



# Guía de Práctica Clínica

---

## para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo

Sistema General de Seguridad Social en Salud - Colombia

Guía completa 2014. Guía No. 45

©Ministerio de Salud y Protección Social

Guía de práctica clínica (GPC) para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.  
Guía No. GPC 2014-45

ISBN: 978-958-8903-88-0  
Bogotá, Colombia  
Diciembre de 2014

### **Nota legal:**

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en la cláusula 17 del convenio 550 de 2013-2014: “Las obras protegidas por derechos de autor, los objetos o procedimientos, que sean creados por las partes en el cumplimiento del objetivo del convenio, tendrán el reconocimiento de los derechos que, a favor del autor-creador establezca la Ley. Los derechos patrimoniales, estarán siempre en cabeza de sus propietarios en proporción a sus aportes, conforme con lo establecido en la Ley 23 de 1982 y normas concordantes. Todos los productos serán entregados a EL MINISTERIO – Dirección de Promoción y Prevención en medios impresos y magnéticos. La utilización y difusión de los productos resultantes se realizará bajo autorización previa de EL MINISTERIO”.

### **Cómo citar:**

Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo. Guía completa. Colombia 2014.



**ALEJANDRO GAVIRIA URIBE**

*Ministro de Salud y Protección Social*

**FERNANDO RUIZ GÓMEZ**

*Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios*

**CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO**

*Viceministra de Protección Social*

**GERARDO BURGOS BERNAL**

*Secretario General*

**GERMAN ESCOBAR MORALES**

*Jefe de la Oficina de Calidad*



**MINSALUD**

---

**ELKIN DE JESÚS OSORIO SALDARRIAGA**

*Director de Promoción y Prevención*

**JOSÉ FERNANDO VALDERRAMA VERGARA**

*Subdirector Enfermedades No Trasmisibles*

**ABEL ERNESTO GONZÁLEZ VÉLEZ**

**INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO**

**OMAIRA ISABEL ROLDAN SANCHEZ**

**JUVENAL DARIO BAENA ACEVEDO**

**OSCAR IVÁN CAÑÓN LÓPEZ**

**LILIANA ISABEL BOUDE FIGUEREDO**

**LIGIA PATRICIA REYES SARMIENTO**

*Equipo técnico de apoyo*



**Instituto Nacional  
de Cancerología-ESE**  
Colombia  
Por el control del cáncer

### **CAROLINA WIESNER CEBALLOS**

*Directora General (E)*

### **ESTHER DE VRIES**

*Subdirección General de Investigaciones, vigilancia Epidemiológica,  
Promoción y Prevención*

### **JESÚS ANTONIO ACOSTA**

*Subdirección General de Atención Médica y Docencia*

### **JUAN JOSÉ PÉREZ ACEVEDO**

*Subdirección General de Gestión Administrativa y Financiera*

### **MARTHA LUCÍA SERRANO LÓPEZ**

*Coordinadora Grupo Área de Investigaciones*

### **OSCAR ANDRÉS GAMBOA GARAY**

*Coordinador Grupo Área de Salud Pública*

## **GRUPO DESARROLLADOR**

### **LÍDER DE LA GUÍA**

#### **MAURICIO GONZÁLEZ CASTAÑEDA, MD.**

*Especialista en Ginecología Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE  
Asociación Colombiana de Ginecología Oncológica*

### **COORDINACIÓN GENERAL**

#### **ANDRÉS GONZÁLEZ RANGEL, MD, MSc.**

*Magíster en Epidemiología Clínica  
Coordinador de Investigación Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

### **COORDINACIÓN METODOLÓGICA**

#### **LINA MARÍA RINCÓN MARTÍNEZ, MS(c).**

*Fonoaudióloga  
Especialista en Epidemiología General  
Magister en Epidemiología Clínica (C)  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

### **EXPERTOS CLÍNICOS**

#### **JESÚS ANTONIO ACOSTA PEÑALIZA, MD.**

*Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Especialista en Ginecología Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

#### **PEDRO HERNANDO CALDERÓN, MD.**

*Especialista en Ginecología Oncológica  
Hospital San Rafael  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

#### **LINA MARÍA TRUJILLO SÁNCHEZ, MD.**

*Especialista en Ginecología Oncológica  
Especialista en Gerencia de la Salud Pública  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

#### **CARLOS ANDRÉS BARRERA NEIRA, MD.**

*Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Especialista en Ginecología Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**ROSALBA OSPINO PEÑA, MD.**

*Oncóloga Radioterápica  
Hospital Occidente de Kennedy  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**OSWALDO SÁNCHEZ, MD, MSc**

*Especialista en Oncología Clínica  
Centro Javeriano de Oncología  
Magister en Epidemiología Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**EDGAR ANDRÉS PULIDO GIL, MD.**

*Médico Internista  
Especialista en Oncología Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**GILBERTO MARTÍNEZ MORALES, MD.**

*Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología - FECOLSOG*

**JUAN CARLOS MEJÍA, MD.**

*Médico Cirujano  
Especialista en Patología Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**NATHALIA OLAYA, MD.**

*Médica Cirujana  
Especialista en Patología Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**GRUPO METODOLÓGICO**

**LINA MARÍA RINCÓN MARTÍNEZ, MS(c).**

*Fonoaudióloga  
Especialista en Epidemiología General.  
Magister en Epidemiología Clínica (C)  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**DIANA CAROLINA BELTRÁN TORRES, MD.**

*Médica Cirujana  
Especialista en Epidemiología Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**LILIANA ISABEL BARRERO GARZÓN, MD.**

*Médica Cirujana  
Especialista en Epidemiología Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**MAGDA CRISTINA CEPEDA GIL, MD, MSc, PhD (C)**

*Magíster en Epidemiología Clínica  
PhD en Epidemiología (candidata)  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**MARÍA TERESA VALLEJO ORTEGA, MD, MSc.**

*Médica Cirujana  
Magíster en Epidemiología Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**JAIME ARDILA SALCEDO, MD, MPH, MSc, PhD(C)**

*Médico Cirujano  
Magíster en Salud Pública  
Magíster en Economía y Administración en Salud  
PhD en Políticas de Salud (Candidato)  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**CARLOS EDUARDO PINZÓN FLÓREZ, MD, MSc, PhD.**

*Magíster en Epidemiología Clínica  
PhD en Salud Pública  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**ANDREA CASTILLO NIUMAN, MD.**

*Médica Cirujana  
Especialista en Epidemiología Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**ANDRÉS GONZÁLEZ RANGEL, MD, MSc.**

*Médico Cirujano  
Magíster en Epidemiología Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**GRUPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA**

**ÓSCAR ANDRÉS GAMBOA GARAY, MD, MSc.**

*Especialista en Estadística.  
Magíster en Economía.  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE  
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS)*

**ANA MILENA GIL, MSc.**

*Fonoaudióloga  
Magíster en Salud Ocupacional  
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS)*

**ANÁLISIS SITUACIONAL E IMPLEMENTACIÓN**

**CAROLINA WIESNER CEBALLOS, MD, MSc**

*Especialista en Epidemiología Clínica, Especialista en Filosofía de las Ciencias,  
Especialista en Gerencia de proyectos  
eMagíster en Salud Pública  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**LIDA JANNETH SALAZAR FAJARDO, MSc**

*Bacterióloga  
Especialista en Epidemiología  
Magíster en Salud Pública  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**DEVI NEREIDA PUERTO JIMÉNEZ, MD, MSc**

*Especialista en Epidemiología  
Especialista en Gerencia de la Salud Pública  
Magíster en Administración*

**GRUPO GUÍA DE PACIENTES**

**CAROLINA ÁVILA PINTO, MS(c)**

*Enfermera  
Magíster en Salud Pública (C)  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**JOANA BEDOLLA DELGADO, MS(c)**

*Enfermera  
Magíster en Salud Pública (C)  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE  
Universidad Nacional de Colombia*

**CAROLINA MANOSALVA ROA, MSc**

*Enfermera  
Magíster en Historia.  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**DIANA CAROLINA VARGAS FRANCO**

*Enfermera  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

**REPRESENTANTES DE PACIENTES**

**ÁNGELA SALAZAR**

*Paciente  
Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del INC-ESE*

**SANDRA CAROLINA BAUTISTA**

*Paciente  
Saludcoop EPS*

**INSTITUCIONES DE PACIENTES Y CUIDADORES PARTICIPANTES**

**ASUFINC**

*Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del INC-ESE*

**FUNDACIÓN SIMMON**

*Sinergias Integradas para el Mejoramiento Oncológico*

## **EVALUADORES EXTERNOS**

### **PEDRO F. ESCOBAR, MD.**

*Médico  
Ginecólogo Oncólogo  
Profesor Adjunto  
Departamento de Ginecología Oncológica  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center*

### **MARCOS FIDEL CASTILLO ZAMORA, MD.**

*Médico  
Ginecólogo  
Especialista en Educación Médica  
Universidad de la Sabana*

### **JUAN ANTONIO BLASCO AMARO, MD, MSc.**

*Magíster en Salud Pública  
Magíster en Economía de la Salud  
Magíster en Evaluación de Tecnología Sanitaria  
Instituto para la Salud y la Protección al Consumidor (IHCP)  
Centro Conjunto de Investigación (JRC)  
Comisión Europea*

## **PERSONAL DE APOYO**

### **LILIANA DÍAZ RODRÍGUEZ**

*Administradora de Empresas  
Especialista en Gerencia Integral de Proyectos  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

### **DIANA CAROLINA DAZA FRANCO**

*Comunicadora Social Periodista  
Especialista Gerencia Mercadeo  
Jefe de prensa y eventos  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

### **JHON HAMILTON VELASCO**

*Tecnólogo en Contabilidad y Finanzas  
Técnico Administrativo.  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

### **GERMÁN GIOVANNI BAUTISTA MUÑOZ**

*Auxiliar Administrativo  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

### **NELI ROCÍO TIGUAQUE GONZÁLEZ**

*Técnico profesional Auxiliar en Salud Pública  
Técnico en Salud Pública  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

### **ESTHER CORREA RUIZ**

*Auxiliar Administrativo  
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE*

## **Declaración de conflictos de interés**

La declaración de conflictos de interés se realizó por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) al inicio del proceso de elaboración y por los expertos clínicos y participantes al iniciar el Consenso Nacional de Expertos (Anexo 1). Todos los conflictos fueron revisados y analizados por una terna del GDG, con el fin de establecer cuales profesionales quedarían excluidos de una parte o de todo el proceso de elaboración y cuales profesionales podían participar en la votación durante el consenso de expertos.

