



Artículo Especial

Guía de práctica clínica para el manejo de cáncer de cuello uterino estadios tempranos

Clinical practice guideline for the management of early-stage cervical cancer

Mirtha Magaly Malca-Tocas^(1,a), César Ugarte-Gil^(2,b), Claudia Patricia Matos-Miranda^(3,c), Naysha Becerra-Chauca^(4,d), Carlos Ceballos-Pacheco^(5,e), Oswaldo Broncano-Huwasquiche^(5,f), Ana Cecilia Fernández-Butrón^(6,g), Teófilo Livano-Yberico^(5,h), Yan Vargas-Caycho^(6,i), Jorge Huaranga-Marcelo^(7,j), Stefany Salvador-Salvador^(4,k), Raúl Timaná-Ruiz^(4,l), Lourdes Carrera-Acosta^(4,j)

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.144.1462>

RESUMEN

Introducción: Este artículo resume la guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) en el Seguro Social del Perú (EsSalud). **Objetivo:** Prover recomendaciones clínicas basadas en evidencia para el manejo de cáncer de cuello uterino estadios tempranos en EsSalud. **Material y métodos:** Se conformó un grupo elaborador de la guía (GEG) que incluyó médicos especialistas y metodólogos. El GEG formuló 8 preguntas clínicas a ser respondidas por la presente GPC. Se realizó búsquedas sistemáticas de revisiones sistemáticas y -cuando fue considerado pertinente- estudios primarios en Pubmed, Embase y CENTRAL durante el 2017 - 2018. Se seleccionó la evidencia para responder cada una de las preguntas clínicas planteadas. La certeza de la evidencia fue evaluada usando la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). En reuniones de trabajo periódicas, el GEG usó la metodología GRADE para revisar la evidencia y formular las recomendaciones, los puntos de buenas prácticas clínicas y los flujogramas de manejo. Finalmente, la GPC fue aprobada con Resolución N° 27-IETSI-ESSALUD-2020. **Resultados:** La presente GPC abordó 8 preguntas clínicas abordando el manejo del cáncer de cuello uterino en estadios tempranos. En base a dichas preguntas se formularon 10 recomendaciones (2 recomendaciones fuertes y 8 recomendaciones condicionales), 7 puntos de buena práctica clínica, y 4 flujogramas. **Conclusión:** El presente artículo resume la metodología y las conclusiones basadas en evidencias de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino en estadios tempranos en EsSalud.

Palabras Clave: Neoplasias del Cuello Uterino, Guía de Práctica Clínica, Enfoque GRADE, Medicina Basada en la Evidencia (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: This article summarizes the clinical practice guideline (CPG) for the management of early-stage cervical cancer (IA1, IA2, IB1, IB2 or IIA1) in the Social Security of Peru (EsSalud). **Objective:** To provide clinical recommendations based on evidence for the management of early-stage cervical cancer in EsSalud. **Material and methods:** A CPG for the management of early-stage cervical cancer in EsSalud was developed. To this end, a guideline development group (local GDG) was established, including medical specialists and methodologists. The local GDG formulated 8 clinical questions to be answered by this CPG. Systematic searches

FILIACIÓN

1. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
2. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
3. Gerencia de Medicina Complementaria de EsSalud, Lima Perú.
4. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud, Lima, Perú.
5. Hospital Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud.
6. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
7. Universidad Científica del Sur, Lima, Perú, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.
- a. Médico cirujano, especialista en ginecología y obstetricia, ginecología oncológica.
- b. Médico cirujano, Magister en Ciencias en Epidemiología, Doctor en Filosofía - epidemiología y control de enfermedades globales.
- c. Médico cirujano.
- d. Obstetra.
- e. Médico cirujano, especialista en cirugía oncológica.
- f. Médico cirujano, especialista en radiología oncológica.
- g. Médico cirujano, especialista en Oncología médica.
- h. Médico cirujano, especialista en Oncología médica, Magister en investigación clínica, Magister en Urooncología.
- i. Médico cirujano, especialista en medicina interna, magister en Epidemiología.
- j. Médico cirujano, especialista en gestión de la salud.

ORCID

1. Mirtha Magaly Malca Tocas / [0000-0001-9405-8630](https://orcid.org/0000-0001-9405-8630)
2. César Ugarte-Gil / [0000-0002-2833-9087](https://orcid.org/0000-0002-2833-9087)
3. Claudia Patricia Matos Miranda / [0000-0002-4119-015X](https://orcid.org/0000-0002-4119-015X)
4. Naysha Becerra-Chauca / [0000-0001-5706-7351](https://orcid.org/0000-0001-5706-7351)
5. Carlos Ceballos Pacheco / [0000-0002-7379-8469](https://orcid.org/0000-0002-7379-8469)
6. Oswaldo Broncano Huwasquiche / [0000-0002-9658-6100](https://orcid.org/0000-0002-9658-6100)
7. Ana Cecilia Fernández Butrón / [0000-0003-0534-1990](https://orcid.org/0000-0003-0534-1990)
8. Teófilo Livano Yberico / [0000-0002-9752-9167](https://orcid.org/0000-0002-9752-9167)
9. Yan Vargas Caycho / [0000-0002-2434-2625](https://orcid.org/0000-0002-2434-2625)
10. Jorge Huaranga-Marcelo / [0000-0001-8116-1137](https://orcid.org/0000-0001-8116-1137)
11. Stefany Salvador Salvador / [0000-0002-0248-6644](https://orcid.org/0000-0002-0248-6644)
12. Raúl Timaná Ruiz / [0000-0003-0693-3445](https://orcid.org/0000-0003-0693-3445)
13. Lourdes Carrera-Acosta / [0000-0002-6852-2601](https://orcid.org/0000-0002-6852-2601)

CORRESPONDENCIA

Lourdes Carrera
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud, Lima, Perú.
Jirón Domingo Cueto 109, Jesús María, Lima, Perú. Teléfono: (051) 265 6000 anexo: 1953

EMAIL

lourdes.carrera@essalud.gob.pe

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

FINANCIAMIENTO

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



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

of systematic reviews and -when it was considered pertinent- primary studies were conducted in Pubmed, Embase y CENTRAL during 2017 - 2018. The evidence to answer each of the posed clinical questions was selected. The quality of the evidence was evaluated using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology. In periodic work meetings, the local GDG used the GRADE methodology to review the evidence and formulate the recommendations, points of good clinical practice, and the flowchart of management. Finally, the CPG was approved with Resolution No. N° 27-IETSI-ESSALUD-2020. **Results:** This CPG addressed 8 clinical questions on the management of early-stage cervical cancer (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1). Based on these questions, 10 recommendations (2 strong recommendations and 8 weak recommendations), 7 points of good clinical practice, and 4 flowcharts were formulated. **Conclusion:** This article summarizes the methodology and evidence-based conclusions from the CPG for the management of early-stage cervical cancer in EsSalud.

