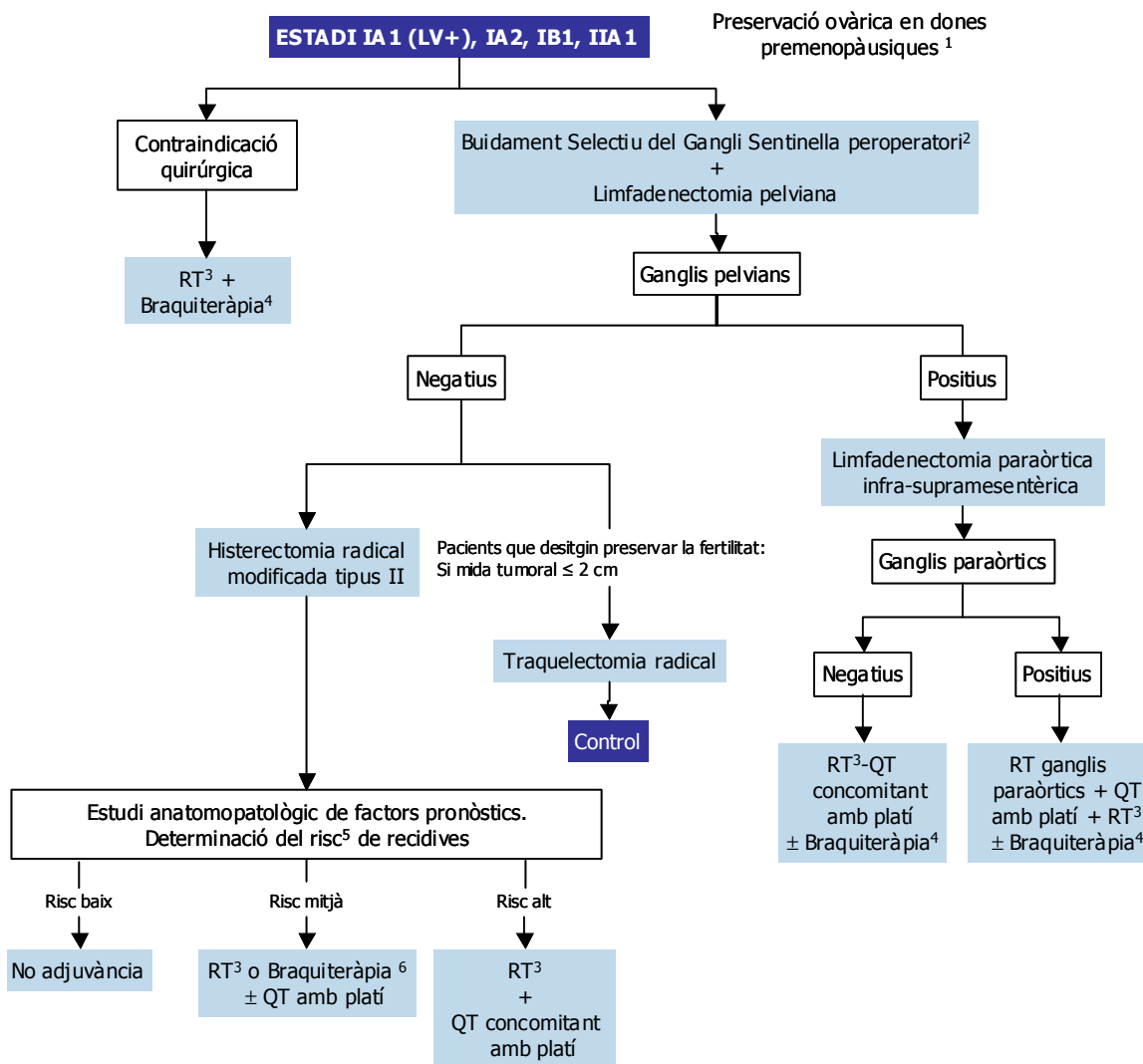


NOTES:

1. Si els desitjos genèsics de la pacient no estan complerts i la profunditat de la lesió és ≤ 3 mm.
2. Si la profunditat de la lesió és > 3 mm i ≤ 5 mm.
3. Braquiteràpia del fons vaginal (dosis segons ICRU).



ALGORITME 2: Tractament de l'estadi IA1 (LV+), IA2, IB1, IIA ≤ 4 cm (IIA1)

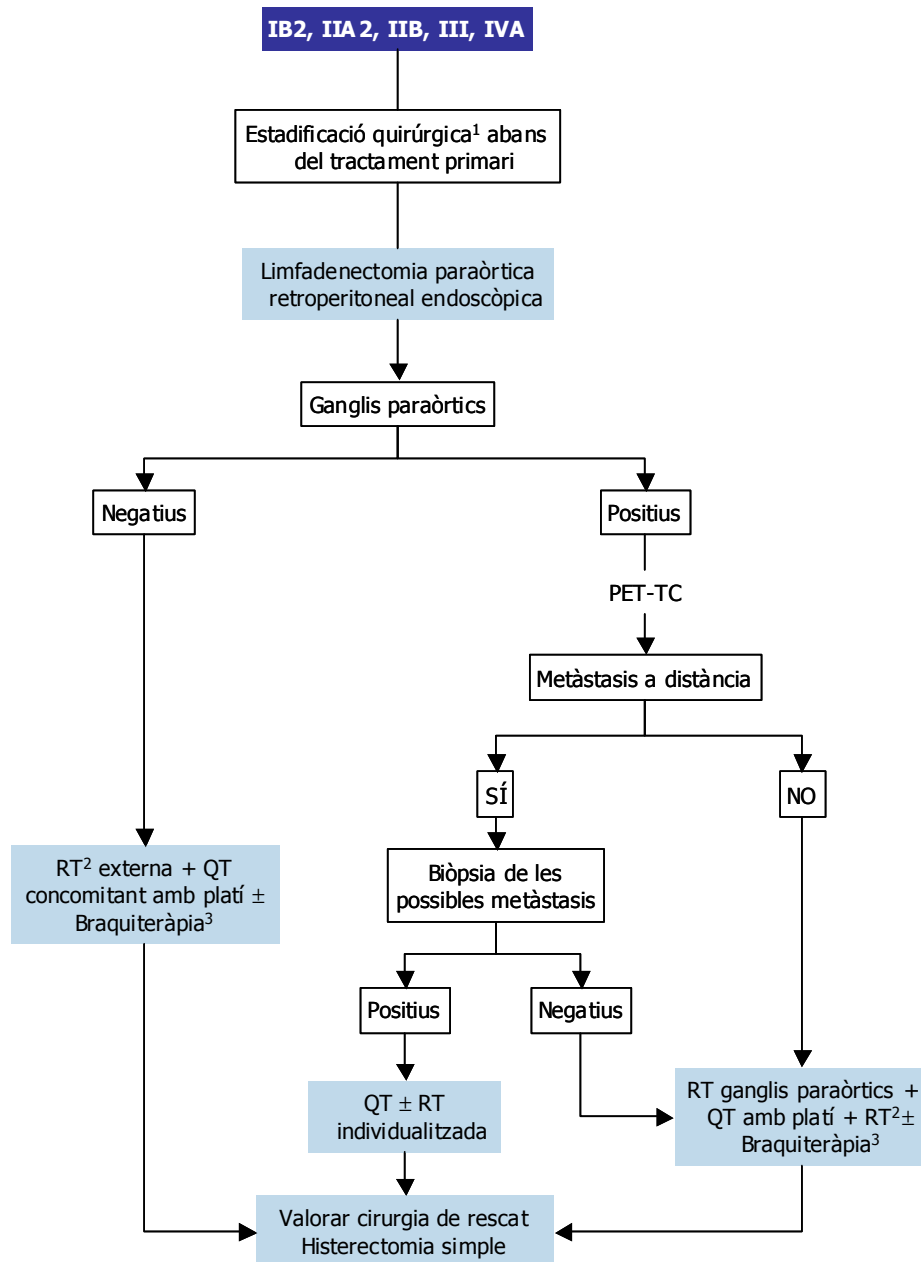


NOTES:

1. L'exèresi dels annexos no forma part del tractament quirúrgic de càncer escatós de cèrvix. Per això, es recomana la seva conservació amb transposició extrapelviana en pacients joves premenopàusiques.
2. Si la mida del tumor és < 3 cm. No influeix ni la variant histològica, ni la conització prèvia.
3. RT pelviana. Dosi: 45-50 Gy al "Clinical Target Volume" (CTV).
4. Braquiteràpia del fons vaginal (dosi segons ICRU).
5. **Riscs de recidiva:**
 - ✓ **Risc alt:** Marges quirúrgics positius i/o afectació parametrial microscòpica i/o afectació ganglionar.
 - ✓ **Risc mitjà:** Mida tumoral > 4 cm o Infiltració profunda de l'estroma (> 1/3 de l'estroma) o Invasió de l'espai limfovascular (LV+).
 - ✓ **Risc baix:** Absència de criteris per a risc mitjà o alt.
6. Si RT pelviana limitada per problemes mèdics o quirúrgics, es realitzarà Braquiteràpia de fons vaginal.