## **Financiación e independencia editorial**

La guía fue financiada exclusivamente y en su totalidad por recursos públicos asignados por Ministerio de Salud y Protección Social en el marco del Convenio 550/2013 - 2014, Código de proyecto No. 210-156-33574.

Los rubros fueron destinados a actividades técnicas (pago a expertos, equipo metodológico, plan de implementación, evaluación económica y consulta a las pacientes), logísticas (materiales, insumos y reuniones de consenso), administrativas y de seguimiento.

La entidad financiadora no influyó en el proceso de revisión de la literatura y elaboración de las recomendaciones contenidas en la guía.

## Agradecimientos

El Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto Nacional de Cancerología ESE agradecen sinceramente a todas las personas que con sus aportes contribuyeron al desarrollo de la presente Guía de práctica clínica.

Asimismo, a las siguientes fundaciones, asociaciones y sociedades por la participación de sus representantes o delegados en el panel de expertos: Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología ASBOG, Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG, Asociación Colombiana de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia ACPTGIC, Asociación Colombiana de Citología ASOCOLCIT, y Asociación Colombiana de Patología; así como a las pacientes pertenecientes a la Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología ESE (ASUFINC) y la Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento Oncológico).

## **Actualización de la guía**

Esta guía deberá ser actualizada en un lapso no mayor a 5 años a partir del inicio de su desarrollo (año 2014), de acuerdo a los lineamientos establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social. Las acciones propuestas se encuentran en la Sección 1.3 de este documento.

## Siglas

3DCRT	Radioterapia conformacional en tres dimensiones*
5 FU	5 Fluoracilo
ADC	Adenocarcinoma*
AEC	Carcinoma adenoescamoso*
AGREE II	Valoración de guías para investigación y evaluación, segunda versión*
AMSTAR	Herramienta de medición para la evaluación de múltiples revisiones sistemáticas*
AUC	Área bajo la concentración versus tiempo (dosificación de quimioterapia)*
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
CCE	Carcinoma escamocelular*
CCU)	Cáncer de cuello uterino
CDSR	Base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane*
CENTRAL	Registro central de ensayos controlados de Cochrane*
CRT	Radioterapia externa convencional*
EBRT	Radioterapia de rayo externo*
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMBASE	Excerpta medica database*
ESE	Empresa social del Estado
FIGO	Federación internacional de ginecología oncológica
GDG	Grupo desarrollador de la guía
GDT	Herramientas para el desarrollo de guías*
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	La calificación de la valoración, desarrollo y evaluación de recomendaciones*
HR	Razón de peligros*
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer*
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IPC	Índice de precios al consumidor
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada*
INC	Instituto Nacional de Cancerología
LEEP	Procedimiento de escisión eléctrica con asa
LLETZ	Gran escisión con asa de la zona de transformación
MEDLINE	Sistema en línea de análisis y recuperación de literatura médica*
NA	No aplica
ND	No hay dato
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
NR	No reporta
OMS	Organización mundial de la salud
OR	Razón de odds*
PAI	Plan ampliado de inmunización
PIB	Producto interno bruto
PICO	Población, intervención, comparadores, desenlaces*
PLE	Periodo libre de enfermedad
QNA	Quimioterapia neoadyuvante
Qx	Quimioterapia
RCE	Razón de costo-efectividad
RCEI	Razón de costo efectividad incremental
RIM	Razón de incidencia-mortalidad
RR	Razón de riesgo
SIGN	Red escocesa intercolegiada de guías*
TAE	Tasa de incidencia ajustada por edad
TAR	Traquelectomía abdominal radical
TRV	Traquelectomía radical vaginal
UVR	Unidades de valor relativo

VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano
VPN	Valor predictor de una prueba negativa
VPP	Valor predictor de una prueba positiva
XRT	Radioterapia externa

\* Sigla en un idioma diferente al español

## Tabla contenido

<b>1</b>	<b>Introducción, alcance, objetivos y resumen de recomendaciones.....</b>	<b>25</b>
1.1	Situación del cáncer de cuello uterino .....	25
1.2	Alcance y objetivos.....	30
1.2.1	Alcance de la guía.....	30
1.2.2	Objetivos.....	30
1.3	Acerca de la guía.....	31
1.3.1	Ente gestor de la guía .....	31
1.3.2	Grupo desarrollador de la guía .....	31
1.3.3	Conflictos de interés .....	32
1.3.4	Financiación .....	32
1.3.5	Evaluación externa .....	32
1.3.6	Actualización .....	32
1.3.7	Preguntas .....	33
1.4	Resumen de recomendaciones .....	34
1.4.1	Tratamiento quirúrgico para pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino 34	
1.4.2	Cirugía conservadora de la fertilidad .....	39
1.4.3	Quimioterapia .....	41
1.4.4	Radioterapia .....	43
<b>2</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>47</b>
2.1	Introducción.....	47
2.2	Elaboración de preguntas .....	47
2.3	Priorización de desenlaces .....	47
2.4	Guías de práctica clínica existentes .....	48
2.5	Búsqueda, selección y evaluación de la evidencia .....	48
2.5.1	Búsqueda de la literatura .....	48
2.5.2	Selección de la evidencia.....	49
2.6	Composición del bloque de evidencia.....	49
2.7	Evaluación de la calidad de la evidencia .....	50
2.7.1	Riesgo de sesgos .....	50
2.7.2	Demás dominios de calidad de la evidencia .....	50
2.7.3	Calidad global de la evidencia .....	50
2.8	Extracción y síntesis.....	50
2.9	Formulación de las recomendaciones.....	50
<b>3</b>	<b>Preguntas, evidencia y recomendaciones .....</b>	<b>53</b>
3.1	Tratamiento quirúrgico .....	53
3.1.1	Introducción .....	55
3.1.2	Resumen de la evidencia: estadios IA2 a IIA.....	56
3.1.3	Resumen de resultados: histerectomía.....	59
3.1.4	Resumen de los resultados: linfadenectomía .....	63
3.1.5	Resumen de la evidencia: persistencia o recaída.....	65
3.1.6	De la evidencia a la recomendación .....	69
3.1.7	Recomendaciones.....	72
3.2	Punto de buena práctica clínica: Indicaciones de cirugía en estadio IIA .....	76
3.2.1	Introducción .....	76
3.2.2	Justificación .....	76
3.2.3	Resumen de la evidencia .....	77
3.2.4	Recomendaciones.....	78
3.3	Cirugía conservadora de la fertilidad.....	80
3.3.1	Introducción .....	80
3.3.2	Resumen de la evidencia .....	81

3.3.3	Resumen de resultados: mejor procedimiento para conservación de fertilidad ..	81
3.3.4	Resumen de resultados: indicaciones de cirugía conservadora de fertilidad .....	82
3.3.5	De la evidencia a la recomendación .....	84
3.3.6	Recomendaciones .....	84
<b>3.4</b>	<b>Quimioterapia .....</b>	<b>88</b>
3.4.1	Introducción .....	89
3.4.2	Resumen de la evidencia: mejor esquema concomitante a radioterapia .....	90
3.4.3	Calidad de la evidencia .....	91
3.4.4	Resumen de resultados.....	96
3.4.5	Resumen de la evidencia: tratamiento en falla renal .....	101
3.4.6	Resumen de la evidencia: quimioterapia neoadyuvante a cirugía.....	105
3.4.7	Resumen de la evidencia: Manejo no quirúrgico en persistencia o recaída .....	113
3.4.8	De la evidencia a la recomendación .....	120
3.4.9	Recomendaciones.....	123
<b>3.5</b>	<b>Radioterapia.....</b>	<b>127</b>
3.5.1	Introducción .....	127
3.5.2	Resumen de la evidencia: ganglios pélvicos .....	129
3.5.3	Resumen de la evidencia: ganglios para-aórticos .....	131
3.5.4	De la evidencia a la recomendación .....	132
3.5.5	Recomendaciones.....	133
<b>4</b>	<b>Evaluación económica .....</b>	<b>137</b>
<b>4.1</b>	<b>Resumen ejecutivo.....</b>	<b>137</b>
<b>4.2</b>	<b>Introducción.....</b>	<b>137</b>
<b>4.3</b>	<b>Justificación de la evaluación.....</b>	<b>138</b>
<b>4.4</b>	<b>Descripción de la tecnología de interés .....</b>	<b>139</b>
4.4.1	Bevacizumab .....	139
<b>4.5</b>	<b>Revisión sistemática de efectividad y seguridad .....</b>	<b>140</b>
4.5.1	Pregunta de evaluación.....	140
4.5.2	Criterios de elegibilidad de la evidencia .....	140
<b>4.6</b>	<b>Resultados revisión sistemática de efectividad y seguridad .....</b>	<b>141</b>
4.6.1	Búsqueda de evidencia .....	141
4.6.2	Tamización de referencias y selección de estudios.....	141
4.6.3	Descripción de los estudios.....	142
4.6.4	Síntesis de la evidencia.....	142
<b>4.7</b>	<b>Revisión sistemática de estudios de costo efectividad .....</b>	<b>144</b>
4.7.1	Pregunta de evaluación económica .....	144
4.7.2	Criterios de elegibilidad de la evidencia .....	144
4.7.3	Metodología para desarrollar la pregunta de evaluación .....	144
4.7.4	Búsqueda de evidencia .....	144
4.7.5	Tamización de referencias y selección de estudios.....	144
4.7.6	Evaluación de la calidad de los estudios económicos .....	145
4.7.7	Extracción de datos estudios económicos .....	145
<b>4.8</b>	<b>Resultados revisión sistemática estudios de evaluación económica.....</b>	<b>145</b>
4.8.1	Búsqueda de evidencia .....	145
4.8.2	Tamización de referencias y selección de estudios.....	145
4.8.3	Calidad de la evidencia .....	145
4.8.4	Síntesis de estudios económicos.....	145
<b>4.9</b>	<b>Evaluación económica.....</b>	<b>146</b>
4.9.1	Metodología: .....	146
4.9.2	Resultados del caso base .....	154
4.9.3	Discusión .....	157
4.9.4	Conclusión.....	158