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms, Practice Guideline, GRADE Approach, Evidence-Based Medicine. (Source: DeCS-BIREME).

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la realización de la guía. César Ugarte-Gil, Claudia Patricia Matos Miranda y Naysha Becerra-Chauca se encargaron de las búsquedas sistemáticas, la evaluación de calidad de los estudios y la evaluación de la certeza de la evidencia para cada pregunta. Naysha Becerra-Chauca redactó la primera versión del artículo. Todos los autores participaron en la discusión de los estudios encontrados y la formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a las siguientes personas por la revisión que realizaron a la presente guía: Dr. Gino Giovanni Venegas Rodríguez. Médico especialista en Cirugía General y Oncológica. Médico especialista en Ginecología Oncológica. Clínica Angloamericana. Facultad de Medicina Universidad de Piura.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 18/06/2021
Aceptado: 28/11/2021

COMO CITAR

Malca-Tocas MM, Ugarte-Gil C, Matos-Miranda CP, Becerra-Chauca N, Ceballos-Pacheco C, Broncano-Huwasasquiche O, Fernández-Butrón AC, Livano-Yberico T, Vargas-Caycho Y, Huaranga-Marcelo J, Salvador-Salvador S, Timaná-Ruiz R, Carrera-Acosta L. Guía de práctica clínica para el manejo de cáncer de cuello uterino estadios tempranos. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 31 de diciembre de 2021 [citado 16 de abril de 2022];14(4):535-4. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1462>

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común en mujeres^(1,2). Durante el 2006-2012, el 14,9% de todos los casos de cáncer notificados en el Perú, fueron cáncer de cuello uterino⁽³⁾. Un tratamiento precoz en estadios tempranos, donde la enfermedad tiene una extensión de milímetros o unos pocos centímetros ofrece altas probabilidades de ser efectivo⁽⁴⁾.

Por ello, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social del Perú (EsSalud) elaboró la guía de práctica clínica (GPC) basada en evidencias para el manejo de cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), cuyas preguntas y recomendaciones se presentan en la tabla 1. El presente artículo es un resumen de dicha GPC.

METODOLOGÍA.

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión "in extenso", la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

Conformación del grupo elaborador de la guía local (GEG): Este incluyó metodólogos y médicos especialistas en ginecología, cirugía oncológica y oncología médica.

Formulación de preguntas: Se formularon 8 preguntas clínicas (Tabla 1), cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (*o outcomes*) de interés.

Búsqueda y selección de la evidencia: Para cada pregunta PICO, se realizó la búsqueda y selección de la evidencia. Para ello, durante el 2017-2018 se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed, Embase y CENTRAL) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC sobre el tema) (Apéndice S1). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable, se escogió una RS para la toma de decisiones, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia: La certeza de la evidencia para cada desenlace de cada pregunta PICO pudo ser alta, moderada, baja, o muy baja (tabla 2). Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología de Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)⁽⁵⁾ y se usaron tablas de perfiles de evidencias de GRADE (Apéndice S2). Finalmente, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

Formulación de las recomendaciones: El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, y formuló recomendaciones fuertes o condicionales (tabla 2) usando la metodología GRADE⁽⁶⁾. Para ello, se tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud, 4) Factibilidad de las opciones en los establecimientos de salud de EsSalud, y 5) Uso de recursos. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG formuló las recomendaciones por consenso o por mayoría simple. Asimismo, el GEG formuló puntos de buenas prácticas clínicas (BPC), usualmente en base a su experiencia clínica.

Revisión por expertos externos: La presente GPC fue revisada en reuniones con médicos especialistas representantes de otras instituciones y tomadores de decisiones. Asimismo, su versión "in extenso" fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión (mencionados en la sección de agradecimientos). El GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

Aprobación de la GPC: La presente GPC fue aprobada para su uso en EsSalud, con Resolución N° 27-IETSI-ESSALUD-2020.

Actualización de la GPC: La presente GPC tiene una validez de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión.

Recomendaciones

Se abordaron 8 preguntas clínicas en relación al manejo quirúrgico primario y adyuvante de cáncer de cuello uterino en estadios tempranos. En base a dichas preguntas se formularon 10 recomendaciones (2 recomendaciones fuertes y 8 recomendaciones condicionales), 7 puntos de buena práctica clínica, y 4 flujogramas (ver *Tabla 1 y Figuras 1-4*).

La presente GPC se enfoca en los pacientes con cáncer de cuello uterino estadio tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), en esta etapa de la enfermedad, se debe decidir el tipo de terapia a usar (*pregunta 1 y 2*), qué procedimientos y técnicas quirúrgicas usar (*pregunta 3 y 4*), sobre el abordaje de mujeres con deseo de mantener fertilidad (*preguntas 5 y 6*), y finalmente sobre alguna terapia adyuvante, de ser necesaria (*pregunta 7 y 8*).

A continuación, se expondrán las recomendaciones para cada pregunta clínica, así como un resumen del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación.

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

En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos, se suele usar la cirugía como terapia estándar, pero existen otras alternativas: la radioterapia y quimioterapia. La cirugía remueve el tejido comprometido, mientras que en la radioterapia y la quimioterapia no se remueve tejido, sino se eliminan las células cancerosas a través de radiación y medicamentos, respectivamente^(7,8).

El ensayo clínico aleatorizado (ECA) de Landoni (n=337)⁽⁹⁾ comparó cirugía vs radioterapia y no encontró diferencias entre ellas para supervivencia (general o libre de enfermedad) a los 5 años, ni recaída; sin embargo, la radioterapia disminuyó el riesgo morbilidad de grado 2-3 (que requiera tratamiento médico o quirúrgico) en comparación con la cirugía. Por otro lado, se hallaron estudios observacionales que describen eventos adversos a largo plazo de la radioterapia (diarrea, náuseas, sangrado rectal, cistitis, problemas urinarios, disfunciones sexuales entre otros)^(10,11).