ALGORITME 3: Tractament de l'estadi IB2, IIA2 > 4 cm (bulky), IIB, III i IVA

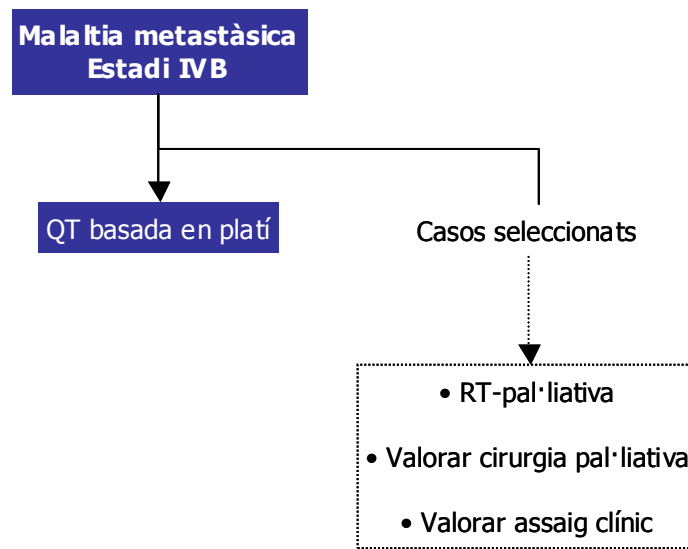


NOTES:

1. Es realitza estadiatge radiològic en les pacients que no permeten estadiatge quirúrgic.
2. RT pelviana. Dosis: 45-50 Gy al "Clinical Target Volume" (CTV).
3. Braquiteràpia del fons vaginal (dosis segons ICRU).

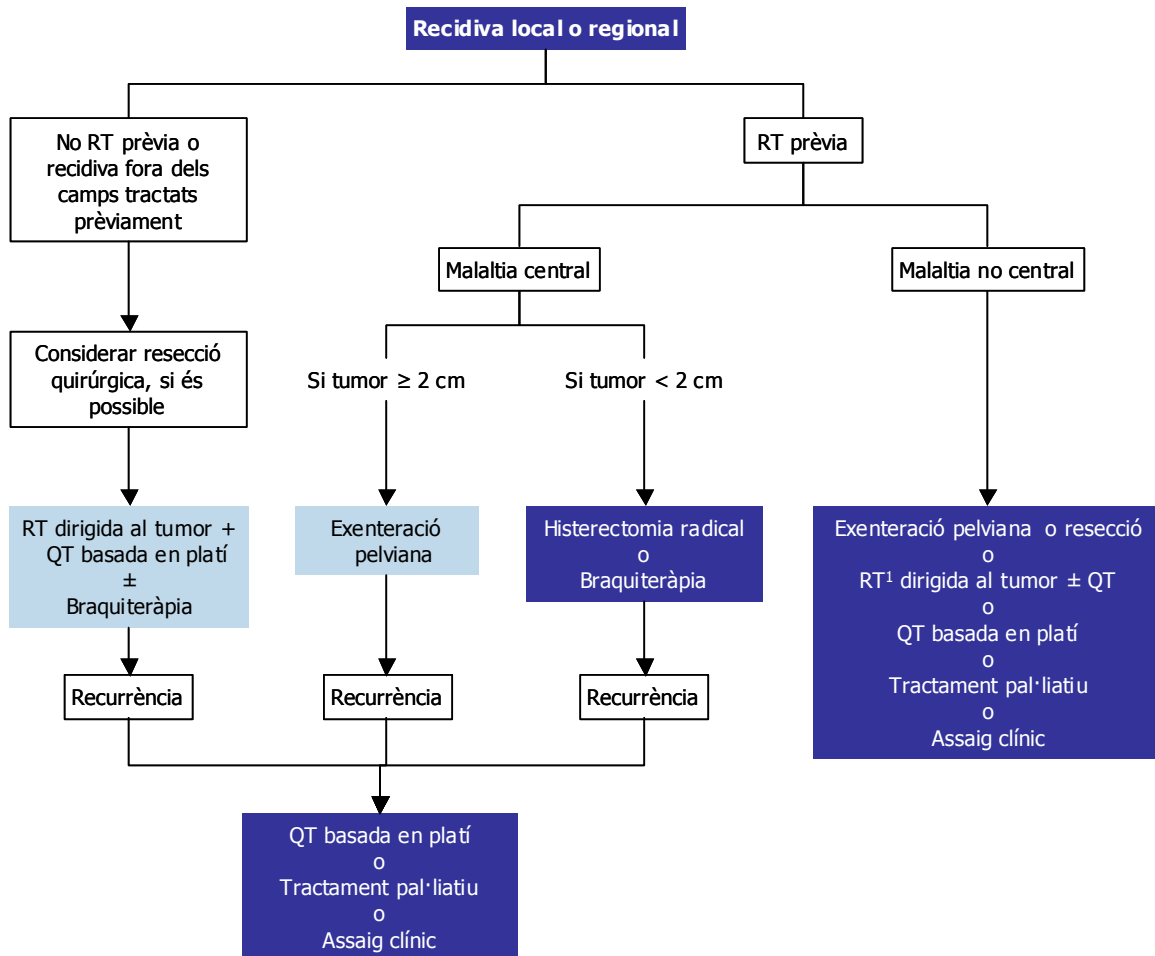


ALGORITME 4: Tractament de l'estadi IVB (malaltia metastàsica)





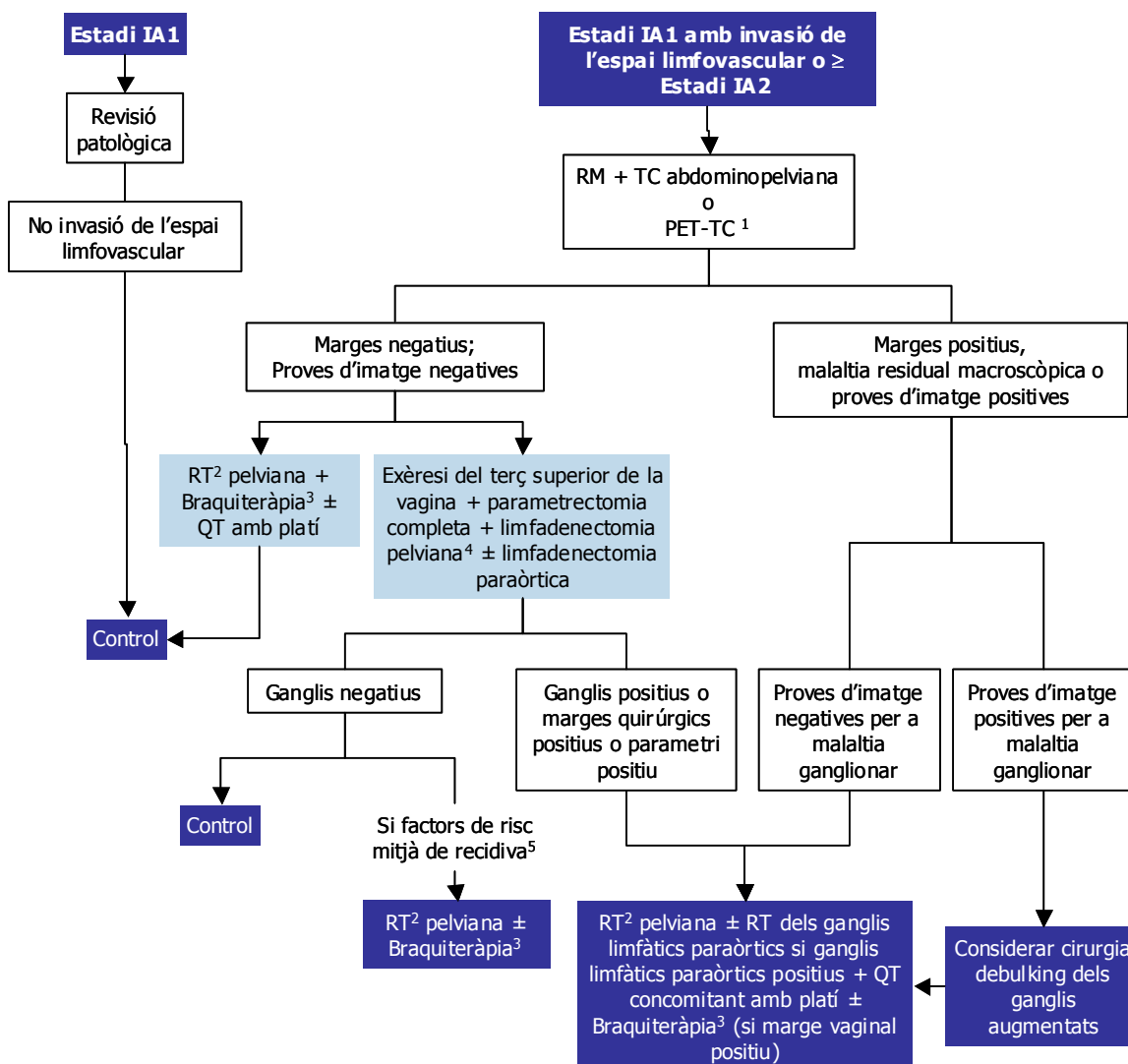
ALGORITME 5: Tractament de la recurrència local o regional



NOTA:
 1. RT externa segons volum tumoral i localització de la recidiva.