<b>5</b>	<b>Implementación</b>	<b>161</b>
5.1	Presentación	161
5.2	Glosario	161
5.3	Proceso de implementación	163
5.3.1	Antecedentes	163
5.3.2	Objetivo	165
5.3.3	Alcance	165
5.3.4	Funciones de los actores del sistema	165
5.3.5	Selección de recomendaciones	171
5.3.6	Análisis de barreras	173
5.3.7	Selección de herramientas para la implementación	178
5.3.8	Plan de incentivos	183
5.3.9	Monitoreo y seguimiento de la implementación	183
	<b>Anexo 1: Análisis de las declaraciones de conflictos de interés</b>	<b>195</b>
	<b>Anexo 2: Preguntas detalladas y priorización de desenlaces</b>	<b>215</b>
	<b>Anexo 3: Búsqueda, selección y evaluación de guías existentes</b>	<b>223</b>
	<b>Anexo 4: Construcción del conjunto de evidencia</b>	<b>227</b>
	<b>Anexo 5: Flujogramas de selección de artículos</b>	<b>241</b>
	<b>Anexo 6: Evaluación de calidad de estudios para selección</b>	<b>257</b>
	<b>Anexo 7: Perfiles de evidencia GRADE</b>	<b>275</b>
	<b>Anexo 8: Grupo focal con pacientes</b>	<b>336</b>
	<b>Anexo 9: Algoritmos de atención</b>	<b>349</b>
	<b>Anexo 10. Registros sanitarios vigentes para la(s) tecnología(s) de interés.</b>	<b>- 1 -</b>
	<b>Anexo 11. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.</b>	<b>- 2 -</b>
	<b>Anexo 12. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia (Búsqueda de novo) (Eficacia y seguridad).</b>	<b>- 4 -</b>
	<b>Anexo 13. Listado de estudios incluidos en la evaluación (Eficacia y seguridad).</b>	<b>- 4 -</b>
	<b>Anexo 14. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión (Eficacia y seguridad).</b>	<b>- 5 -</b>
	<b>Anexo 15. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane) (Eficacia y seguridad).</b>	<b>- 13 -</b>
	<b>Anexo 16. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia (Eficacia y seguridad).</b>	<b>- 14 -</b>
	<b>Anexo 17. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. (Costo efectividad)</b>	<b>- 15 -</b>
	<b>Anexo 18. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia (Costo efectividad).</b>	<b>- 17 -</b>
	<b>Anexo 19. Listado de estudios incluidos en la evaluación (Costo efectividad).</b>	<b>- 18 -</b>
	<b>Anexo 20. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión (Costo efectividad).</b>	<b>- 18 -</b>
	<b>Anexo 21. Calidad de los estudios económicos incluidos en la síntesis de evidencia. (Costo efectividad).</b>	<b>- 20 -</b>
	<b>Anexo 22. Características de los estudios económicos incluidos en la síntesis de evidencia.</b>	<b>- 22 -</b>

## Listado de tablas

Tabla 2-1. Fuentes de evidencia científica consultadas según jerarquía. ....	49
Tabla 3-1. Características de los estudios incluidos para histerectomía .....	57
Tabla 3-2. Resumen de resultados para histerectomía .....	58
Tabla 3-3. Características de los estudios incluidos para linfadenectomía .....	63
Tabla 3-4. Características de los estudios incluidos para exenteración pélvica.....	66
Tabla 3-5. Compromiso ganglionar, cáncer de cérvix estados IIA. ....	77
Tabla 3-6. Características generales de los ensayos clínicos que comparan cisplatino y gemcitabine .....	92
Tabla 3-7. Características generales de los estudios observacionales que evaluaron gemcitabine .....	93
Tabla 3-8. Características generales de los ensayos clínicos que compararon cisplatino versus taxol-carboplatino o derivados .....	93
Tabla 3-9. Características generales de los estudios observacionales que evaluaron taxol-carboplatino o derivados .....	94
Tabla 3-10. Características de los estudios incluidos para la pregunta de quimioterapia en falla renal.....	103
Tabla 3-11. Características de los estudios incluidos en la revisión Cochrane .....	106
Tabla 3-12. Características de los estudios incluidos en la revisión Cochrane .....	107
Tabla 3-13. Características de los tratamientos en los estudios incluidos en la revisión Cochrane .....	108
Tabla 3-14. Características de los estudios incluidos .....	114
Tabla 3-15. Características de los estudios incluidos para radioterapia.....	130
Tabla 4-1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT. Eficacia y seguridad.....	140
Tabla 4-2. Tewari, 2014 Quimioterapia Vs quimioterapia + Bevacizumab .....	142
Tabla 4-3. Tewari, 2014 Resultados por regímenes evaluados .....	142
Tabla 4-4. Tewari, 2014 Eventos adversos.....	143
Tabla 4-5. Pregunta de evaluación en estructura PICOT. Costo-efectividad .....	144
Tabla 4-6. Costos usados en el análisis .....	149
Tabla 4-7. Costo por ciclo de los esquemas de quimioterapia evaluados .....	149
Tabla 4-8. Parámetros de la función de supervivencia tipo weibull para supervivencia global	151
Tabla 4-9. Parámetro lambda de la función de supervivencia exponencial para la supervivencia libre de recaída.....	152
Tabla 4-10. Datos usados en el análisis .....	153
Tabla 4-11. Resultados caso base.....	155
Tabla 5-1. Recomendaciones para el manejo quirúrgico del cáncer de cuello uterino invasivo	171
Tabla 5-2. Recomendaciones para el manejo no quirúrgico del cáncer de cuello uterino invasivo .....	172
Tabla 5-3. Cuadro de indicadores para seguimiento de recomendaciones quirúrgicas.....	185
Tabla 5-4. Cuadro de indicadores para seguimiento de recomendaciones no quirúrgicas.....	189
Tabla 5-5 Registro sanitario .....	- 1 -
Tabla 5-6 Reporte de búsquedas electrónicas .....	- 2 -
Tabla 5-7 Estudios incluidos .....	- 4 -
Tabla 5-8 Estudios excluidos .....	- 5 -
Tabla 5-9 Evaluación de sesgos .....	- 13 -
Tabla 5-10 Características del estudio .....	- 14 -
Tabla 5-11 Reporte de búsquedas electrónicas. Costo-eficacia .....	- 15 -
Tabla 5-12 Estudio incluido .....	- 18 -
Tabla 5-13 Estudios excluidos .....	- 18 -
Tabla 5-14 Calidad estudios costo efectividad. Drumond.....	- 20 -
Tabla 5-15 Características estudio costo-efectividad .....	- 22 -

## Listado de figuras

Figura 4-1. Historia natural del cáncer de cuello uterino .....	150
Figura 4-2. Supervivencia libre de progresión y global observadas y estimadas.....	153
Figura 4-3. Diagrama de tornado .....	155
Figura 4-4. Región de confianza sobre el plano de efectividad.....	156
Figura 4-5. Curva de aceptabilidad .....	157
Figura 0-1 Flujograma de búsqueda. Eficacia .....	- 4 -
Figura 0-2 Flujograma de búsqueda. Costo-efectividad .....	- 17 -

## Siglas

3DCRT	Radioterapia conformacional en tres dimensiones*
5 FU	5 Fluoracilo
ADC	Adenocarcinoma*
AEC	Carcinoma adenoescamoso*
AGREE II	Valoración de guías para investigación y evaluación, segunda versión*
AMSTAR	Herramienta de medición para la evaluación de múltiples revisiones sistemáticas*
AUC	Área bajo la concentración versus tiempo (dosificación de quimioterapia)*
CCE	Carcinoma escamocelular*
CDSR	Base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane*
CENTRAL	Registro central de ensayos controlados de Cochrane*
CRT	Radioterapia externa convencional*
EBRT	Radioterapia de rayo externo*
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMBASE	Excerpta medica database*
ESE	Empresa social del Estado
FIGO	Federación internacional de ginecología oncológica
GDG	Grupo desarrollador de la guía
GDT	Herramientas para el desarrollo de guías*
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	La calificación de la valoración, desarrollo y evaluación de recomendaciones*
HR	Razón de peligros*
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer*
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada*
INC	Instituto Nacional de Cancerología
LEEP	Procedimiento de escisión eléctrica con asa
LLETZ	Gran escisión con asa de la zona de transformación
MEDLINE	Sistema en línea de análisis y recuperación de literatura médica*
NA	No aplica
ND	No hay dato
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
NR	No reporta
OMS	Organización mundial de la salud
OR	Razón de odds*
PAI	Plan ampliado de inmunización
PICO	Población, intervención, comparadores, desenlaces*
PLE	Periodo libre de enfermedad
QNA	Quimioterapia neoadyuvante
Qx	Quimioterapia
RIM	Razón de incidencia-mortalidad
RR	Razón de riesgo
SIGN	Red escocesa intercolegiada de guías*
TAE	Tasa de incidencia ajustada por edad
TAR	Traquelectomía abdominal radical
TRV	Traquelectomía radical vaginal
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano
VPN	Valor predictor de una prueba negativa
VPP	Valor predictor de una prueba positiva
XRT	Radioterapia externa