No se halló evidencia para quimioterapia.

El GEG considera que el balance de beneficios y daños es similar para cirugía y radioterapia; sin embargo, siendo, la

cirugía, la práctica más extendida entre los profesionales, y no habiéndose evidenciado beneficios adicionales con la radioterapia, el GEG decide emitir una recomendación **a favor** de la cirugía.

A pesar que la certeza de la evidencia fue muy baja, el GEG considera que la cirugía permite evaluar directamente la magnitud del daño y asegurarse del estado ganglionar de la mujer, por lo que decide emitir una recomendación **fuerte**.

Puntos de BPC:

- Se consideró importante señalar que cuando la cirugía no es posible (pacientes con comorbilidades, edad avanzada u otras situaciones que, a criterio médico, son incompatibles con una cirugía) se debe considerar indicar radioterapia.

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

Los tratamientos quirúrgicos disponibles son la histerectomía simple o radical, traquelectomía y conización. Difieren entre sí respecto a la extensión de la remoción de tejido. La histerectomía remueve la totalidad del útero con o sin anexos, la traquelectomía, todo el cuello uterino, y la conización, una porción del cuello uterino^(12,13).

La RS de Feng⁽¹⁴⁾ (4 estudios observacionales -EO-, n=616), no encontró diferencias entre histerectomía radical y traquelectomía para supervivencia (general y libre de enfermedad a los 5 años) ni eventos adversos (transfusión sanguínea, complicaciones intraoperatorias y post operatorias). No se hallaron estudios que compararan conización con los otros procedimientos quirúrgicos.

Debido a la ausencia de ECA que comparen estas intervenciones, el GEG consideró que la evidencia hallada no es suficiente para demostrar que una es mejor que la otra. Sin embargo, considera que realizar una cirugía en la que haya remoción de mayor tejido sería lo más prudente, y se emitió una recomendación **a favor** de la histerectomía radical.

Debido a la baja certeza de la evidencia, se emitió una recomendación **condicional**.

Puntos de BPC:

El GEG considera que en estadios donde la extensión del tejido comprometido no excede los tres milímetros (mm), se puede optar por una terapia menos invasiva, siempre que se tengan en cuenta ciertas características (compromiso de márgenes, invasión del espacio linfocelular -IELV-, y resultado del curetaje endocervical -CEC-).

- En aquellas mujeres en estadio IA1 con márgenes libres de por lo menos de 3 mm (15) sin IELV y CEC negativo, el GEG considera que no se necesitaría otra intervención terapéutica más allá del seguimiento.
- En aquellas mujeres en estadio IA1 con márgenes libres de por lo menos de 3 mm (15) con CEC negativo, pero con IELV, el GEG considera que se debe realizar evaluación ganglionar pélvica debido la asociación de IELV con pobre supervivencia⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.
- En aquellas mujeres en estadio IA1 con márgenes positivos y/o CEC positivo, pero sin IELV, el GEG considera

que se debe realizar solo histerectomía tipo A^(16,19).

- En aquellas mujeres en estadio IA1 con márgenes positivos y/o CEC positivo y con IELV, el GEG considera que se debe realizar histerectomía tipo A más evaluación ganglionar pélvica, debido a un mayor riesgo de metástasis^(16,19).
- En mujeres con indicación de histerectomía, se consideró realizar cirugía conservadora de invasión pélvica para evitar secuelas vesicales, rectales y sexuales que deterioran la calidad de vida de las mujeres^(20,21).
- En mujeres tratadas quirúrgicamente sin signos de progresión en la pieza patológica, la frecuencia del seguimiento debe ser cada 6 meses durante los 5 primeros años, y luego anualmente. En cada consulta se realizará una radiografía de tórax, examen físico, papanicolaou y ecografía pélvica dependiendo de los síntomas.

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

La linfadenectomía pélvica bilateral extrae todo el tejido linfático pélvico para su posterior evaluación microscópica, mientras que, para la biopsia de ganglio centinela, se detecta y extrae los primeros ganglios linfáticos a los que drena el tumor en cada lado de la pelvis para su posterior evaluación. Este último es menos invasivo^(22,23).

El estudio observacional de Lenox 2017⁽²⁴⁾ (n=1078) no encontró diferencias entre linfadenectomía pélvica bilateral y biopsia de ganglio centinela en términos de supervivencia libre de recurrencia, complicaciones intraoperatorias, transfusión sanguínea, morbilidad a corto plazo e infección post operatoria.

A pesar que la biopsia de ganglio centinela es menos invasiva que la linfadenectomía pélvica bilateral, el GEG considera que la evidencia es insuficiente para determinar la comparabilidad de las intervenciones. Por ende, se consideró que, por ahora, un procedimiento más invasivo ofrecería mejor información para evaluar compromiso ganglionar. Por ende, se emitió una recomendación a favor de la linfadenectomía pélvica bilateral. Debido a la baja certeza de la evidencia, se decidió emitir una recomendación condicional.

Puntos de BPC:

- El GEG consideró importante mencionar que, en mujeres en estadio IA1, solo se realizará linfadenectomía pélvica bilateral en aquellas con IELV, pudiendo ésta ser realizada por laparoscopia o laparotomía.

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

Ambas son técnicas quirúrgicas ampliamente utilizadas en

diferentes tipos de cirugías. La cirugía laparoscópica ofrece menores complicaciones que la laparotomía y aparentemente presenta la misma eficacia⁽²⁵⁾. Sin embargo, estudios recientes advierten de un escenario distinto⁽²⁶⁾.

La RS de Zhao⁽²⁵⁾ (23 EO n=4205) no encontró diferencias entre cirugía laparoscópica y laparotomía para recurrencia ni complicaciones intraoperatorias, pero encontró que la cirugía laparoscópica presentaba menor posibilidad de transfusión sanguínea y menor tiempo de estancia hospitalaria comparado con la laparotomía. Por otro lado, el ECA de Ramírez⁽²⁶⁾ (n=631) encontró, en un tiempo de seguimiento menor al programado, que la cirugía laparoscópica presentaba mayor probabilidad de recurrencia de enfermedad o muerte por cáncer de cuello uterino, recurrencia loco-regional, y muerte por cualquier causa que el grupo de laparotomía.