ALGORITME 6: Tractament primari en cas de troballa casual o càncer invasiu en histerectomia simple

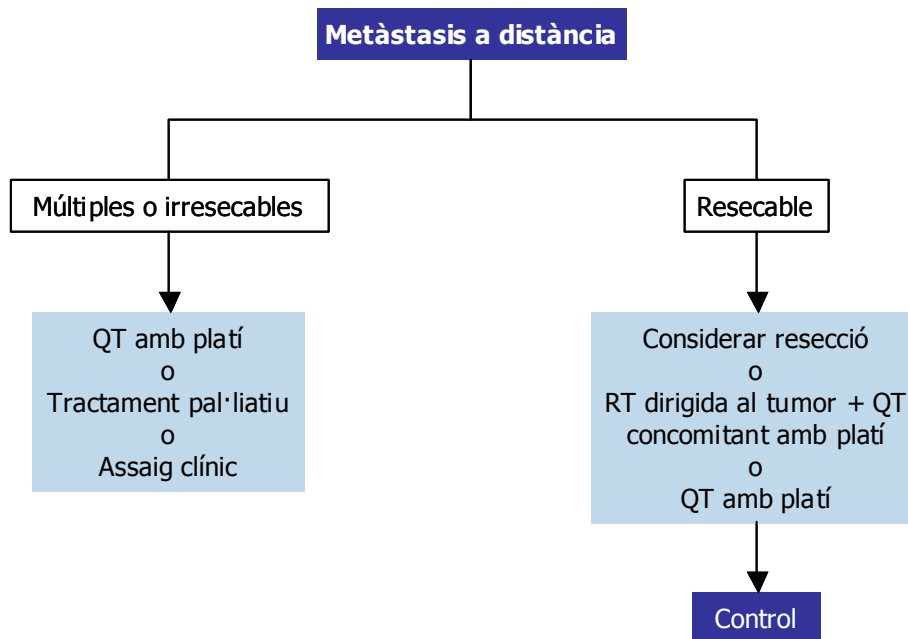


NOTES:

1. En cas de sospita d'afectació de bufeta urinària i/o recte, es realitzarà cistoscòpia + biòpsia o rectoscòpia + biòpsia.
2. RT pelviana. Dosi: 45-50 Gy al "Clinical Target Volume" (CTV).
3. Braquiteràpia del fons vaginal (dosi segons ICRU).
4. Estudi intraoperatori dels ganglis pelvians. Si són positius, es realitzarà limfadenectomia paraòrtica.
5. **Riscs de recidiva:**
 - ✓ **Risc alt:** Marges quirúrgics positius i/o afectació parametrial microscòpica i/o afectació ganglionar.
 - ✓ **Risc mitjà:** Mida tumoral > 4 cm o Infiltració profunda de l'estroma (> 1/3 de l'estroma) o Invasió de l'espai limfovascular (LV+).
 - ✓ **Risc baix:** Absència de criteris per a risc mitjà o alt.

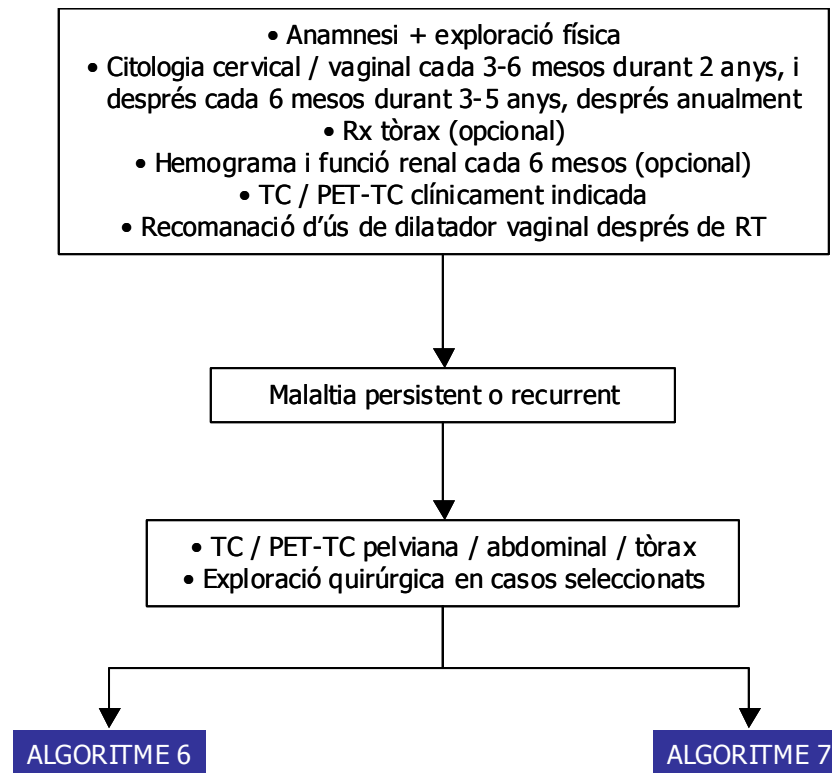


ALGORITME 7: Tractament de les metàstasis a distància





ALGORITME 8: Seguiment





6.2. Carcinoma microinvasiu

Concepte: Carcinoma amb molt poc o cap risc d'extensió extrauterina (el tractament no sempre s'ha de fer amb procediments radicals).

- **Estadi Ia1:** (ALGORITME 1)

Depenent de l'edat i els desitjos reproductius:

- ✓ Conització amb marges lliures i control, en pacients amb desitjos genèsics no complerts.
- ✓ Histerectomia simple extrafascial.
- ✓ En pacients amb contraindicació quirúrgica, la Braquiteràpia es considera suficient com a tractament ⁽⁹⁾.

- **Estadi Ia1 + presència de IVL:** Vegeu **Estadi Ia2**.

- **Estadi Ia2:** (ALGORITME 2)

La possible afectació ganglionar (al voltant del 10%) obliga a **limfadenectomia pelviana o determinació del gangli sentinella** en tots els casos i **biòpsia peroperatòria** de tots els ganglis pelvians:

- ✓ Ganglis pelvians **negatius**:
 - Histerectomia radical modificada tipus II (vegeu apartat 8.1.), preservació ovàrica en premenopàusiques + transposició ovàrica.
 - Traquelectomia radical (vegeu apartat 8.2.), en pacients que desitgin preservar la fertilitat.
- ✓ Ganglis pelvians **positius**:
 - Limfadenectomia paraòrtica infra-supramesentèrica.

En casos de contraindicació quirúrgica, es realitzarà RT pelviana + Braquiteràpia del fons vaginal.

Quan la profunditat de la invasió sigui incerta degut a un tumor invasiu en els marges del con (> 3 mm), es realitzarà histerectomia radical amb limfadenectomia.

En els casos en què es consideri necessari realitzar limfadenectomia pelviana, valorar les indicacions de la determinació del gangli sentinella (vegeu **Annex 1**).

INDICACIONS DE LA DETERMINACIÓ DEL GANGLI SENTINELLA:

- Estadi Ia1 (amb invasió limfovascular), Ia2, Ib1 i IIa, ab tumor de < 3 cm en cèrvix.
- No influeix la variant histològica.
- No influeix la conització prèvia.

6.3. Estadi Ib

Tant la **Radioteràpia** com la **Histerectomia radical + limfadenectomia** ofereixen una curació del 85% al 90% per a pacients amb malaltia poc voluminosa.