\* Sigla en un idioma diferente al español

# 1 Introducción, alcance, objetivos y resumen de recomendaciones

## 1.1 Situación del cáncer de cuello uterino

En el mundo, el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres; en el año 2012 se estimaron 528 mil nuevos casos nuevos. Alrededor del 85% de la carga mundial que genera la enfermedad se produce en las regiones de bajos y medianos ingresos, donde representa el 12% de todos los cánceres femeninos. Las regiones que presentan un alto riesgo de padecer esta enfermedad, es decir que tienen las tasas más altas de incidencia (TAE por encima de 30 por 100.000) se encuentran en África (42,7) y las más bajas más bajas en Australia (5.5) (1). Para ese mismo año se hizo una estimación de 266.000 muertes por cáncer de cuello uterino en todo el mundo, lo que representa el 7,5% de todas las muertes por cáncer en las mujeres. De manera similar a lo que ocurre con la incidencia la mayoría de las muertes (87%) por cáncer cervical se producen en las regiones menos desarrolladas (1, 2).

En la actualidad se cuenta con información relevante sobre los factores de riesgo de la enfermedad gracias a la identificación del Virus del Papiloma Humano (VPH) como causa necesaria mas no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (3, 4),(5-9). Entre los 150 tipos de (VPH) descritos y entre los 50 que causan infecciones en el epitelio genital, 14 tienen la capacidad de inducir el desarrollo de una neoplasia maligna por lo que se denominan de alto riesgo (2). El VPH 16 es el tipo viral más frecuente encontrado en cáncer cervical (50 a 70% de los tumores) así como el VPH 18 (7 a 20% de los tumores) (10).

Las etapas más importantes en la carcinogénesis del cáncer son: primero, la infección del epitelio metaplásico (particularmente en la zona de transformación), segundo la persistencia viral, tercero la progresión clonal de la infección persistente en el epitelio hasta la progresión a pre-cáncer (lesiones de alto grado o neoplasia intraepitelial cervical de grados 2 y 3), y, finalmente la invasión (11). La prevalencia de la infección por VPH es alta en mujeres jóvenes (alrededor de un 30% en menores de 30 años); por esta razón, no es adecuado hacer pruebas de VPH en este grupo etéreo. En grupos de edad intermedia la prevalencia disminuye y se presenta un segundo pico en mujeres de 45 a 54 años. Las lesiones pre neoplásicas de bajo grado (NIC 1) se asocian en general con infección viral que puede ser de bajo riesgo; por esta razón, la Neoplasia Intraepitelial Cervical de grado 1 (NIC 1), e incluso un alto porcentaje de NIC 2, desaparece espontáneamente, pues son en realidad expresiones de la infección transitoria. En mujeres mayores de 30 años la regresión del NIC 2 ocurre entre el 30 y el 50% de las mujeres en un periodo que puede llegar a ser de dos años (10).

En relación con la segunda etapa del proceso de carcinogénesis, no hay en la actualidad una definición de persistencia; los estudios la evalúan de manera diferente, pero en términos generales, se define como una infección presente en dos mediciones consecutivas con un intervalo mínimo de seis meses, pero dicho intervalo continúa bajo debate. La persistencia viral se asocia con diferentes factores de riesgo que no han sido claramente identificados dentro de los cuales se encuentra uso prolongado de anticonceptivos orales, tabaquismo, multiparidad e infección por VIH (12). Los estudios de cohorte realizados, en los que se ha seguido la infección, encuentran que la gran mayoría (90%) desaparecen espontáneamente entre 18 meses y 5 años después de su inicio. Hoy es claro que el tipo viral que genera el mayor riesgo a desarrollar NIC 3 (cáncer *in situ*) o cáncer invasor es el VPH 16. A pesar de ello, el VPH16 también regresa espontáneamente en importante porcentaje. La progresión de lesiones pre-cancerosas llega a la invasión y si la mujer no recibe un tratamiento oportuno cursará hacia la muerte. La información disponible sobre prevalencia de infección por VPH en Colombia muestra a partir de un meta-análisis que los tipos 16 y 18 se encuentran en el 4,6% de las mujeres con citología normal, el 76,2% de las lesiones de bajo grado (NIC 1), el 54,3% de las lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) y

el 62,2% del cáncer invasor (13). El hallazgo de una prevalencia mayor en lesiones de alto grado (NIC 2 - 3) que en lesiones de bajo grado (NIC 1) se debe a la heterogeneidad de los estudios incluidos en el análisis (diseño y técnicas de laboratorio), para los que no hubo una evaluación de calidad. Solo se conoce un estudio que valoró simultáneamente la prevalencia de estos tipos virales según el grado de la lesión (el cual fue incluido en el meta-análisis previamente descrito), sin embargo, dicho estudio se realizó a partir de mujeres con hallazgo citológico anormal lo que de entrada representa una población con riesgo diferencial (14).

En Colombia, para el quinquenio 2007-2011, se estimó una tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino de 18.7 por 100.000 constituyéndose en la segunda causa de cáncer más frecuente entre la población femenina después del cáncer de mama, pero a diferencia de ésta última, el cáncer de cuello uterino muestra una tendencia al descenso (15). El país muestra variaciones regionales en términos de la incidencia; los departamentos que tienen las tasas más altas (TAE por encima de 28 por 100.000) se encuentran en territorios dispersos como son Meta (47,1), Tolima (40,5) Arauca (38,1), y Quindío (37,3). Las tasas más bajas se encuentran a su vez en Bogotá (22,9), Boyacá (20,7) y San Andrés y Providencia (16,7). La razón de incidencia – mortalidad (RIM) es otro indicador importante pues muestra la respuesta que tienen los servicios de salud; los departamentos con las RIM más bajas son San Andrés, Putumayo, Cauca y Nariño y las más altas están en Quindío, Norte de Santander, Chocó, Sucre y Caldas. Estas cifras muestran que aunque son visibles las diferencias departamentales las tasas de incidencia más baja en el país siguen siendo altas en comparación con las regiones del mundo que tienen baja incidencia. El comportamiento por grupos quinquenales de edad observado en los registros poblacionales de cáncer disponibles en Colombia (Pasto, Cali, Bucaramanga, Manizales) muestra que no hay casos por debajo de los 20 años y un número reducido de casos (87) entre los 20 y 25 años para las cuatro poblaciones reunidas. A partir de allí el número de casos se incrementa para llegar a 537 en el grupo de 45 a 59 años y luego descender (13).

La tendencia de la mortalidad en los últimos años ha sido igualmente hacia el descenso; la tasa de mortalidad ajustada por edad (TAE por 100,000) para el año 2009 en Colombia fue 8,0 y para el año 2011 7,0 (16). El cáncer de cuello uterino al igual que el cáncer de estómago son las dos únicas patologías que muestran un descenso significativo de la mortalidad, estando los dos asociados a infección ya condiciones socioeconómicas desfavorables. Para el periodo 1985-2006 la disminución fue del 1,6%, promedio anual, y para el periodo 2000-2006, del 3,7%, promedio anual (17). A diferencia de la incidencia, en donde como se mencionó no hay un patrón geográfico del riesgo bien definido, en el caso de la mortalidad las zonas con mayor riesgo corresponden a regiones con baja densidad poblacional, zonas periféricas a los centros urbanos, regiones aledañas a las riberas de los grandes ríos y puertos internacionales con alto movimiento comercial. Esta distribución muestra un riesgo incremental en regiones con dinámica social que favorece el desarrollo de la infección pero que además tiene un bajo acceso a los servicios de salud incluyendo la tamización y la atención de lesiones pre-cancerosas y cáncer. La mortalidad por este tipo de cáncer es mayor para los grupos de menor nivel educativo (primaria) en comparación con los grupos de educación técnica o superior con una proporción de la desigualdad del 47%; sin embargo, las tendencias en la mortalidad para las mujeres con educación primaria son decrecientes desde 2002 (17).

Desde los años sesenta se iniciaron actividades para el diagnóstico temprano del cáncer de cuello uterino en el país mediante la promoción de la citología de cuello uterino como técnica de tamización primaria. A comienzos de los años 90, se creó el Programa Nacional para el Control y Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino, en busca de incrementar la cobertura de citología en la población objeto, y mejorar la oportunidad del diagnóstico definitivo (18). Posterior a la reforma del sistema de salud en 1993, el programa perdió su carácter vertical y centralizado, y se convirtió en un conjunto de actividades a cargo de las aseguradoras y sus redes de servicios. La norma que ha sido el eje de las actividades es la Resolución 412 del 2000 en donde se estableció como población objeto del programa con citología a las mujeres entre 25 a 69 años y

para las menores de 25 años se recomienda iniciar la tamización tres años después de la primera relación sexual, en todos los casos con el esquema 1-1-3 lo que significa que las mujeres deben realizarse la citología cada tres años después de tener dos citologías anuales negativas consecutivas (19).