Ambos estudios llegan a conclusiones diferentes y presentan sesgos importantes. El GEG optó por una posición conservadora y decidió emitir una recomendación a favor de la laparotomía o cirugía abierta debido a que el ECA de Ramírez⁽²⁶⁾ sugiere una mayor mortalidad en el grupo de mujeres a las que se les realizó cirugía laparoscópica.

Debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja, se decide emitir una recomendación condicional.

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

La cirugía conservadora de fertilidad es aquella, menos invasiva, que preserva el útero para posibles futuras gestaciones. Sin embargo, el deseo de maternidad en sí no es suficiente para realizarla, algunas características de la enfermedad de cada mujer limitarían esta posibilidad.

Se hizo una búsqueda de factores o características en las cuales se podría realizar una cirugía conservadora de fertilidad con la misma seguridad y eficacia que las técnicas quirúrgicas estándar.

No se hallaron estudios para responder a esta pregunta por lo que se decide emitir un punto de BPC.

Puntos de BPC:

- El GEG tomó en consideración las recomendaciones de otras GPC y estudios observacionales que señalaban al tamaño tumoral como un factor de riesgo para recurrencia⁽²⁷⁻²⁹⁾, así como los tumores de células neuroendocrinas⁽³⁰⁾, y metástasis en nódulos linfáticos⁽³¹⁾. Por lo que, en consenso, se precisaron las siguientes indicaciones para realizar cirugía conservadora de fertilidad:
 - Deseo explícito de preservar la fertilidad
 - Posibilidad de conseguir un embarazo.
 - Estadios IA1-IB1 según FIGO.
 - Tamaño de la lesión de menos de 2 cm.
 - No evidencia de metástasis en los ganglios de la pelvis según evaluación radiológica (resonancia magnética).

- No evidencia de tumor de células neuroendocrinas u otros tipos no frecuentes.

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

Ambos procedimientos conservan el útero para una futura gestación; sin embargo, la traquelectomía remueve mayor tejido, mientras que la conización solo remueve una porción del cuello uterino.

Se buscaron estudios realizados en mujeres con criterios para cirugía conservadora de fertilidad; sin embargo, no se hallaron comparaciones directas entre conización y traquelectomía. La RS de Kyrgiou⁽³²⁾ (24 EO, n=3 793 874) encontró que las mujeres con conización tenían mayor probabilidad de prematuridad, prematuridad severa, prematuridad extrema y mortalidad perinatal que las mujeres sin tratamiento. La RS de Zhang⁽³³⁾ (60 EO de un solo brazo n=2854) encontró que, los estudios que incluían mujeres con conización presentaban una tasa mayor de embarazos, una tasa similar de aborto, y una tasa menor de parto pretérmino que los estudios de mujeres con traquelectomía radical.

La evidencia es insuficiente para evaluar eficacia terapéutica de ambas terapias; sin embargo, el GEG ha sugerido que la histerectomía radical, remoción de tejido más extensa que las intervenciones evaluadas, sea el tratamiento estándar (ver pregunta 2). Sin embargo, en términos obstétricos, la evidencia sugiere que conización (remoción de tejido menos extensa) tendría mejores resultados que traquelectomía.

El GEG considera, además, el estadio y características de la enfermedad y, por ende, decide emitir tres recomendaciones. En mujeres con estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o CEC positivo, y sin IELV, decide emitir una recomendación **a favor** de re-conización con diámetro más amplio. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o CEC positivo, con IELV decide emitir una recomendación **a favor** de reconización con diámetro más amplio más linfadenectomía pélvica bilateral, pudiendo ésta última ser realizada por vía laparoscópica. Y en mujeres con cáncer de cuello uterino estadios IA2 o IB1 decide emitir una recomendación **a favor** de traquelectomía radical más linfadenectomía pélvica bilateral.

La certeza del cuerpo de la evidencia fue muy baja y las recomendaciones se emitieron en base a consenso de expertos por lo que todas las recomendaciones son condicionales.

Puntos de BPC:

- El GEG consideró importante la toma de decisión compartida con la mujer sobre la posible pérdida de capacidad reproductiva, estudios señalan que la participación de la mujer en la decisión de su tratamiento generaría mejor calidad de vida, menor ansiedad y remordimiento^(34,35). Por lo que la decisión terapéutica debe ser tomada de manera compartida con la paciente explicándole los riesgos y beneficios de cada intervención

de manera clara, amigable y explícita.

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

El tratamiento adyuvante se refiere al uso de medicamentos (quimioterapia) y/o radiación (radioterapia) añadido a la terapia inicial cuando existen factores de riesgo para recurrencia⁽³⁶⁾. Los factores de riesgos se dividen en altos e intermedios. Factores de riesgo alto: presencia de nódulos linfáticos positivos, compromiso de parametrios, márgenes positivos. Factores de riesgo intermedio son: invasión del espacio linfovascular, invasión profunda del estroma y tamaño tumoral mayor a 4 cm (37-41). (ver tabla 3)

La RS de Roger⁽³⁶⁾ (2 ECA, n=397) encuentra que radioterapia adyuvante (RTA), en mujeres con factores de riesgo intermedio, disminuye el riesgo de progresión de enfermedad a los 5 años comparado con no terapia adyuvante (NTA), pero no tiene efecto sobre mortalidad a los 5 años, ni eventos adversos (hematológicos, gastrointestinales, genitourinarios). La RS de Falcetta⁽⁴²⁾ (2 ECA, n=297) encuentra que la quimio-radioterapia adyuvante (QRTA), en mujeres con factores de riesgo alto, disminuye la probabilidad de muerte por todas las causas y progresión de enfermedad, pero también aumenta la probabilidad de toxicidad, en comparación con RTA.

En mujeres con factores de riesgo alto, los beneficios de QRTA superan los daños, por ende, el GEG emite una recomendación **a favor** de QRTA. A pesar que la certeza de la evidencia fue muy baja, el GEG valora el potencial del QRTA de salvar la vida de las mujeres, por ende, decide emitir una recomendación **fuerte**.

En mujeres con factores de riesgo intermedio, la evidencia es insuficiente para reconocer a RTA como superior a no tratamiento; además, el GEG considera que se debe tomar medidas más agresivas para salvaguardar la vida de las mujeres, por ende, emite una recomendación **a favor** de QRTA. Debido a los riesgos de la intervención y la muy baja certeza de la evidencia, el GEG emite una recomendación **condicional**.