- **Pacient jove:** cirurgia com a primera elecció ⁽⁹⁾
 - ✓ Permet preservar la funció ovàrica.
 - ✓ Condiciona menys efectes secundaris sobre el tracte genital inferior i la funció sexual que la RT.
 - ✓ Facilita el coneixement dels factors pronòstics anatomopatològics.



- **Estadi Ib1, Ila1 proximal no bulky: (ALGORITME 2)**

En estadis IIA, tant la RT com la histerectomia radical resulta en una taxa de curació del 75-80%.

Es realitzarà **limfadenectomia pelviana i determinació del gangli sentinella** en tots els casos, i **biòpsia peroperatòria** de tots els ganglis pelvians:

- ✓ Ganglis pelvians **negatius**:
 - Histerectomia radical modificada tipus II (vegeu descripció més endavant), preservació ovàrica en premenopàsiques + transposició ovàrica.
 - Traquelectomia radical (vegeu descripció més endavant), en pacients que desitgin preservar la fertilitat.
- ✓ Ganglis pelvians **positius**:
 - Limfadenectomia paraòrtica infra-supramesentèrica.

En cas de contraindicació quirúrgica es realitzarà RT pelviana + Braquiteràpia del fons vaginal.

6.4. Estadis localment avançats (Ib2, Ila2 bulky, Ilb, III o IVA) (ALGORITME 3)

- **Estadificació quirúrgica abans del tractament primari.**

- ✓ Limfadenectomia paraòrtica retroperitoneal endoscòpica.
- ✓ Limfadenectomia pelviana selectiva laparoscòpica transperitoneal: només si les exploracions d'imatge (RM o TC) mostren ganglis pelvians patològics s'inclourà la citoreducció dels esmentats ganglis (finalitat: millorar la taxa de resposta de la RT).

- **Radio-quimioteràpia:**

- ✓ Radioteràpia externa + braquiteràpia intracavitària associada a tractament amb quimioteràpia setmanal mitjançant cisplatí 40 mg/m².
 - Radioteràpia externa 45-50 Gy al CTV (Clinical Target Volume).
 - Braquiteràpia del fons vaginal (dosi segons ICRV).

6.5. Estadi IVb (ALGORITME 4)

No existeix tractament quimioterapèutic estàndard per a pacients amb càncer cervical en etapa IVb que proporcioni pal·liació substancial. Els esquemes basats en cisplatí són el tractament recomanat. En casos seleccionats valorar RT pal·liativa o cirurgia pal·liativa. Totes aquestes pacients són candidates apropiades per a assajos clínics que proven agents únics o poliquimioteràpia.

- La histerectomia electiva post-RT-QT en absència de malaltia residual no resulta recomanable, ja que no aporta benefici addicional i incrementa la morbiditat ⁽⁹⁾. L'NCCN 2010 no la recomana ⁽¹¹⁾. L'estudi EORTC 55994, estudi fase III que compara QT neoadjuvant (basada en Cisplatí) seguida de cirurgia comparada amb QT + RT en pacients amb estadi IB o II de càncer cervical, està pendent de resultats.
- Finalitzat el tractament RT-QT i amb sospita de persistència de malaltia localitzada exclusivament en cèrvix, podria contemplar-se el rescat quirúrgic mitjançant la histerectomia simple extrafascial ⁽⁹⁾.



Grups de risc de recidiva: (segons criteris AP postcirurgia) ⁽⁹⁾

- A) **Alt risc** de recidiva (vinculat a la presència de només un d'ells):
- Marges quirúrgics +.
 - Afectació ganglionar: El més significatiu.
 - Afectació parametrial microscòpica.
- B) **Risc mitjà** de recidiva (requereix la presència de al menys 2 d'aquests factors):
- Tumor > 4cm de diàmetre.
 - Infiltració profunda de l'estroma (> 1/3 de l'estroma).
 - Invasió de l'espai limfovascular:
 - ✓ Si es +, existeix un 25% de risc d'afectació ganglionar.
 - ✓ Si es -, existeix un 5% de risc de afectació ganglionar.
- C) **Risc baix** de recidiva: Absència dels criteris descrits en A o B.

6.6. Tractament de les recidives en forma de metàstasis a distància (ALGORITME 7)

Pacients amb recurrències extrapelvianes o paraaòrtiques en múltiples llocs o que es considerin irreseccables haurien de ser tractades amb QT o tractament pal·liatiu, mentre que si aquestes recurrències són reseccables, s'hauria de considerar la resecció quirúrgica o administrar RT associada a QT concomitant o QT sola. En aquesta situació no existeix un tractament estàndard, i el paper de la quimioteràpia limitat. Els esquemes basats en cisplatí són el tractament recomanat.

Per ampliar la informació, vegeu el punt 3 de l'apartat 7.3.2 d'aquest protocol.



7. TRACTAMENT ADJUVANT (POSTQUIRÚRGIC)

Tractament adjuvant en els casos en què s'ha realitzat histerectomia radical en base a les troballes quirúrgiques.

7.1. Estadis inicials: IA1 IVL +, IA2, IB1, IIA1 no bulky (ALGORITME 2)

- **Risc alt de recidiva:** RT pelviana externa + QT concomitant MB plati.
- **Risc mitjà de recidiva:** RT externa o Braquiteràpia ± QT. Si la RT externa està limitada per problemes mèdics o quirúrgics, es realitzarà Braquiteràpia de fons vaginal.
- **Risc baix de recidiva:** No adjuvència.

7.2. Estadis avançats: IB2, IIA > 4 cm (bulky), IIB, IIIA, IIIB, IVA (ALGORITME 3)

- Limfadenectomia retroperitoneal per laparoscòpia:
 - ✓ **Negativa:** RT pelviana + QT ± Braquiteràpia.
 - ✓ **Positiva:** Vegeu punt 7.3.
 - ✓ En cas de realitzar solament un estudi radiològic, existeix controvèrsia al respecte, ja que s'ha demostrat que fins el 24% de dones amb TC negatiu presenten afectació histològica ganglionar ⁽⁹⁾. En cas de no poder-se realitzar la limfadenectomia retroperitoneal, s'aplicarà el tractament segons el resultat del TC.
 - ✓ No es visualitzen adenopaties: RT pelviana + QT + Braquiteràpia ± RT camp estès.
 - ✓ Si es visualitzen adenopaties: PAAF o reconsiderar limfadenectomia retroperitoneal per laparoscòpia.

7.3. Estadis avançats o inicials amb ganglis paraòrtics positius

Realitzar estudi d'extensió: PET-TC i valorar metàstasis a distància:

- **Negatiu:** QT-RT pelviana + RT camp estès ± Braquiteràpia.
- **Positiu:** (valorar biòpsia de possibles metàstasis):
 - ✓ Biòpsia **negativa:** QT + RT pelviana + RT camp estès + Braquiteràpia.
 - ✓ Biòpsia **positiva:** QT ± RT individualitzada.

7.3.1. Tractament radioteràpic. Indicacions, tècnica i planificació

- Les indicacions i dosis de RT són les referides al peu de cada algorisme, però, no s'han d'entendre com a estàndard, sinó que dependran de la valoració de cada pacient.
- Tant per a la RT externa com per a la Braquiteràpia, s'utilitza la planificació del tractament amb sistema 3D, tant per als camps adaptats als volums tumorals, com per assegurar una bona cobertura de dosi al tumor i minimitzar les dosis rebudes pels òrgans crítics.