Como se anotó, el país muestra un descenso a la reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino, al que seguramente han contribuido tanto el mejoramiento de condiciones socioeconómicas (particularmente el descenso de la tasas de fecundidad), pero también el avance de las actividades de detección temprana descritas. Algunos datos que soportan esta hipótesis incluyen el descenso de la incidencia de carcinoma escamocelular sin mayor variación de la incidencia de adenocarcinoma, el mayor descenso de la mortalidad en mujeres con educación primaria (13, 17) y el descenso simultáneo de la mortalidad para todos los grupos de edad cubiertos por las actividades de detección temprana a partir de un mismo punto en el tiempo aproximadamente diez años después de introducido el programa nacional y siete años después de la reforma descrita. Los departamentos como Amazonas, La Guajira y Arauca muestran los mayores descensos en la mortalidad lo cual puede explicarse porque se trata de departamentos que aportan un número muy bajo de muertes, y donde una disminución de sólo unas pocas muertes puede resultar en descensos importantes de sus tasas (20).

El Instituto Nacional de Cancerología realizó una evaluación de la detección temprana de cáncer de cuello uterino en Colombia en varios de sus componentes: cobertura de tamización (21), oferta de servicios (22), calidad de la citología (23), seguimiento de las mujeres con lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC 2 - 3) (24), y efectividad de la citología (25). Para el año 2005 la cobertura de tamización era 76,6% en mujeres entre 25 y 69 años de edad, indicando que este porcentaje se había realizado una citología en los últimos tres años y 50% lo había hecho en el último año (26). En cuanto al seguimiento de mujeres con anomalías en su citología, se encontró que a los seis meses después del reporte de este examen, 27% de las mujeres con lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC 2 - 3) detectadas en la citología, no tenían un seguimiento apropiado bien porque no habían accedido a un diagnóstico definitivo mediante colposcopia y biopsia, o bien porque aquellas que tuvieron un diagnóstico histológico de NIC 2 o mayor no habían recibido tratamiento (24).

El análisis integral de todos los componentes permitió diferenciar dos problemáticas que podrían estar explicando la reducción de la mortalidad por cáncer en el país menor a la esperada: en primer lugar, regiones que tienen una adecuada cobertura de citología pero con una falta de acceso a los servicios de salud. En segundo lugar, departamentos que se caracterizan por una cobertura suficiente pero que registran una mala calidad de las citologías y por lo tanto una baja efectividad de las actividades de prevención (27). Estos hallazgos de investigación permitieron demostrar que en Colombia, no hay una relación entre cobertura de citología y reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino y resaltaron las dificultades en los componentes de calidad, seguimiento, diagnóstico definitivo y tratamiento de lesiones cervicales precancerosas y cáncer; estas conclusiones resultaron igualmente ser similares a los que sucedía en la Región (28).

Con la situación descrita para el cáncer de cuello uterino en Colombia, que es similar a la de otros países de bajos y medianos ingresos, y teniendo en cuenta los avances tecnológicos para la prevención de la enfermedad, en el país se ha avanzado en la implementación de alternativas diferentes a la citología para lograr disminuir la incidencia y la mortalidad.

En relación con la tamización, Colombia ha avanzado en la introducción de pruebas alternativas a la citología que incrementan la sensibilidad y reducen los problemas de control de calidad (pruebas de ADN-VPV) (29), y métodos que permiten abordajes programáticos en los que se tamiza y se trata a una mujer en una única visita (técnicas de inspección visual) (30). Dentro del programa piloto de tamización con técnicas de inspección visual se han incluido cerca de 9,000

mujeres; esta experiencia ha mostrado una gran aceptabilidad particularmente entre la población indígena y en mujeres residentes en lugares apartados de los grandes centro urbanos (30).

Experiencias en otros países como Argentina y México han abierto la posibilidad de introducir la autotoma de la muestra para las pruebas de ADN-VPH como una alternativa para las mujeres que rechazan participar en los programas por la realización de un examen ginecológico en los servicios de salud (31).

Para la prevención primaria en Colombia, se aprobaron para uso comercial las dos vacunas disponibles contra la infección por VPH: la tetravalente, que protege contra los virus asociados con el desarrollo verrugas genitales (VPH 6 y 11) y contra el cáncer de cuello uterino (VPH 16 y 18) y la bivalente que protege contra VPH 16 y 18. En el año 2012, el Ministerio de Salud y Protección Social introdujo la vacuna tetravalente contra el VPH dentro del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) dirigida a las niñas de cuarto año escolar con edad mayor o igual a nueve años. El Comité Nacional de Prevención de inmunizaciones en Colombia seleccionó esta vacuna por los estudios de costo-efectividad, particularmente por el beneficio adicional que genera la prevención de verrugas genitales. En Diciembre del 2012, luego de haber alcanzado una cobertura de vacunación de casi 85% en la tercer dosis, el Comité tomó la decisión de hacer una extensión del intervalo de vacunación de tres dosis para pasar del esquema 0-2-6 meses al esquema 0-6-60 meses, esquema que se introdujo desde el año 2013. La aceptabilidad de la vacuna contra el Virus Papiloma Humano en padres de adolescentes antes de la introducción de la vacuna dentro del PAI mostró que esta varía en relación con el contexto sociocultural y educativo (32). El mayor impacto de la vacuna se dará en el largo plazo (15-20 años) y se hará visible en la incidencia de lesiones precancerosas y cáncer invasor; este resultado será posible registrarlo teniendo como base de la información los registros poblacionales de cáncer. En el mediano plazo (10 a 14 años) se espera que la vacuna disminuya la prevalencia de lesiones precancerosas y a corto plazo (de 5 a 9 años) se espera que produzca una reducción en la prevalencia de los tipos virales cubiertos.

En relación con la información previamente expuesta sobre tamización y prevención primaria, el Instituto Nacional de Cancerología ha estipulado dentro del Plan Nacional para el Control del Cáncer metas orientadas a reducir la tasa de mortalidad, esperando una tasa por debajo de 5 por 100.000 para el año 2021.

Las anteriores consideraciones representan varios retos programáticos y de investigación. En primer lugar, el país debe articular los programas de prevención primaria (vacunación) y secundaria (tamización) y debe generar mecanismos para su monitoreo y evaluación. En segundo lugar, el país debe buscar estrategias para la organización de un programa nacional, abierto a la introducción de diferentes alternativas de tamización tal y como lo propone la OMS en sus más recientes recomendaciones (33). Finalmente, el país espera lograr el sostenimiento de la implementación de las tecnologías para que dentro del horizonte temporal del siglo XXI las futuras generaciones se encuentren libres de padecer esta enfermedad.

## Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ekmekci D, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide [Internet]. IARC - International Agency for Research on Cancer. 2010 [cited IARC Cancer Base No. 10 [Internet]]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
3. zurHausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochimica et biophysica acta*. 1996;1288(2):F55-78.
4. zurHausen H. Papillomaviruses in human cancer. *Applied pathology*. 1987;5(1):19-24.
5. Munoz N, Bosch X, Kaldor JM. Does human papillomavirus cause cervical cancer? The state of the epidemiological evidence. *British journal of cancer*. 1988;57(1):1-5.

6. Munoz N, Bosch FX. HPV and cervical neoplasia: review of case-control and cohort studies. IARC scientific publications. 1992(119):251-61.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, KummerJA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. The Journal of pathology. 1999;189(1):12-9.
8. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. The Lancet Infectious diseases. 2007;7(7):453-9.
9. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. The Journal of infectious diseases. 2004;190(12):2077-87.
10. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
11. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F24-33.
12. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Powers A, Darragh TM, Farhat S, et al. Risks for cervical intraepithelial neoplasia 3 among adolescents and young women with abnormal cytology. Obstetrics and gynecology. 2008;112(6):1335-42.
13. Bruni L B-RL, Serrano B, Brotons M, Albero G, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in [country]2014 [Data Accessed on November 25/2014]].
14. Garcia DA, Cid-Arregui A, Schmitt M, Castillo M, Briceno I, Aristizabal FA. Highly Sensitive Detection and Genotyping of HPV by PCR Multiplex and Luminex Technology in a Cohort of Colombian Women with Abnormal Cytology. The open virology journal. 2011;5:70-9.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 24/02/2015.
16. Instituto Nacional de Cancerología. Cáncer en cifras 2002-2006. Available from: [http://www.cancer.gov.co/~incancer/instituto/inc\\_estadisticas/graficos/exportar.php?id\\_esta=3&id\\_cont=2&para=&para2=&para3=](http://www.cancer.gov.co/~incancer/instituto/inc_estadisticas/graficos/exportar.php?id_esta=3&id_cont=2&para=&para2=&para3=).
17. Esther de Vries. Trends in inequalities in premature cancer mortality by educational level in Colombia, 1998-2007.
18. Instituto Nacional de Cancerología. Programa de detección y control del cáncer de cuello uterino: Marco teórico y normativo. Salud INdC-Md, editor. Bogotá1990.
19. Salud Md. Resolución 412. 2000.
20. World Health Organization. Mortality database [http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html)
21. Pineros M, Cendales R, Murillo R, Wiesner C, Tovar S. [Pap test coverage and related factors in Colombia, 2005]. Revista de salud publica. 2007;9(3):327-41.
22. Wiesner C, Tovar S, Piñeros M, Cendales R, Murillo R. La oferta de servicios para tamización de cáncer de cuello uterino en Colombia. Revista Colombiana de Cancerología. 2009;13(3):134-44.
23. Cendales R, Wiesner C, Murillo RH, Pineros M, Tovar S, Mejia JC. [Quality of vaginal smear for cervical cancer screening: a concordance study]. Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud. 2010;30(1):107-15.
24. Wiesner C, Cendales R, Murillo R, Pineros M, Tovar S. [Following-up females having an abnormal Pap smear in Colombia]. Revista de salud publica. 2010;12(1):1-13.
25. Murillo R, Cendales R, Wiesner C, Pineros M, Tovar S. [Effectiveness of cytology-based cervical cancer screening in the Colombian health system]. Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud. 2009;29(3):354-61.
26. PROFAMILIA. Encuesta Nacional de Demografía y Salud ENDS. 2005.
27. Murillo R, Wiesner C, Cendales R, Pineros M, Tovar S. Comprehensive evaluation of cervical cancer screening programs: the case of Colombia. Salud publica de Mexico. 2011;53(6):469-77.
28. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jeronimo J, et al. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. Vaccine. 2008;26 Suppl 11:L37-48.
29. Wiesner C GM, Acosta J, Ortiz N, Rincón L, Espinosa C, . Manual para la prevención y tamización de cáncer de cuello uterino. Estrategia Pruebas deVPH. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2011.
30. Murillo R, Luna J, Gamboa O, Osorio E, Bonilla J, Cendales R. Cervical cancer screening with naked-eye visual inspection in Colombia. Int J Gynaecol Obstet [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Feb 16];109(3):230-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20347442>
31. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Torres L, Salmeron J, Cruz A, Rojas R, et al. Specimen self-collection and HPV DNA screening in a pilot study of 100,242 women. International journal of cancer Journal international du cancer. 2014;135(1):109-16.
32. Wiesner C, Pineros M, Trujillo LM, Cortes C, Ardila J. [Human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability amongst parents of adolescents in four Colombian areas]. Revista de salud publica. 2010;12(6):961-73.
33. World Health Organization. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva 2013.