Puntos de BPC:

- En aquellas mujeres que por su estado de salud o alguna otra característica que, a criterio médico, les impida recibir QRTA, se les deberá ofrecer RTA.

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

Estos esquemas se basan en medicamentos que actúan en diferentes momentos del ciclo celular. Todos incluyen radioterapia.

El ECA de Sehouli et al⁽⁴³⁾ (n=263) encuentra que el esquema de paclitaxel + carboplatino (PC) seguido de radioterapia; y encuentra que el grupo de PC tiene mayor probabilidad de sobrevida libre de progresión que el grupo de cisplatino (C) administrado al mismo tiempo que radioterapia, pero no encuentra diferencias para sobrevida general a los 5 años ni recurrencia en ambos grupos. No se encontró evidencia para gemcitabine.

El GEG considera que la evidencia es insuficiente para considerar al esquema con PC superior al esquema con C. Además, se toma en cuenta que el esquema con PC es mucho más costoso que el esquema con C, por ende, el GEG emite una recomendación **a favor** del esquema con cisplatino.

Debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja se decide emitir una recomendación **condicional**.

Puntos de BPC:

- El GEG consideró, en consenso, que la dosis de cisplatino debe ser ajustada según las características de los pacientes.
- Así mismo, la dosis de radiación se estableció en 45 a 50 Gy en fracciones estándar (1.8 o 2.0 Gy diario) siguiendo recomendaciones de GPC internacionales y ECA^(15,43-47), pudiendo ésta ser ajustada según las características del paciente.
- Se consideró importante mencionar que la adición de braquiterapia a la QRTA aún es un procedimiento con escasa evidencia de su efectividad⁽⁴⁸⁾.
- En relación a mujeres con falla renal, el GEG considera que, debido a la nefrotoxicidad de cisplatino, ellas deberían recibir un esquema basado en carboplatino, en base a los resultados del ECA de Sehouli⁽⁴³⁾.

Tabla 1. Lista completa de recomendaciones

Nº	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección †	Calidad de la evidencia ‡
Pregunta 1: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuál debería ser el tratamiento inicial?				
1	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) recomendamos realizar la cirugía como tratamiento primario.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) y con contraindicaciones y/o comorbilidades importantes, u otras situaciones que, según criterio médico, son incompatibles con una cirugía, se debe considerar radioterapia como tratamiento inicial.	BPC		
Pregunta 2: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿qué tratamiento quirúrgico debería realizarse?				
	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) sugerimos realizar histerectomía radical como tratamiento quirúrgico inicial, salvo en ciertos escenarios especiales.	R	Condional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2	1. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia sin Invasión del Espacio Linfocelular (IELV), márgenes libres y con curetaje endocervical (CEC) negativo, considerar que han sido curadas y que no necesitan intervenciones adicionales, sólo seguimiento. 2. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes libres con CEC negativo, pero con IELV, considerar realizar evaluación ganglionar pélvica. 3. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o CEC positivo sin IELV, considerar realizar histerectomía tipo A. 4. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o CEC positivo con IELV, considerar realizar histerectomía tipo A más evaluación ganglionar pélvica. 5. Si la pieza patológica no presenta factores de riesgo considerar seguimiento cada 6 meses durante los 5 primeros años y luego anual. Cada consulta médica incluirá examen clínico y solicitud de estudio radiológicos en base al examen clínico. Se debería solicitar un examen de papanicolaou anual. 6. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (IA1, IA2, IB, IB2 o IIA1) que sean sometidas a histerectomía radical, considerar hacer cirugía conservadora de la innervación pélvica.	BPC		
Pregunta 3: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de evaluación ganglionar pélvica, ¿se debería realizar biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía pélvica bilateral como parte del manejo quirúrgico?				
3	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) a quienes se les indique tratamiento quirúrgico (histerectomía, traquelectomía o conización) y evaluación ganglionar pélvica, sugerimos realizar esta última mediante linfadenectomía pélvica bilateral.	R	Condional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio IA1, la linfadenectomía pélvica bilateral solo se realizará si la paciente presenta IELV, pudiendo ésta ser realizada por vía laparoscópica.	BPC		
Pregunta 4: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿se debería realizar cirugía laparoscópica o cirugía abierta?				
	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) que requieran cirugía (histerectomía o traquelectomía), sugerimos realizarla mediante cirugía abierta (laparotomía).	R	Condional a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Continúa