- **RT EXTERNA:**
 - ✓ Les dosis administrades són de 45-50 Gy (al CTV o Clinical Target Volume), considerant un fraccionament estàndard o bé de 1,8 Gy/sessió
 - ✓ El tractament amb RT externa ha d'incloure l'extensió del tumor a l'úter, lligament úter-sacre, ganglis presacres i ganglis pelvians. Per als tumors que afecten el 1/3 inferior de la vagina, els ganglis inguinals han d'estar inclosos.
 - ✓ Els tractaments amb la finalitat d'incloure els ganglis paraaòrtics han d'estar planificats (dosi de 45 Gy per a la malaltia microscòpica) sense sobrepassar la tolerància de l'intestí, de la medul·la espinal ni del ronyó.
- **BRAQUITERÀPIA:**
 - ✓ Les dosis de braquiteràpia s'especificaran segons la taxa de dosi de l'aplicació (alta o baixa taxa). En qualsevol cas, les dosis de braquiteràpia se sumaran a les de RT externa. Les dosis administrades amb una o altra tècnica poden ser adaptades a les condicions individuals de cada pacient i del tumor, perquè aquest sigui totalment tractat i tingui en compte la tolerància dels teixits sans.
 - ✓ La braquiteràpia ha demostrat ser una part important del tractament, tant per al control local de la malaltia com en la supervivència, especialment per a estadis avançats.
 - ✓ L'administració de RT externa pelviana en dosis de 40 Gy, pot aconseguir una reducció tumoral que permeti una aplicació òptima de la braquiteràpia.
 - ✓ **Tractaments a baixa taxa de dosi:** Es recomanen dosis de 80-85 Gy (suma de RT externa + braquiteràpia), referides segons sistema ICRU.
 - ✓ **Tractaments a alta taxa de dosi:** Les recomanacions són similars als de baixa taxa de dosi, i els tractaments s'administren amb 3-6 fraccions, amb una dosi de 5-10 Gy per fracció.
- Per minimitzar les dosis a òrgans crítics (bufeta, recte, sigma), s'administren dosis a volums per camps reduïts, limitats a estructures tumorals més afectades (parametris, ganglis pelvians) que han de rebre dosis no menors a 65 Gy
- Les dosis i volums tractats es modifiquen si la pacient haurà de sotmetre's posteriorment a histerectomia o si es tracta d'un tractament postquirúrgic.
- Molts estudis retrospectius han mostrat un efecte advers al fet d'allargar la durada de la radioteràpia. Per tant, és aconsellable que la durada total del tractament amb RT no excedeixi 8 setmanes, malgrat que no s'hagin realitzat estudis aleatoritzats.
- La QT concomitant (cisplatí setmanal) amb RT està basada en la conclusió de 5 estudis aleatoritzats fase III, que han mostrat un benefici estadísticament significatiu tant en supervivència com en control local de la malaltia, per a estadis avançats de carcinoma de cèrvix.

7.3.2. Tractament quimioteràpic. Indicacions, agents principals i esquemes.

La indicació de tractament citostàtic en el maneig del carcinoma de cèrvix s'estableix en el marc de quatre situacions clíniques:

1. Carcinoma de cèrvix estadi inicial amb criteris d'alt risc.

En aquest grup de pacients, l'administració de tractament quimioteràpic basat en cisplatí concomitant a la radioteràpia externa com a tractament adjuvant a la cirurgia radical ha demostrat un benefici en supervivència lliure de malaltia i



supervivència global enfront de la adjuvància amb radioteràpia externa (\pm braquiteràpia) ⁽¹²⁾.

2. Carcinoma de cèrvix localment avançat.

En base als resultats de diversos estudis aleatoritzats, el tractament d'elecció en aquests estadis és la combinació de radioteràpia externa (\pm braquiteràpia) i quimioteràpia concomitant basada en cisplatí. L'addició de la quimioteràpia ha demostrat una millora significativa en la supervivència lliure de progressió i en la supervivència global enfront del tractament radioteràpic exclusiu. Els dos esquemes quimioteràpics que han mostrat aquest benefici són el tractament concurrent amb cisplatí en monoteràpia (40 mg/m²/semanal x 6) i la combinació de cisplatí i 5 fluorouracil. La menor toxicitat de la monoteràpia determina que el tractament amb cisplatí com a agent únic es posicioni com el nostre tractament d'elecció ^(13, 14, 15, 16).

3. Malaltia metastàsica extrapelviana.

La quimioteràpia sistèmica constitueix el tractament estàndard en aquest grup de pacients. El cisplatí és l'agent citotòxic que s'ha mostrat més actiu amb una taxa de respostes entre el 17-31% i un guany en supervivència global de 4 a 8 mesos.

Els pobres resultats obtinguts amb la monoteràpia han impulsat l'estudi d'altres estratègies terapèutiques com les combinacions de fàrmacs basades en cisplatí. Dos estudis aleatoritzats fase III, GOG 169 i 179, van mostrar un augment significatiu en la taxa de respostes i en la supervivència lliure de progressió amb la combinació de cisplatí amb paclitaxel i topotecan respectivament, enfront de cisplatí en monoteràpia. En l'estudi GOG 179 el braç de quimioteràpia combinada va presentar a més un benefici significatiu en supervivència global ⁽¹⁷⁾.

Altres combinacions com cisplatí-gemcitabina, cisplatí-vinorelbina, carboplatí-paclitaxel també s'han demostrat actives.

Amb l'objectiu de determinar la combinació més eficaç en termes de supervivència global es va plantejar l'estudi GOG 204 en malaltia metastàsica o recurrent que comparava 4 braços de tractament: cisplatí-paclitaxel, cisplatí-topotecan, cisplatí-gemcitabina i cisplatí-vinorelbina. No es van observar diferències significatives en supervivència global, en supervivència lliure de progressió, ni en taxa de respostes objectives (RECIST) entre les quatre combinacions però sí una tendència favorable a la branca de cisplatí-paclitaxel ⁽¹⁸⁾. En base a aquests resultats els autors conclouen que la combinació de cisplatí-paclitaxel ha de ser considerada el tractament estàndard i, per tant, la branca control de futurs estudis.

4. Malaltia recurrent.

La decisió terapèutica en aquesta situació està condicionada pel lloc de la recidiva, el tractament previ i l'estat general de la pacient.

En aquells casos on no sigui possible un rescat quirúrgic o radioteràpic, el tractament indicat és la quimioteràpia sistèmica segons la mateixa pauta que la malaltia avançada o el tractament de suport exclusivament.



8. TRACTAMENT QUIRÚRGIC

8.1. Histerectomia radical

NIVELLS DE RADICALITAT QUIRÚRGICA DE LA EORTC:

TIPUS	LÍMITS ANATÒMICS
Tipus I: Histerectomia simple extrafascial	No histerectomia radical
Tipus II: Histerectomia radical modificada	Dissecció de l'urèter en el punt d'entrada a la bufeta. Exèresi de vagina superior, teixit paracervical i meitat medial de parametri i uterosacre
Tipus III: Histerectomia radical	Exèresi del 1/3 superior de la vagina i parametri i uterosacre en la seva totalitat. Lligadura de vasos uterins en el seu origen
Tipus IV: Histerectomia radical estesa	Tipus III però amb exèresi de 3/4 parts superiors de vagina
Tipus V: Exenteració parcial	Exèresi d'urèter terminal i/o resecció parcial de bufeta o recte

La histerectomia radical tipus III ha estat, clàssicament, el procediment indicat per al tractament quirúrgic del carcinoma de cèrvix FIGO IB-IIA (< 4 cm). En l'actualitat, estudis aleatoritzats demostren clarament que la histerectomia tipus II és igualment efectiva però amb una disminució significativa de la morbiditat, especialment en les complicacions urinàries ⁽⁹⁾.

8.2. Traquelectomia radical

Exèresi radical del coll uterí (manegot vaginal, paracolpi, parametri) però conservant el cos uterí. Cirurgia radical-conservadora que permet mantenir el potencial reproductiu.

Una recent revisió de la literatura, amb 510 casos, ofereix els següents resultats: taxa de recurrència del 4,2% i de mortalitat del 2,8% (superposable al tractament radical), 16% d'avortaments de primer trimestre, 10% de avortaments de segon trimestre, 72% de gestacions a terme ¹⁹.

- Tumors cervicals ≤ a 2 cm. de predomini exocervical
- Histologia: carcinoma escamós o adenocarcinoma si compleix la resta de criteris
- Distància entre tumor i orifici cervical intern > 15 mm.
- Possibilitat d'obtenir marges lliures
- Sense factors de mal pronòstic que impliquin realitzar un tractament amb radioteràpia adjuvant (limfadenectomia pelviana peroperatòria), així com sense afectació de l'espai limfovascular (LV-).
- Edat < 40 anys.

8.3. Transposició ovàrica laparoscòpica

Mobilització quirúrgica dels ovaris, situant-los fora de la pelvis, amb la finalitat de preservar la seva funció en aquells casos en què s'indica tractament adjuvant amb radioteràpia després de la cirurgia.



Indicacions:

- Dones per sota dels 40 anys.
- Entre els 40 i 45 anys, valorar individualment després d'informar la pacient (disminueix notablement el percentatge de casos que mantenen la funció ovàrica).
- Carcinoma de cèrvix inicial.
- Carcinoma de cèrvix localment avançat: mínim percentatge de metàstasis ocultes en els ovaris (més freqüentment en casos d'adenocarcinoma). Valorar individualment després d'informar la pacient.

8.4. Exenteració pelviana

Consisteix en l'exèresi en bloc de l'aparell genital intern més els òrgans pelvians afectats:

- Anterior: cistectomia.
- Posterior: resecció rectal.
- Total: cistectomia més resecció rectal.

La metàstasi fora de la pelvis es considera una contraindicació absoluta per a la exenteració, així com la troballa intraoperatòria de carcinomatosi peritoneal. Al procediment quirúrgic s'associa limfadenectomia pelviana i paraòrtica. La troballa de ganglis a nivell paraaòrtic contraindica la cirurgia, així com l'afectació macroscòpica de ganglis pelvians.