## **1.2 Alcance y objetivos**

### **1.2.1 Alcance de la guía**

#### **1.2.1.1 Población**

- La presente guía incluye recomendaciones para mujeres con diagnóstico de cáncer epitelial de cuello uterino (escamocelular y adenocarcinoma) en cualquier estadio .
- La presente guía no incluye recomendaciones para mujeres con diagnóstico de cáncer metastásico a cuello uterino, cáncer de cuello uterino no epitelial y melanoma primario de cuello uterino.

#### **1.2.1.2 Usuarios**

Las recomendaciones clínicas están dirigidas a los profesionales de la salud entre los que se cuentan: enfermeros, citohistólogos, bacteriólogos, médicos generales, médicos familiares, especialistas en obstetricia y ginecología, oncología clínica, ginecología oncológica, radioterapia, radiología, medicina nuclear, patología, patología oncológica, enfermería oncológica y salud pública.

También está dirigida a quienes toman decisiones administrativas o generan políticas de salud en los entes territoriales, en el medio hospitalario, las aseguradoras y los pagadores del gasto en la salud.

Esta guía también está dirigida a las mujeres a quienes se generaron las recomendaciones, a través de un producto adicional, la versión para pacientes y cuidadores.

#### **1.2.1.3 Ámbito asistencial**

La presente guía tendrá impacto en los servicios de ginecología oncológica, quimioterapia, radioterapia, radiología, medicina nuclear y laboratorios de patología.

#### **1.2.1.4 Aspectos clínicos centrales**

La guía se refiere a la atención integral de pacientes con cáncer de cuello uterino, y contempla los aspectos de diagnóstico, tratamiento quirúrgico, tratamiento no quirúrgico (quimioterapia y radioterapia) y seguimiento.

## **1.2.2 Objetivos**

### **1.2.2.1 Objetivo general**

Generar recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer invasor de cuello uterino con el propósito de reducir morbilidad y la tasa de mortalidad por esta enfermedad, orientar la práctica clínica, mejorar la eficacia clínica y las actividades de aseguramiento de la calidad de atención.

### 1.2.2.2 *Objetivos específicos*

- Generar recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello uterino, de acuerdo al estadio.
- Generar recomendaciones para el tratamiento no quirúrgico del cáncer de cuello uterino, quimioterapia y radioterapia.

## 1.3 *Acerca de la guía*

### 1.3.1 *Ente gestor de la guía*

Esta guía fue encargada por el Ministerio de Salud y Protección Social.

### 1.3.2 *Grupo desarrollador de la guía*

<b>Rol primario</b>	<b>Nombre</b>	<b>Formación</b>	<b>Afiliación Institucional</b>
Líder	Mauricio González Castañeda	Médico, Ginecólogo Oncólogo	INC
Coordinador general	Andrés González Rangel	Médico, Epidemiólogo Clínico	INC
Coordinadora metodológica	Lina María Rincón Martínez	Fonoaudióloga, Epidemióloga Clínica	INC
Coordinadora operativa	Adriana Marcela Toquica Espitia	Bacterióloga, Auditor de la Calidad en Salud	INC
Implementación	Carolina Wiesner Ceballos	Médica, Epidemióloga Clínica, Salubrista	INC
Evaluaciones económicas	Óscar Gamboa Garay	Médico, Estadístico, Economista	IECAS
Experto clínico	Jesús Acosta Peñaloza	Médico, Ginecólogo, Ginecólogo-Oncólogo	INC
Experto clínico	Pedro Calderón	Médico, Ginecólogo, Ginecólogo-Oncólogo	INC
Experta clínica	Lina Trujillo Sánchez	Médica, Ginecóloga, Ginecóloga-Oncóloga, Gerente de Salud Pública	INC
Experto clínico	Carlos Barrera Neira	Médico, Ginecólogo, Ginecólogo-Oncólogo	INC
Experta clínica	Rosalba Ospino Peña	Médica, Oncóloga Radioterápica	INC
Experto clínico	Oswaldo Sánchez	Médico, Internista, Oncólogo Clínico	INC
Experto clínico	Edgar Pulido Gil	Médico, Internista, Oncólogo Clínico	INC
Experto clínico	Gilberto Martínez Morales	Médico, Ginecólogo Oncólogo	FECOLSOG
Experto clínico	Juan Carlos Mejía	Médico, Patólogo Oncólogo	INC
Experta clínica	Nathalia Olaya	Médica, Patóloga Oncóloga	INC
Metodóloga	Diana Beltrán Torres	Médica, Pediatra, Epidemióloga Clínica	INC
Metodóloga	Liliana Barrero Garzón	Médica, Epidemióloga Clínica	INC
Metodóloga	Magda Cepeda Gil	Médica, Epidemióloga Clínica	INC

Metodóloga	María Teresa Vallejo Ortega	Médica, Epidemióloga Clínica	INC
Metodólogo	Jaime Ardila Salcedo	Médico, Epidemiólogo Clínico	INC
Metodólogo	Carlos Pinzón Flórez	Médico, Epidemiólogo Clínico, Salubrista	INC
Metodóloga	Andrea Castillo Niuman	Médica, Epidemióloga Clínica	INC
Representante de las pacientes	Ángela Salazar		ASUFINC
Representante de las pacientes	Sandra Carolina Bautista		Saludcoop EPS

### 1.3.3 Conflictos de interés

Todos los miembros del grupo desarrollador de la guía declararon potenciales conflictos de interés tanto durante la conformación del grupo como antes de la reunión de expertos donde se emitieron las recomendaciones preliminares. Igualmente, los asistentes a las reuniones de consenso hicieron declaración pública de conflictos de interés. El análisis de las declaraciones y las acciones tomadas están consignados en el Anexo 1.

### 1.3.4 Financiación

La guía fue financiada exclusivamente y en su totalidad por recursos públicos asignados por Ministerio de Salud y Protección Social en el marco del Convenio 550/2013 - 2014, Código de proyecto No. 210-156-33574. Los rubros fueron destinados a actividades técnicas (pago a expertos, equipo metodológico, plan de implementación, evaluación económica y consulta a las pacientes), logísticas (materiales, insumos y reuniones de consenso), administrativas y de seguimiento. La entidad financiadora no influyó en el proceso de revisión de la literatura y elaboración de las recomendaciones contenidas en la guía.

### 1.3.5 Evaluación externa

El propósito de la evaluación fue mejorar la calidad del producto mediante observaciones específicas a los contenidos, fondo y forma, las cuales fueron revisadas y corregidas por el grupo desarrollador antes de la publicación de la guía. Una versión preliminar de la presente guía fue enviada a tres pares evaluadores externos al proceso seleccionados por el ente gestor: dos expertos clínico y un experto en evaluaciones económicas. Los nombres y afiliaciones de los evaluadores se encuentran en los créditos de la guía (páginas iniciales). Los pares clínicos diligenciaron el formato AGREE II (1), mientras que las evaluaciones económicas fueron calificadas con el formato CHEERS (2).

### 1.3.6 Actualización

Esta guía deberá ser actualizada en un lapso no mayor a 5 años a partir del inicio de su desarrollo (año 2014). Desde la perspectiva metodológica se propone:

- Elección de las preguntas más relevantes para actualización según criterios como aparición de nuevas intervenciones, cambios mayores en temas de implementación o uso de recursos, surgimiento de nueva evidencia que evalúe los desenlaces de interés y cambios en las tendencias de guías existentes internacionales sobre el tema.
- Búsqueda sistemática de guías de práctica clínica existentes basadas en la metodología GRADE.

- Actualización de las búsquedas de literatura a partir de la fecha de ejecución de las mismas.
- Revisión de la evidencia y actualización de las tablas GRADE.
- Reevaluación de las tablas de la evidencia a la recomendación.
- Modificación o ratificación de las recomendaciones emitidas.
- Reevaluación de las recomendaciones trazadoras y los indicadores generados.

### **1.3.7 Preguntas**

El listado completo de preguntas de esta guía junto con sus respectivas estructuras PICO (Población, Intervenciones, Comparadores, Desenlaces) se encuentra en el Anexo 2.