Continúa

Nº	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección †	Calidad de la evidencia ‡
Pregunta 5: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1), ¿cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora de fertilidad?				
5	<p>1. Las mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos deben cumplir con todas las siguientes indicaciones para recibir cirugía conservadora de fertilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deseo explícito de preservar la fertilidad - Posibilidad de conseguir un embarazo - Estadios IA1-IB1 según FIGO - Tamaño de lesión de menos de 2 cm - No evidencia de metástasis en los ganglios de la pelvis según evaluación radiológica (resonancia magnética) - No evidencia de tumor de tipo histológico neuroendocrino u otros raros no frecuentes. 	BPC		
Pregunta 6: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios IA1, IA2 o IB1, ¿qué cirugía conservadora de fertilidad se debería realizar: conización o traquelectomía?				
	En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o curetaje endocervical (CEC) positivo, sin IELV que deseen conservar fertilidad y cumplan todas las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad explicitadas en la pregunta anterior (Nº5), sugerimos realizar reconización con diámetro más amplio.	R	Condiciona a favor	Muy Baja (⊕⊕⊕⊕)
6	En mujeres con cáncer de cuello uterino estadio IA1 con cono de biopsia con márgenes positivos y/o curetaje endocervical (CEC) positivo, con IELV que deseen conservar fertilidad y cumplan todas las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad explicitadas en la pregunta anterior (Nº5), sugerimos realizar reconización con diámetro más amplio más linfadenectomía pélvica bilateral, pudiendo ésta última ser realizada por vía laparoscópica.	R	Condiciona a favor	Muy Baja (⊕⊕⊕⊕)
	1. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios IA1, IA2 o IB1 que deseen conservar fertilidad y cumplan todas las indicaciones para cirugía conservadora de fertilidad, se debería tomar la decisión terapéutica de manera compartida con la paciente explicándole previamente los riesgos y beneficios de cada intervención (conización o traquelectomía radical) de manera clara, amigable y explícita.	BPC		
Pregunta 7: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) luego de tratamiento quirúrgico y con indicaciones de terapia adyuvante ¿qué terapia adyuvante se debería usar: quimioterapia (QT), radioterapia (RT) o quimio-radioterapia (QRT)?				
	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de terapia adyuvante y al menos un factor de riesgo alto de los mencionados en la tabla 3, recomendamos usar quimio-radioterapia concurrente.	R	Fuerte a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
7	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de terapia adyuvante y algún factor de riesgo intermedio pero ningún factor de riesgo alto de los mencionados en la tabla 3, sugerimos usar quimio-radioterapia concurrente.	R	Condiciona a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
	1. En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios temprano con indicación de terapia adyuvante con un estado de salud no favorable para tolerar la quimio-radioterapia, o por criterio médico no son candidatas a quimio-radioterapia, considerar de radioterapia sola.	BPC		
Pregunta 8: En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IB2 o IIA1) con indicación de quimio-radioterapia ¿qué esquema de quimioterapia concomitante a radioterapia se debería brindar: cisplatino, gemcitabina o paclitaxel-carboplatino?				
	En mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios iniciales (IA1, IA2, IB, IB2 o IIA1) e indicación de quimio-radioterapia adyuvante, sugerimos utilizar quimioterapia en base a cisplatino.	R	Condiciona a favor	Muy baja (⊕⊕⊕⊕)
8	<p>1. Para terapia adyuvante con quimioterapia se utilizará una dosis de cisplatino a criterio médico, en base a características de la paciente.</p> <p>2. Para terapia adyuvante con radioterapia externa la dosis estándar será de 45 a 50 Gy en fracciones estándar (1.8 o 2.0 Gy diario), pudiendo ésta ser modificada a criterio médico según características del paciente.</p> <p>3. En mujeres con cáncer de cuello uterino estadios tempranos (IA1, IA2, IB, IB2 o IIA1) e indicación de terapia adyuvante, la adición de braquiterapia aún no cuenta con evidencia sólida que sustente su efectividad sobre la quimio-radioterapia externa sola.</p> <p>4. En mujeres con indicación de terapia adyuvante y con falla renal que no pueden recibir cisplatino, considerar el uso de carboplatino como alternativa quimio-terapéutica en las dosis basadas en la fórmula Calvert recomendadas por la FDA y el NCCN según tasa de filtración glomerular obtenida mediante la ecuación Cockcroft-Gault.</p>	BPC		

* Punto de buena práctica clínica (BPC) o recomendación

† La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

‡ La fuerza, dirección y certeza de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación

significado	
Certeza de la evidencia	
(⊕⊕⊕⊕) Alta	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
(⊕⊕⊕○) Moderada	Es moderadamente probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado, pero es posible que sea sustancialmente diferente
(⊕⊕○○) Baja	Nuestra confianza en el efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser sustancialmente diferente al efecto estimado
(⊕○○○) Muy baja	Nuestra confianza en el efecto es pequeña. El verdadero efecto probablemente sea sustancialmente diferente al efecto estimado
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
Recomendación Condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales podría optar por no aplicarlas en alguna población particular, siempre que sea justificado. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”

Tabla 3. Criterios de Riesgo para terapia adyuvante

Criterios de Riesgo para terapia adyuvante	
Intermedios	Altos
- Invasión del Espacio Linfovascular	- Nódulos linfáticos positivos
- Invasión profunda del Estroma	- Compromiso de parametrios
- Tamaño tumoral mayor a 4 cm	- Márgenes positivos