Aquesta exèresi pot ser, respecte al múscul elevador de l'anus:

- supraelevador
- transelevador

Segons els estudis, entre un 20-50% dels procediments són avortats per les troballes intraoperatòries.

Característiques:

- Mortalitat perioperatòria < 5%.
- Complicacions postquirúrgiques: 20-40%.
- Supervivència als 5 anys 32-62%.
- Cirurgia reconstructiva adequada en cada cas.
- Rehabilitació psicològica i psico-sexual.



9. CÀNCER CERVICAL RECURRENT (ALGORITME 5)

El 35% de tots els casos presenten recurrència, i el 80% en els 2 primers anys.

El 15% dels IB-IIA recorren després de cirurgia radical.

Aproximadament un 25% dels casos pot arribar a presentar recurrència local en el fons vaginal, un 25% recurrència regional (pelvis o paret pelviana) i la resta (35-50%) en llocs allunyats de la pelvis (metàstasis a distància).

No existeix tractament estàndard per a pacients amb recurrència que es presenta fora dels límits de la radiació rebuda o del camp quirúrgic.

9.1. Recurrència locoregional després de cirurgia radical

- No RT prèvia o recidiva fora del camp de radiació previ: Radioteràpia radical + QT amb cisplatí ± braquiteràpia ^(4, 20); la NCCN recomana considerar resecció quirúrgica, si és possible.
 - ✓ 40-50% supervivència a 5 anys
 - ✓ Si existeix recurrència després d'aquest tractament: QT o tractament pal·liatiu o assaig clínic.
- RT prèvia: Valorar exenteració pelviana (si recidiva centro-pelviana) ± RT intraoperatòria (IORT).

9.2. Recurrència central després de RT radical

- Tumor < 2 cm: Histerectomia radical o braquiteràpia.
- Tumor ≥ 2 cm: Exenteració pelviana (total, anterior o posterior).

9.3. Recurrència pelviana post-exenteració

- Quimioteràpia (que inclogui cisplatí) o tractament pal·liatiu o assaig clínic.

9.4. Recurrència extrapelviana o paraòrtica

- Recurrència única o resecable: Cirurgia si és possible o RT directa tumoral ± QT o QT.
- Recurrència múltiple (ALGORITME 5): QT ± RT o tractament pal·liatiu. S'han observat respostes entre 20-30% ^(4,21, 22).



10. CÀNCER DE CÈRVIX EN PEÇA D'HISTERECTOMIA (ALGORITME 6)

En tots els casos s'ha de fer història clínica, exploració, analítica, RX tòrax, TC o RM. En estadis IB2 o superiors és opcional l'estudi mitjançant cistoscòpia, rectoscòpia o PET.

- **Estadi Ia1:**
 - IVL (-): control.
- **Estadi Ia1 amb IVL (+) o estadis \geq Ia2:**
 - A) Marges negatius i proves d'imatge negatives
 - RT pelviana + Braquiteràpia \pm QT amb platí.
 - Completar parametrectomia i resecció de part superior de vagina + limfadenectomia pelviana \pm limfadenectomia paraòrtica:
 - ✓ Ganglis **negatius**:
 - Control.
 - RT pelviana \pm Braquiteràpia si existeixen factors de risc de recidiva.
 - ✓ Ganglis **positius** o marge quirúrgic positiu o parametri positiu:
 - RT pelviana + QT \pm Braquiteràpia (si marge vaginal +) \pm RT camp estès (si ganglis paraòrtics +).
 - B) Marges positius, proves d'imatge (visualització o no visualització d'adenopaties) o malaltia residual de gran mida
 - No visualització d'adenopaties en proves d'imatge: RT pelviana + QT \pm Braquiteràpia (si marge vaginal +) \pm RT camp estès (si ganglis paraòrtics +).
 - Sí visualització d'adenopaties en proves d'imatge: Considerar debulking de nòduls engruixits i RT pelviana + QT \pm Braquiteràpia (si marge vaginal +) \pm RT camp estès (si ganglis paraòrtics +).



11. CÀNCER DE CÈRVIX I GESTACIÓ

El càncer cervical és un dels càncers més freqüents diagnosticats durant l'embaràs, amb una incidència que oscil·la entre 1,5 y 12 casos per 100.000 embarassos ⁽²³⁾.

El tractament depèn de l'estadi i de l'edat gestacional en el moment del diagnòstic.

Les gestants que han estat tractades per CIN, mitjançant conització amb LLETZ, tenen un risc augmentat de ruptura prematura de membranes ⁽²⁴⁾ o de parts preterme en posteriors embarassos ^(25, 26, 27).

- Teràpia immediata adequada a l'estadi quan el càncer es diagnostica abans de la maduresa fetal (24 setmanes), i retardar la teràpia només si el càncer es detecta en l'últim trimestre.
- El retard deliberat per permetre un millor resultat fetal pot ser una opció raonable per a pacients amb càncer cervical en etapa Ia i Ib inicial.
- La QT s'ha administrat durant l'embaràs en pacients afectes de carcinoma cervical ⁽²⁸⁾, encara que s'hauria d'administrar després de les 13 setmanes de gestació, per evitar malformacions congènites majors ⁽²⁹⁾. El seguiment a curt termini ha indicat que no es van observar malformacions congènites en els fetus de les mares tractades durant l'embaràs, però l'efecte a llarg termini de l'ús de QT neoadjuvant durant l'embaràs és desconegut.



12. SEGUIMENT

- Objectiu: Detectar las recurrències susceptibles de tractament potencialment curatiu.
- La citologia ha demostrat escassa sensibilitat en el seguiment.
- No existeix evidència que el seguiment rutinari sigui efectiu en la detecció de la malaltia recurrent precoç.
- No s'ha demostrat que la detecció de la recidiva en fase asimptomàtica representi un benefici en supervivència, ja que les opcions terapèutiques són limitades.
- Localització de las recidives:
 - ✓ 30% de las neoplàsies de cèrvix recidiven, i en el 75% ho fan en els 2 primers anys postractament.
 - ✓ Localització més freqüent: Pelviana o ganglis aòrtics.
- El patró de recidiva varia segons el tractament primari:
 - ✓ Posthisterectomia radical:
 - Recidiva pelviana 60-70%.
 - Recidiva en 1/3 superior de vagina o parametri (menys freqüent).
 - ✓ Post RT:
 - Cèrvix i vagina superior (27%).
 - Parametri (43%).
 - 2/3 inferiors de vagina (6%).
 - ✓ Les metàstasis a distància representen 1/3 de las recidives:
 - Solen produir-se a nivell ganglionar: adenopaties supraclaviculars (sobretot esquerres).
 - Òrgans distants: Principalment metàstasis pulmonars (< 15%) o òssies.

ALGORITME DE SEGUIMENT (ALGORITME 8):

- 2 primers anys: Citologia + visita cada 3-6 mesos.
- 3r – 5è any: Citologia + visita cada 6 mesos.
- 5è any en endavant: Control clínic i radiològic anual (opcional).
- Rx pulmonar anual (opcional).
- Funció renal cada 6 mesos (opcional).
- TC/PET segons clínica.
- Recomanar ús de dilatador vaginal post RT.
- En les visites de seguiment es realitzarà:
 - ✓ Examen àrees ganglionars supraclaviculars i inguinals.
 - ✓ Exploració abdominal i vaginal.
 - ✓ Citologia de fons vaginal.



ANNEX 1. PROTOCOL DEL GANGLI SENTINELLA EN EL CÀNCER DE CÈRVIX

INTRODUCCIÓ

En els estadis inicials del càncer de cèrvix (IA1, IA2, IB1 i alguns IIA), la cirurgia radical representa la primera opció terapèutica, i s'acompanya d'elevades taxes de curació. No obstant, la presència de metàstasis limfàtiques (0-4,8% en IA; 17% en IB, 12-27% en IIA) és el principal factor pronòstic [1,2], i requereix l'addició de radioteràpia adjuvant en les cadenes pelvianes, així com la investigació de la possible afectació de ganglis a un nivell superior (paraòrtica). Per aquesta raó, la limfadenectomia pelviana forma part de l'esquema quirúrgic inicial en aquestes pacients, encara que en més del 90% dels casos no ha de representar un benefici real, per ser els ganglis negatius. A més, la limfadenectomia és una intervenció de certa complexitat i no exempta de possibles complicacions per lesió vascular o visceral. Encara que els limfedemes tenen una incidència molt baixa, sí que és més freqüent l'aparició de limfoquists peritoneals, que en ocasions són simptomàtics [3].