### **Referencias**

1. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* [Internet]. 2010 Dec 14 [cited 2015 Jan 3];182(18):E839–42. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/182/18/E839.short>
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMC Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Dec 3];11(1):80. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/80>

## 1.4 Resumen de recomendaciones

### 1.4.1 Tratamiento quirúrgico para pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino

- ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más indicado para el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA1- IA2?

#### Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA1- IA2	Conización LLETZ	Márgenes positivos
	Conización con bisturí frío	Periodo libre de enfermedad
	Traquelectomía	Recaída local o loco-regional
	Histerectomía radical modificada	Recaída a distancia
	Histerectomía radical	Supervivencia
	Histerectomía total ampliada	Calidad de vida Eventos adversos

 <b>RECOMENDACIÓN 1.1</b>	Se sugiere la histerectomía total como tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA1; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

 <b>RECOMENDACIÓN 1.2</b>	Se sugiere realizar histerectomía radical modificada (tipo I) como tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA2; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	Se sugiere, en todos los casos de histerectomía radical para el tratamiento de cáncer de cuello uterino, hacer cirugía conservadora de la inervación pélvica, con el fin de reducir los efectos adversos post-operatorios.

2. ¿Cuál debe ser el manejo quirúrgico más indicado para evaluar el compromiso linfático retroperitoneal en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA1?

**Estructura PICO**

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA 1	No hacer muestreo linfático	Porcentaje de pacientes con ganglios positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Biopsia linfática pélvica	
	Linfadenectomía pélvica	
	Biopsia linfática pélvica más biopsia linfática para aórtica	
	Linfadenectomía pélvica más biopsia linfática para aórtica	
	Linfadenectomía pélvica más para aórtica	

 <b>RECOMENDACIÓN 2.1</b>	Se sugiere hacer linfadenectomía pélvica en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA1 únicamente si se evidencia compromiso del espacio linfovascular; con el fin de prevenir progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

3. ¿Cuál debe ser el manejo quirúrgico más indicado para evaluar el compromiso linfático retroperitoneal en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA2?

**Estructura PICO**

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA 2	No hacer linfadenectomía	Porcentaje de pacientes con ganglios positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Linfadenectomía pélvica	
	Linfadenectomía pélvica más biopsia para aórtica	
	Linfadenectomía pélvica más para-aórtica	

<b>RECOMENDACIÓN 3.1</b>	Se recomienda hacer linfadenectomía pélvica como parte del tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios IA2, IB1 y IIA1; con el fin de prevenir progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Fuerte a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

4. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más indicado para el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB1?

**Estructura PICO**

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IB 1	Histerectomía radical	Márgenes positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Histerectomía radical modificada	
	Histerectomía ampliada	

 <b>RECOMENDACIÓN 4.1</b>	Se sugiere realizar histerectomía radical como tratamiento quirúrgico estándar de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IB1; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	Se sugiere, en todos los casos de histerectomía radical para el tratamiento de cáncer de cuello uterino, hacer cirugía conservadora de la inervación pélvica, con el fin de reducir los efectos adversos post-operatorios.

5. ¿Cuál debe ser el manejo quirúrgico más indicado para evaluar el compromiso linfático retroperitoneal en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB 1?

**Estructura PICO**

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de estadio IB 1	Linfadenectomía pélvica	Porcentaje de pacientes con ganglios positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Linfadenectomía pélvica más biopsia para aórtica	
	Linfadenectomía pélvica más para-aórtica cuello uterino	

<b>RECOMENDACIÓN 5.1</b>	Se recomienda hacer linfadenectomía pélvica como parte del tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios IA2, IB1 y IIA1; con el fin de prevenir progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Fuerte a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

 <b>RECOMENDACIÓN</b> <b>5.2</b>	Se sugiere hacer biopsia para aórtica por debajo de la salida de la mesentérica inferior como parte del tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB1 y IIA candidatas a cirugía, si la paciente tiene tumor mayor a 2 centímetros, compromiso de espacio linfovascular o compromiso de ganglio linfático pélvico como hallazgo intraoperatorio o por biopsia por congelación.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

6. ¿Cuál es el tratamiento indicado en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IIA candidatas a cirugía?

### Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IIA1	Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica	Porcentaje de pacientes con ganglios positivo Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica más biopsia para aórtica	
	Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica y para aórtica	

<b>RECOMENDACIÓN</b> <b>6.1</b>	Se sugiere el tratamiento quirúrgico para el estadio IIA1. El tratamiento estándar es la histerectomía radical y la linfadenectomía pélvica con o sin biopsia de ganglios para aórticos.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	Se puede ofrecer cirugía menos radical en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IIA1: histerectomía abdominal total y linfadenectomía pélvica para tumores con diámetro mayor hasta 2cms con infiltración menor de 10mm. Esta recomendación se ha basado en la mayoría de estudios donde se han tomado en conjunto los estados IB1 y IIA1 y donde la mayoría de casos corresponden a estadio IB1, en el INC para el año 2010 el estado IB1 corresponde a un 21% de los casos nuevos y solo 1,3% de estadios IIA.

 <b>RECOMENDACIÓN</b> 6.2	Se sugiere hacer biopsia para aórtica por debajo de la salida de la mesentérica inferior como parte del tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB1 y IIA candidatas a cirugía, si la paciente tiene tumor mayor a 2 centímetros, compromiso de espacio linfovascular o compromiso de ganglio linfático pélvico como hallazgo intraoperatorio o por biopsia por congelación.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	Se puede considerar la realización de ganglio centinela para la evaluación del compromiso linfático.

7. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más indicado (histerectomía, metastasectomía, exenteración) en pacientes con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino para el manejo sin intención curativa?

**Estructura PICO**

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino	Histerectomía simple	Periodo libre de enfermedad Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Histerectomía radical modificada	
	Histerectomía radical	
	Exenteración pélvica	
	Resección de metástasis	

<b>RECOMENDACIÓN</b> 7.1	Se sugiere realizar exenteración pélvica total en pacientes con cáncer de cuello uterino en persistencia o recaída sin compromiso a distancia.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

8. ¿Cuáles son las indicaciones de cirugía en pacientes con carcinoma infiltrante del cuello uterino estado IIA?

**Estructura PICO**

Población	Indicaciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IIA	Tamaño tumoral	Porcentaje de pacientes con ganglios positivo Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Compromiso vaginal	
	Embarazo	

<b>RECOMENDACIÓN 8.1</b>	Se sugiere realizar histerectomía radical más linfadenectomía pélvica con o sin biopsia de ganglios para aórticos en estadios IIA1 (tumor menor a 4 cm).
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	En pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IIA1, se recomienda la evaluación colposcópica pre quirúrgica del compromiso vaginal, para planear la extensión de la resección vaginal, que permita un margen libre de lesión tumoral.

### 1.4.2 Cirugía conservadora de la fertilidad

9. ¿Cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora de fertilidad en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino?

#### Estructura PICO

Población	Indicaciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino	Tipo histológico	Periodo libre de enfermedad
	Tamaño tumoral	Recaída local o loco-regional
	Profundidad de la invasión estromal	Recaída a distancia
	Ausencia de compromiso ganglionar	Embarazos exitosos
	Ausencia de compromiso parametrial	Recién nacido viable
	Invasión linfoscavular	Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

<b>RECOMENDACIÓN 9.1</b>	Se sugiere realizar cirugía conservadora de la fertilidad ante las siguientes indicaciones: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Existe un deseo explícito de preservar la fertilidad.</li> <li>2. No hay evidencia clínica de perjuicio importante sobre la supervivencia.</li> <li>3. FIGO etapas IA2-IB.</li> <li>4. Tamaño de las lesiones de menos de 2 cm.</li> <li>5. Compromiso endocervical limitado en la colposcopia.</li> <li>6. No hay evidencia de metástasis en los ganglios de la pelvis.</li> <li>7. Ausencia de invasión del espacio vascular.</li> </ol>
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

10. ¿Cuál es la técnica y abordaje quirúrgicos indicados (conización, traquelectomía, linfadenectomía) para realizar cirugía conservadora de fertilidad en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino?

**Estructura PICO**

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino	Conización	Periodo libre de enfermedad
	Traquelectomía laparoscópica más linfadenectomía laparoscópica	Recaída local o loco-regional
	Traquelectomía vaginal más linfadenectomía laparoscópica	Recaída a distancia
	Traquelectomía por vía abdominal (técnica abierta o mínimamente invasiva) más linfadenectomía	Embarazos exitosos
	Abordaje mixto de la traquelectomía más linfadenectomía	Recién nacido viable Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

 <b>RECOMENDACIÓN 10.1</b>	Se sugiere realizar conización clásica con bisturí en las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante en estadio IA1 y deseo de conservación de fertilidad previa explicación de los riesgos, asegurando un bajo riesgo de pérdidas al seguimiento y que los márgenes de sección externos, el vértice del cono y el raspado del endocérnix residual sean negativos para neoplasia intraepitelial o infiltrante.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕⊕⊕○

**Detalles de la recomendación**

El panel sugiere que los procedimientos con radiofrecuencia tipo LEEP o LLETZ, no son garantía de resección completa de la lesión, por lo que se debe complementar con un cono clásico en las pacientes con deseo de fertilidad. En caso de no lograrse márgenes, vértice y raspado endocervical negativos, la paciente debe ser evaluada por una junta multidisciplinaria para considerar reconización o traquelectomía.