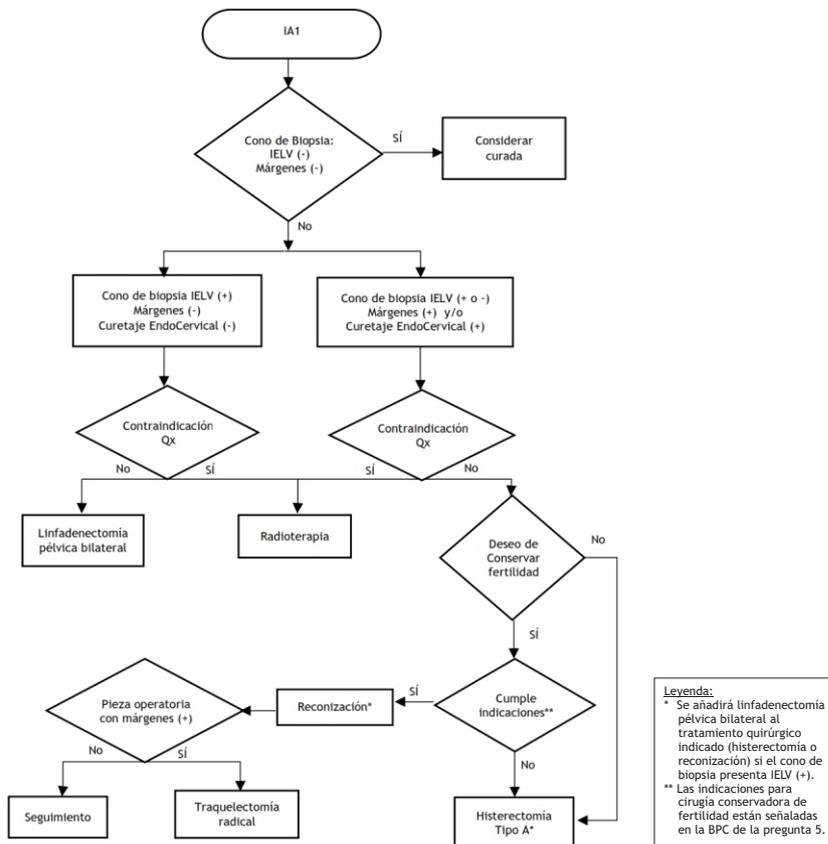


Figura 1.
Flujograma de tratamiento de cáncer de cuello uterino estadio Ia1

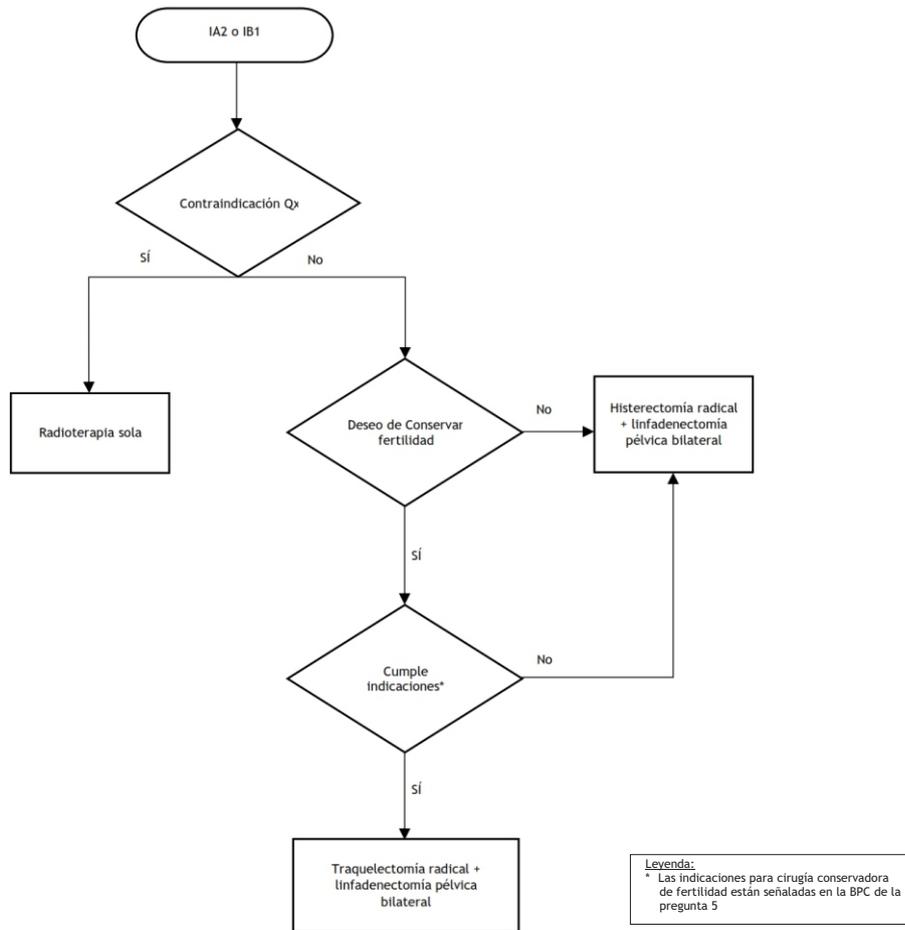


Figura 2.
Flujograma de tratamiento de cáncer de cuello uterino estadio IA2 y IB1 (< 2 cm)

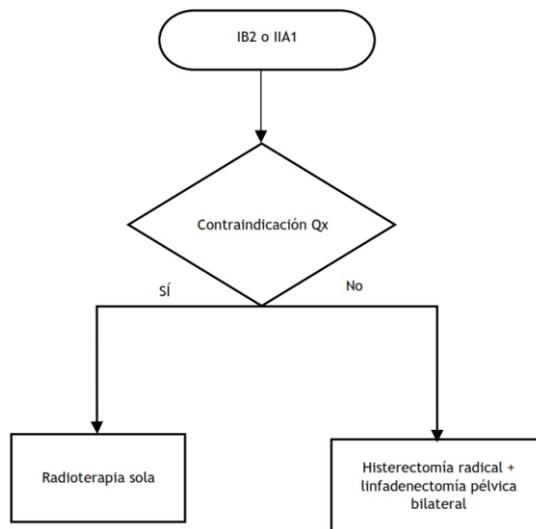


Figura 3.
Flujograma de tratamiento de cáncer de cuello uterino estadio IB2 y IIA1 (≥ 2 cm; < 4 cm)