Hi ha tres vies de drenatge limfàtic des del cèrvix: lateralment cap als ganglis de la íliaca externa i la íliaca primitiva, internament cap als ganglis hipogàstrics i posteriorment cap als ganglis presacres. La identificació preoperatòria dels ganglis sentinella permetria un abordatge de la zona concreta i la biòpsia selectiva dels mateixos, evitant l'extensa dissecció requerida per la limfadenectomia reglada. A més, hi hauria la informació intraoperatòria de l'estat ganglionar.

Les tècniques d'imatge actuals, inclosa la tomografia per emissió de positrons (PET), no prediuen amb prou exactitud les metàstasis ganglionars [4,5]. Tot i que la FIGO manté l'estadiatge clínic, resulta convincent la necessitat d'un estudi histopatològic ganglionar complet (limfadenectomia) previ a l'exèresi cervico-uterina

L'aparició en el mercat de sondes detectores laparoscòpiques permeten un accés ganglionar amb una mínima invasió [6,7]. A més, la limfadenectomia laparoscòpica possibilita l'exèresi ganglionar de manera segura i amb escasses complicacions [8], a més de disminuir la formació d'adherències i, per tant, la morbiditat del tractament amb radioteràpia.

L'estudi dels ganglis extirpats permetrà decidir la conducta terapèutica a seguir, ja que només té sentit la cirurgia cèrvico-uterina radical davant l'absència d'afectació ganglionar. En cas de metàstasis ganglionars, la quimio-radioteràpia és el tractament a seguir. Richard i cols [9] descriuen en una anàlisi retrospectiva que no es va modificar la supervivència en funció de realitzar o no cirurgia uterina en una sèrie de 265 pacients en estadi FIGO Ib amb metàstasis ganglionars. A més, en cas d'afectació pelviana, l'exèresi ganglionar s'estén a la regió paraòrtica, actitud que permetrà posteriorment adequar els camps de radioteràpia a aquest nivell.

Actualment, la majoria de grups utilitzen la combinació d'un col-loide radioactiu marcat amb Tc 99 metaestable, conjuntament amb un colorant vital (blau de metilè, blau patent o blau d'isosulfan), per a la identificació del gangli sentinella [10, 11, 7, 12, 13, 14, 15, 16]. Utilitzats de forma simultània augmenten els índexs de detecció global, el nombre de ganglis sentinella identificats, la taxa de bilateralitat i la detecció de ganglis sentinella de localització no habitual (paraòrtics) i parametrials [11,13,17].

En una revisió sistemàtica recent (Van de Lande i cols [10]), la taxa de detecció de gangli sentinella és del 97% per la combinació de colorant vital i radiotraçador. El



colorant vital permet detectar ganglis sentinella de localització parametrial, que són de difícil localització amb radiotraçador i amb sonda laparoscòpica, per la seva proximitat amb la lesió primària. Tot i que no estan ben identificats els paràmetres que condicionen les taxes de detecció i de bilateralitat, sembla que els resultats no estan influenciats per la varietat histològica (escatosa vs. glandular) [17]. Hi ha controvèrsies sobre la possible influència que representa una conització prèvia o la mida tumoral [11, 7, 12, 14, 16, 18, 19, 20, 21]. També pot haver condicionants intrínsecs de la tècnica utilitzada, ja que en funció del colorant vital utilitzat, la dosi i el volum injectat, i el temps transcorregut entre la injecció i la localització quirúrgica poden comportar un augment de falsos negatius, encara que les dades són escasses i difícils de comparar entre les sèries [14, 16, 18, 22]. L'abordatge quirúrgic (laparoscòpic vs. laparotòmic) no sembla condicionar la tècnica del gangli sentinella [10].

Pel que fa a la localització del gangli sentinella, en aproximadament la meitat dels casos s'identifica un únic gangli, i la mitjana global de ganglis sentinella identificats és de dos. La localització més freqüent és en la regió dels ganglis ilíacs externs medials (des de fossa obturadora fins interilíacs), entre el 70 i el 90% dels casos en la majoria de sèries [17, 18, 23].

El percentatge de pacients amb infiltració de ganglis paraòrtics és molt baix, inferior a un 4%, però l'aplicació de la tècnica del gangli sentinella permet identificar aquests ganglis, i representa un valor addicional al procediment. Com que el cèrvix és un òrgan de disposició central, la bilateralitat pot afectar la sensibilitat de la tècnica.

La taxa d'infiltració tumoral dels ganglis sentinella aïllats oscil·la entre un 10 i un 30%, i està en concordança amb l'afectació ganglionar de càncer de cèrvix inicial [2, 24]. A més, en la majoria de casos, el gangli sentinella és l'únic gangli afectat [23, 13, 15]. Aquest percentatge significa que en un 10-30% de les pacients es podria obviar la cirurgia radical sobre úter-cèrvix, i permetria un abordatge dels espais ganglionars paraòrtics.

Un aspecte crític de la tècnica del gangli sentinella en el carcinoma de cèrvix és la sensibilitat de la tècnica, és a dir, el nombre de falsos negatius. En la sèrie prospectiva més llarga [11], de recent publicació, i valorant més de 500 pacients, la sensibilitat de la tècnica és del 80,3% (Colorant vital + Radiotraçador), encara que en tumors <20 mm, la sensibilitat és del 90,9%, amb un valor predictiu negatiu de 99,1%. Així, amb uns criteris de selecció més ajustats, es podria disminuir significativament el nombre de falsos negatius.

Les tècniques de ultraestadificació poden detectar la presència de micrometàstasis ocultes, amb una repercussió sobre la sensibilitat global de la tècnica. Encara que en aquests casos ja s'hauria realitzat una cirurgia radical, es brindaria la possibilitat d'una estadificació aòrtica retroperitoneal i la posterior indicació de radioteràpia adjuvant.

CRITERIS D'INCLUSIÓ

Encara que no està definit el perfil precís de les pacients amb càncer de cèrvix candidates a la tècnica del gangli sentinella, en general s'accepta que està indicada en les pacients on està inicialment indicada una cirurgia exèrctica radical sobre el cèrvix o sobre el cèrvix / úter, acompanyada de limfadenectomia pelviana. Aquesta situació inclou a:

- Estadi Ia2 (amb invasió vascular), Ib1 i IIa, amb tumor de < 3 cm en cèrvix.
- No influeix la variant histològica.
- No influeix una conització prèvia.



CRITERIS D'EXCLUSIÓ:

- La tècnica del gangli sentinella no aconsegueix uns bons resultats en el carcinoma localment avançat [25]. Poden augmentar els falsos negatius en neoplàsies localitzades de grans dimensions (3 cm) i en tumors exofítics de cert volum, però les dades són encara limitades.
- Els resultats empitjoren en els casos d'adenomegàlies macroscòpicament sospitoses. Per aquest motiu, es recomana la realització prèvia d'una RM abdominopelviàna, per excloure adenomegàlies sospitoses.
- Els tractaments neoadjuvants previs, especialment amb quimioteràpia (encara que hi ha poca evidència).
- Les reaccions anafilàctiques als colorants vitals són molt infreqüents, però possibles (< 3%). El blau de metilè és més segur que el blau patent i que el blau d'isosulfan [11,12,13,26,27]. En cas d'al·lèrgia coneguda, es pot realitzar la tècnica únicament amb l'administració del radiotraqador.

CIRCUIT

- **Servei de Ginecologia:**
 - o Selecció de les pacients.
 - o Informació i acceptació d'inclusió (consentiment informat).
 - o Petició al Servei de Medicina Nuclear per a la localització del gangli sentinella (limfogammagrafia), indicant mida i dia de la intervenció.
- **Circuit de la pacient:**
 - o Ingress a sala.
 - o Avisar a Medicina Nuclear per a l'administració del radiotraqador, amb l'ajuda d'un espècul.
 - o Trasllat al Servei de Medicina Nuclear, per a la realització de la limfogammagrafia.

LOCALITZACIÓ DEL GANGLI SENTINELLA (LIMFOGAMMAGRAFIA)

Administració del radiofàrmac:

El radiotraqador utilitzat és el col·loide d'albumina marcat amb Tc (Tc99m). Es pot administrar el dia previ a la intervenció quirúrgica o el mateix dia, variant únicament la dosi a administrar (rang de 37-148 MBq). El volum a administrar és de 2 ml. Amb l'ajuda d'un espècul, es realitza la punció peritumoral mitjançant una agulla espinal de 22 G (4 puncions de 0,5 ml cadascuna, en els quatre punts cardinals o pericatricial en cas de conització prèvia). La punció no requereix anestèsia tòpica ni medicació prèvia. Per evitar un reflux del radiotraqador a la zona d'injecció, s'ha d'inserir l'agulla espinal 2-3 mm en el teixit cervical.