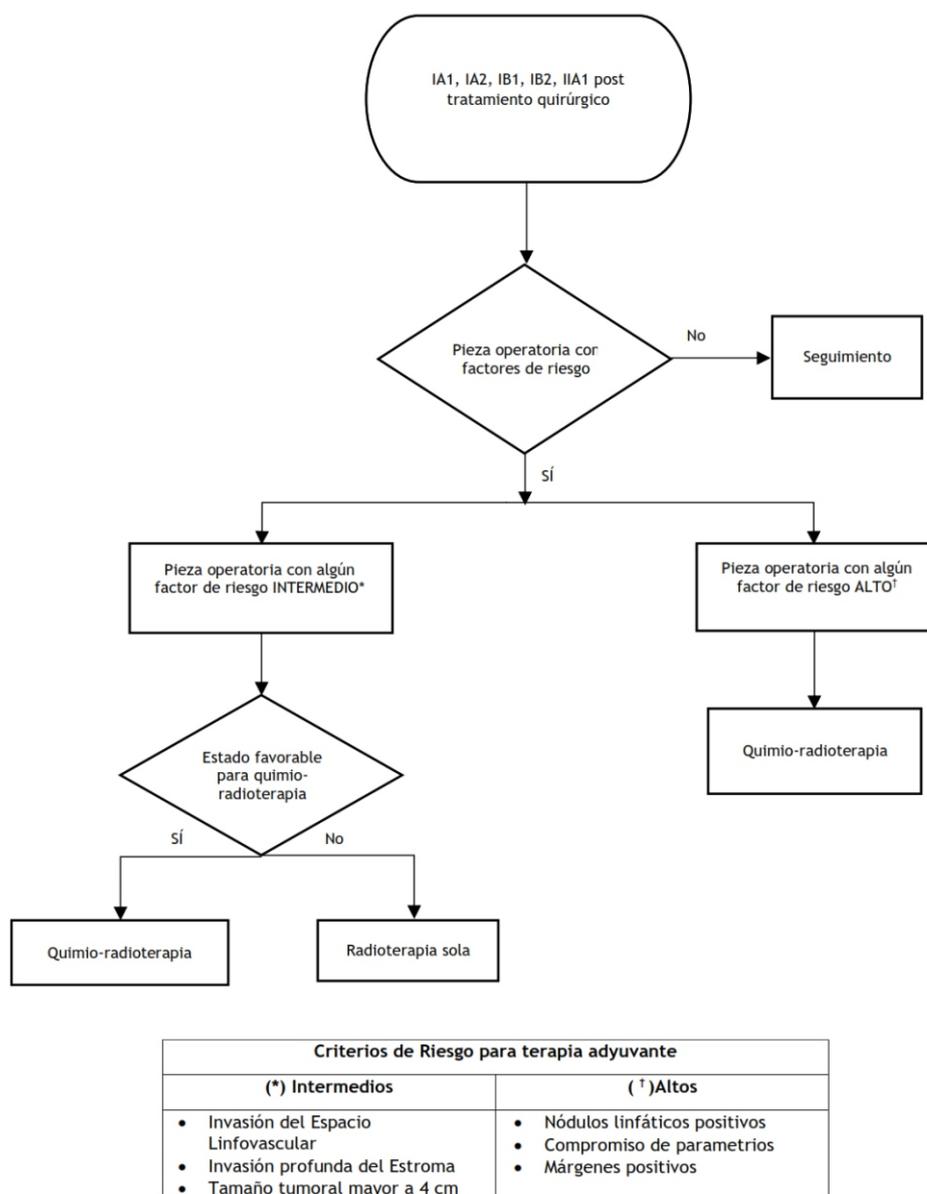


Figura 4. Tratamiento Adyuvante de cáncer de cuello uterino estadios IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2011;378(9801):1461-84.
- Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *The Lancet*. 2017;389(10071):847-60.
- Dirección General de Epidemiología. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DEL CÁNCER EN EL PERÚ 2013. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
- Basu P, Mittal S, Vale DB, Kharaji YC. Secondary prevention of cervical cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;47:73-85.
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
- American Cancer Society. Radiation Therapy for Cervical Cancer: American Cancer Society; 2016 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/treating/radiation.html>].
- DiSaia WM, Robert; McMeekin, Scott; Mutch, David. *Oncología Ginecológica Clínica* 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
- Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-Ila cervical cancer. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9077):535-40.
- Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *International Journal of Radiation*

- Oncology* Biology* Physics. 2003;56(4):937-49.
11. Koontz BF. Radiation Therapy Treatment Effects: An Evidence-based Guide to Managing Toxicity: Springer Publishing Company; 2017.
 12. Domgue JS, Kathleen. Conservative management of cervical cancer: current status and obstetrical implications. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2019;55:79-92.
 13. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *The lancet oncology*. 2008;9(3):297-303.
 14. Feng Y, Zhang Z, Lou T, Wang S, Bai H, Zhang Z. The security of radical trachelectomy in the treatment of IA-IIA cervical carcinoma requires further evaluation: updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;299(6):1525-36.
 15. National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer NCCN Evidence Blocks: National Comprehensive Cancer Network; 2018.
 16. Delgado G, Bundy B, Fowler W, Stehman F, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 1989;35(3):314-20.
 17. Qian Q, Yang J, Cao D, You Y, Chen J, Shen K. Analysis of treatment modalities and prognosis on microinvasive cervical cancer: a 10-year cohort study in China. *Journal of gynecologic oncology*. 2014;25(4):293-300.
 18. Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P, Solima E, Fontanelli R, Dousias V, et al. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2005;15(1):88-93.
 19. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, Borba PP, Conceição JCJ, Zeferino LC. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathological features with implications on radicality. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2015;25(4):694-8.
 20. Maas CP, Kenter GG, Trimpos JB, Deruiter MC. Anatomical basis for nerve-sparing radical hysterectomy: immunohistochemical study of the pelvic autonomic nerves. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2005;84(9):868-74.
 21. Trimpos J, Maas C, Peters A, Kenter G, Maas C, Deruiter M. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2001;11(3):180-6.
 22. Cibula D, Abu-Rustum N. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer—surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecologic oncology*. 2010;116(1):33-7.
 23. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(10).
 24. Lennox GK, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecologic oncology*. 2017;144(1):16-20.
 25. Zhao Y, Hang B, Xiong G-W, Zhang X-W. Laparoscopic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2017;27(11):1132-44.
 26. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(20):1895-904.
 27. Marchiolo P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecologic oncology*. 2007;106(1):132-41.
 28. Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. *Annals of oncology*. 2011;22(1):59-67.
 29. Plante M, Gregoire J, Renaud M-C, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecologic oncology*. 2011;121(2):290-7.
 30. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC cancer*. 2018;18(1):530.
 31. Huang B-x, Fang F. Progress in the study of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer. *Current medical science*. 2018;38(4):567-74.
 32. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IE, Paraskevasi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(11).
 33. Zhang Q, Li W, Kanis MJ, Qi G, Li M, Yang X, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46580.
 34. Atherton PJ, Smith T, Singh JA, Huntington J, Diekmann BB, Huschka M, et al. The relation between cancer patient treatment decision-making roles and quality of life. *Cancer*. 2013;119(12):2342-9.
 35. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012;118(6):1710-7.
 36. Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(5).
 37. Asano H, Todo Y, Watari H. Adjuvant chemotherapy for early-stage cervical cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2016;28(2):228.
 38. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin B-U, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1990;38(3):352-7.
 39. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 1999;73(2):177-83.
 40. Solis JA. Tratamiento adyuvante del cáncer cérvico uterino: Factores de riesgo, indicaciones y tratamiento. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2005;70(1):41-8.
 41. Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, et al. The issues regarding postoperative adjuvant therapy and prognostic risk factors for patients with stage I-II cervical cancer: A review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(4):617-26.
 42. Falcetta FS, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT, Rosa DD. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(11).
 43. Sehouli J, Runnebaum I, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, et al. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. *Annals of oncology*. 2012;23(9):2259-64.
 44. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-Gonzalez A, Feldman S, Gultekin M, et al. Management and care of women with invasive cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified clinical practice guideline. *Journal of global oncology*. 2016;2(5):311-40.
 45. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv72-iv83.
 46. Peters III WA, Liu P, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2000;55(8):491-2.
 47. Sun W, Wang T, Shi F, Wang J, Wang J, Hui B, et al. Randomized phase III trial of radiotherapy or chemoradiotherapy with topotecan and cisplatin in intermediate-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy. *BMC cancer*. 2015;15(1):353.
 48. Lan M-L, Yu X, Xiao H, Zhou P, Hu N, Liu Y, et al. Comparison of chemoradiotherapy with and without brachytherapy as adjuvant therapy after radical surgery in early-stage cervical cancer with poor prognostic factors: An observational study. *Medicine*. 2017;96(46).