Limfogammagrafia prequirúrgica:

Després de la injecció del radiotraqador, s'adquiriran imatges planars de la pelvis i abdomen, en projecció anteroposterior i lateral, als 30 minuts i als 120 minuts post-injecció, i posteriorment en el cas de no visualitzar-se drenatge. La imatge gammagràfica ha d'incloure el marge hepàtic inferior, tota la cavitat abdominal i



pelviana, i la regió inguinal, per poder descartar qualsevol drenatge anòmal. Per obtenir una imatge més anatòmica, es dibuixarà el contorn de la pacient amb una font de ^{57}Co .

Posteriorment, es realitzarà un estudi tomogammagràfic amb TC (SPECT / TC), a les 2-4 hores post-injecció, per a una millor visualització i localització del gangli sentinella, amb referències anatòmiques precises.

ACTE QUIRÚRGIC

S'ha de realitzar una injecció intraoperatòria de blau de metilè 15 minuts abans d'iniciar el procediment quirúrgic, diluït al 50% en solució salina (4 ml), amb una agulla espinal de 22 G, de forma similar a la injecció de radiotraçador el dia previ (1 ml a cada quadrant del coll).

Després de la injecció del blau de metilè es procedirà al rastreig de les àrees ganglionars amb sonda detectora de raigs gamma endoscòpica, que s'introduirà a través d'un trocar de 10 mm. Es realitzarà un rastreig sistemàtic de les àrees ganglionars a estudiar (fossa obturadora, ilíaca externa i interna, interilíaca, ilíaca primitiva, presacre, bifurcació aòrtica i paraòrtica infra i supramesentèica).

S'extirparan selectivament els ganglis amb una activitat fins a un 10% del gangli sentinella de major activitat, i es comprovarà *ex-vivo* que cada gangli considerat com sentinella mostri aquesta activitat.

Tant la tècnica del gangli sentinella com la limfadenectomia i la cirurgia sobre l'úter es poden fer per via laparoscòpica o en associació amb la via vaginal: Celio-Shauta, Traquelectomia (intervenció de Dargent) o Histerectomia vaginal assistida per laparoscòpia.

CORBA D'APRENTATGE

En el procés de validació de la tècnica, es monitoritzarà la taxa de detecció del gangli sentinella, el nombre de ganglis sentinella i la seva distribució, la bilateralitat, el percentatge de ganglis sentinella afectats, la identificació de micrometàstasis, els casos falsos negatius (sensibilitat) i les complicacions.

Es compararan els resultats de la tècnica del gangli sentinella amb els de la limfadenectomia total.

En relació al nombre de pacients necessàries per instaurar la tècnica, i a causa d'utilitzar la mateixa metodologia i criteris de selecció que a l'Hospital Clínic de Barcelona, intentarem unir els casos.



BIBLIOGRAFIA DEL PROTOCOL DE GANGLI SENTINELLA

1. Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2007;12(3):165-75.
2. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S43-103.
3. Cartron G, Leblanc E, Ferron G, Martel P, Narducci F, Querleu D. Complications of laparoscopic lymphadenectomy in gynaecologic oncology. A series of 1102 procedures in 915 patients. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33(5):304-14.
4. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *Jama* 1997;278(13):1096-101.
5. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(7):855-62.
6. Hauspy J, Verkinderen L, De Pooter C, Dirix LY, Van Dam PA. Sentinel node metastasis in the groin detected by technetium-labeled nanocolloid in a patient with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;80(2):254-7.
7. Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;86(3):358-60.
8. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(5):1287-92.
9. Richard SD, Krivak TC, Castleberry A, Beriwal S, Kelley JL, Edwards RP et al. Survival for stage IB cervical cancer with positive lymph node involvement: a comparison of completed vs. abandoned radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):43-8.
10. Van de Lande J, Torrença B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, Van Baal MW, Brolmann HA et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007;106(3):604-13.
11. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, Kohler C, Durst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):2943-51.
12. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: A pilot study. *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):238-43.
13. Plante M, Renaud MC, Tetu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;91(3):494-503.
14. Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegerova D et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;98(2):281-8.
15. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):688-93.



16. Kushner DM, Connor JP, Wilson MA, Hafez GR, Chappell RJ, Stewart SL et al. Laparoscopic sentinel lymph node mapping for cervix cancer – a detailed evaluation and time analysis. *Gynecol Oncol.* 2007;106(3):507-12.
17. Marnitz S, Kohler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):35-44.
18. Yuan SH, Xiong Y, Wei M, Yan XJ, Zhang HZ, Zeng YX et al. Sentinel lymph node detection using methylene blue in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):147-52.
19. Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S, Bandurski T, Emerich J. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(2):649-54.
20. Coutant C, Morel O, Delpech Y, Uzan S, Darai E, Barranger E. Laparoscopic sentinel node biopsy in cervical cancer using a combined detection: 5-years experience. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(8):2392-9.
21. Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique-preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48(3):305-10.
22. Altgassen C, Paseka A, Urbanczyk H, Dimpfl T, Diedrich K, Dahmen G et al. Dilution of dye improves parametrial SLN detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):329-34.
23. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, de Lima CF, Siqueira CF et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):588-95.
24. Bader AA, Winter R, Haas J, Tamussino KF. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(6):678 e1-7.
25. Lavoue V, Bats AS, Rouzier R, Coutant C, Barranger E, Darai E. Sentinel lymph node procedure followed by laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with IB2 – II cervical cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(9):2654-61.
26. Buist MR, Pijpers RJ, Van Lingen A, Van Diest PJ, Dijkstra J, Kenemans P et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90(2):290-6.
27. Kieckbusch H, Coldewey SM, Hollenhorst J, Haeseler G, Hillemanns P, Hertel H. Patent blue sentinel node mapping in cervical cancer patients may lead to decrease pulse oximeter readings and positive methaemoglobin results. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(5):365-8.



13. BIBLIOGRAFIA

- ¹ IARC. Cervical cancer and screening. In: IARC: Cervical cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention, Volume 10. Lyon (France): IARC Press; 2005. p. 1-57.
- ² Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. I to VIII. IARC CancerBase No. 7. Lyon (France): IARC; 2005. (citado 9 abril 2007). Disponible en : <http://www-dep.iarc.fr>
- ³ Ferlay J, Bray F, Pisan P and Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase n° version 2.0. Lyon (France): IARC Press; 2004. (Citado 9 abril 2007). Disponible en <http://www-dep.iarc.fr>
- ⁴ NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer V.I. 2010. disponible en www.nccn.org.
- ⁵ Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01.
- ⁶ La situación del cáncer en España. 1975-2006. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 2009.
- ⁷ Borrás JM, Borràs J, Izquierdo A, I Gispert R (eds). El impacto del cáncer en Cataluña. Med Clin (Barc). 2008;131(1):1.
- ⁸ Galceran J, Amejjide A, Cardó X, Piñol JL, et al. El càncer a Tarragona, 1980-2001. Incidència, mortalitat, supervivència i prevalence. Registe del Càncer de Tarragona. Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer. Reus, 2008
- ⁹ Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2008.
- ¹⁰ Pecorelli S, Denny L, Ngan H, et al. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. Gynecol Oncol. 2009;115:325-8.
- ¹¹ Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med. 1999;340:1154-61.
- ¹² Peters WA, Liu PY, Barret RJ, 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;18:1606-13.
- ¹³ Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007;25(19):2804-10.
- ¹⁴ Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340:1137-43.
- ¹⁵ Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs. hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IIIa carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol. 1999;17:1339-48.



- ¹⁶ Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med*. 1999;340:1198-200.
- ¹⁷ Moore Dh, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IV, recurrent or persistent squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113-9.
- ¹⁸ Monk B et al. ASCO 2008, LBA 5504.
- ¹⁹ Dursun P, LeBlanc E, Nogueira MC. Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): A critical review of the literature. *EJSO*. 2007;33(8):933-41.
- ²⁰ Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, et al. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 1993;3:193-8.
- ²¹ Thigpen JT, Shingleton H, Homesley H, et al. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1981;48:899-903.
- ²² Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1989;32:198-202.
- ²³ Hunter MI, Monk BJ, Tewaki KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obst Gynecol*. 2008;199(1):3-9.
- ²⁴ Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2004;291(17):2100-6.
- ²⁵ Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, et al. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):325-32.
- ²⁶ Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):309-13.
- ²⁷ Sjaborg KD, Vistad I, Myhr SS, et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(4):423-8.
- ²⁸ Swensen R, et al. Cancer in the pregnant patient. In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 4th ed. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, et al, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
- ²⁹ Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004;(5):283-91.