 <b>RECOMENDACIÓN 10.2</b>	Se sugiere realizar traquelectomía radical y linfadenectomía pélvica para el tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios IA2 o IB1 y deseo de conservación de fertilidad.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

**Necesidades de investigación**

Se requieren estudios pronósticos que evalúen los desenlaces oncológicos y obstétricos de las pacientes tratadas en nuestro medio con las diferentes técnicas de conservación de fertilidad.

### 1.4.3 Quimioterapia

11. ¿Cuál es el mejor esquema de quimioterapia concomitante a radioterapia (cisplatino, gemcitabine, taxo-carboplatino) como tratamiento con intención curativa en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino?

#### Estructura PICO

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino	Cisplatino	Gemcitabine	Márgenes positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional
		Taxol-carboplatino (para la subpoblación con adenocarcinoma)	Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

 <b>RECOMENDACIÓN 11.1</b>	Se sugiere el uso de cisplatino concurrente con radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino localmente avanzado con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Fuerte a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕⊕○○

<b>RECOMENDACIÓN 11.2</b>	Se sugiere el uso de quimioterapia en combinación con gemcitabina concurrente a la radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

12. En mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino y falla renal, ¿cuál es el mejor esquema de quimioterapia concomitante a la radioterapia (carboplatino, 5-fluoracilo, gemcitabine) como tratamiento con intención curativa?

#### Estructura PICO

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino con falla renal	No realizar quimioterapia	Carboplatino	Periodo libre de enfermedad Empeoramiento de la falla renal
		5-Fluoracilo	Recaída local o loco-regional
		Gemcitabine	Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

 <b>RECOMENDACIÓN 12.1</b>	Se sugiere el uso de carboplatino concurrente con radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino localmente avanzado y falla renal; con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad sin causar morbilidad renal.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	Se debe evaluar la posibilidad de nefrostomía en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico con falla renal, con el fin de reducir la morbilidad renal durante el tratamiento de la enfermedad.

13. ¿Se debe realizar tratamiento neoadyuvante a la cirugía para el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante no metastásico de cuello uterino?

### Estructura PICO

Población	Intervenciones	Comparador	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico (IB2, IIA, IIB)	No hacer tratamiento neoadyuvante	Hacer tratamiento neoadyuvante	Porcentaje de remisión Porcentaje de respuesta total y parcial Período libre de enfermedad Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

 <b>RECOMENDACIÓN 13.1</b>	No se sugiere el uso de quimioterapia neoadyuvante a cirugía en la pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios IB2, IIA y IIB con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil en contra</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕⊕○○

### Detalles de la recomendación

Puede realizarse quimioterapia neoadyuvante a cirugía en casos muy excepcionales a criterio de una junta.

14. En mujeres con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino, ¿cuál es el tratamiento no quirúrgico más adecuado (quimioterapia, radioterapia, ninguno) para el manejo sin intención curativa?

### Estructura PICO

Población	Intervenciones	Comparadores	Desenlaces
Mujeres con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino	Quimioterapia	Mejor soporte paliativo sin manejo adicional	Periodo libre de enfermedad
	Radioterapia		Supervivencia
	Quimioterapia más Radioterapia		Calidad de vida Eventos adversos

 <b>RECOMENDACIÓN</b> 14.1	Se sugiere usar bevacizumab en pacientes con cáncer de cuello uterino en persistencia o recaída sistémica.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕⊕⊕○

### Detalles de la recomendación

La elección de la terapia a realizar en recaída debe hacerse de forma personalizada teniendo en cuenta aspectos como el tipo de recaída y el tratamiento previo recibido, entre otros.

### Implicaciones de investigación

Son necesarios ensayos clínicos de mayor calidad que evalúen las alternativas de tratamiento al cisplatino, como son el tratamiento combinado con Gemcitabina, con mayor tiempo de seguimiento y mejor rendimiento en términos de calidad, así como de estudios económicos para determinar la relación costo-efectividad de ésta intervención.

Asimismo, se requieren series de casos locales donde se muestre el pronóstico renal y oncológico de las pacientes con falla renal que son tratadas con diferentes esquemas de quimioterapia, con o sin nefrostomía.

Para definir el beneficio del uso de quimioterapia neoadyuvante a la cirugía es necesario contar con resultados de nuevos estudios que la comparen con el tratamiento quirúrgico primario, y que estos estudios cuenten con mayores tamaños de muestra que los ya publicados, y arrojen información sobre eventos adversos secundarios y calidad de vida.

### 1.4.4 Radioterapia

15. En mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia pélvica, ¿cuál es la técnica de radioterapia externa más indicada (IMRT, 3DCRT, EBRT convencional)?

### Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia pélvica	IMRT	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional
	3D CRT	Recaída a distancia Supervivencia
	EBRT convencional	Calidad de vida Eventos adversos

 <b>RECOMENDACIÓN 15.1</b>	Se recomienda el uso de la radioterapia conformacional (3DCRT) como tratamiento estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad, reduciendo la toxicidad a tejidos aledaños.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Fuerte a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕⊕○○

<b>RECOMENDACIÓN 15.2</b>	Se sugiere el uso de la radioterapia convencional (EBRT) en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino donde no se encuentre disponible la radioterapia conformacional o en estadios avanzados (IIIB en adelante) donde es necesario incluir los ganglios pre-sacos en la región a tratar.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

### Detalles de la recomendación

Deben seguirse las indicaciones puntuales de IMRT establecidas en los protocolos institucionales o por las juntas multidisciplinarias.

### Necesidades de la investigación

Se requieren ensayos clínicos locales que comparen la radioterapia convencional con la radioterapia conformacional y la de intensidad modulada en desenlaces de eficacia y seguridad.

Se requiere una evaluación económica para calcular la razón de costo-efectividad de la 3D-CRT y la IMRT respecto a la radioterapia convencional y enfrentarlo con el umbral de disposición a pagar del país.

16. En mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia de ganglios para-aórticos, ¿cuál es la técnica de radioterapia externa más indicada (IMRT, 3DCRT, EBRT convencional)?

### Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia en ganglios para – aórticos	IMRT	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	3D CRT	
	EBRT convencional	

 <b>RECOMENDACIÓN</b> <b>16.1</b>	Se sugiere hacer radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino con tratamiento quirúrgico previo o compromiso de ganglios pélvicos o para-aórticos. La IMRT se prefiere en los casos donde la tecnología se encuentre disponible (centros habilitados con instalaciones certificadas) y exista personal con capacitación adecuada para realizar el procedimiento.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

### Detalles de la recomendación

Deben seguirse las indicaciones puntuales de IMRT establecidas en los protocolos institucionales o por las juntas multidisciplinarias.

### Necesidades de la investigación

Se requieren ensayos clínicos locales que comparen la radioterapia convencional con la radioterapia conformacional y la de intensidad modulada en desenlaces de eficacia y seguridad.

Se requiere una evaluación económica para calcular la razón de costo-efectividad de la 3D-CRT y la IMRT respecto a la radioterapia convencional y enfrentarlo con el umbral de disposición a pagar del país.



## 2 Metodología

### 2.1 Introducción

La metodología para el desarrollo de esta guía está basada en la descrita en la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano” (1), la cual se fundamenta en la metodología GRADE (2–16). Esta sección contiene una descripción general de los métodos usados, así como los detalles propios del desarrollo de esta guía en particular.

### 2.2 Elaboración de preguntas

En la primera fase, tres integrantes del grupo desarrollador elaboraron una lista preliminar de preguntas que fue enviada a los demás miembros, tanto clínicos como metodólogos, los cuales brindaron retroalimentación sobre redacción y pertinencia. El listado preliminar fue corregido y se redactaron 40 preguntas preliminares.

En la segunda fase, los expertos clínicos y metodológicos del grupo desarrollador priorizaron las preguntas preliminares a partir de la situación nacional y los recursos disponibles para su contestación. El listado se redujo a 20 preguntas, las cuales fueron redactadas usando la estructura PICO y concertadas con representantes del Ministerio de Salud y Protección Social, ente gestor de la guía, quienes hicieron modificaciones pertinentes. En esta fase se incluyeron todos los posibles desenlaces para cada pregunta, con el fin de identificar potenciales omisiones y consolidar el conjunto de desenlaces que serían sometidos a priorización.

En la tercera fase, las preguntas preliminares fueron socializadas públicamente con expertos de diferentes instituciones, donde se recibió retroalimentación de las mismas, principalmente en aspectos puntuales de la estructura PICO. La pregunta de indicaciones de cirugía en pacientes con cáncer estadio IIA se convirtió en punto de buena práctica clínica *a priori* debido a la baja variabilidad en la práctica clínica y la ausencia de controversia del tema dentro del grupo de expertos clínicos participantes. Luego de hacer los cambios solicitados se envió el listado de preguntas definitivas al ente gestor.

En una reunión con el ente gestor de la guía se eligió la pregunta considerada prioridad para una evaluación económica, usando los lineamientos planteados en la guía metodológica.

Durante la reunión de consenso destinada a generar recomendaciones preliminares, expertos clínicos que no asistieron a la reunión de socialización realizaron observaciones a las preguntas. Considerados relevantes por el grupo desarrollador, dichos cambios se tendrán en cuenta en futuras versiones de la guía.

### 2.3 Priorización de desenlaces

Una vez redactadas las preguntas con la estructura PICO propuestas por el GDG y socializadas públicamente, los desenlaces de cada pregunta fueron sometidos a un proceso de priorización. Se envió una encuesta a cada integrante del grupo desarrollador con los desenlaces registrados

en la estructura PICO para cada pregunta, solicitándole la calificación de cada uno de ellos usando una escala Likert de nueve unidades siendo 9 de la mayor importancia para la toma de decisiones y 1 de la menor importancia de acuerdo con la metodología GRADE. En la encuesta se solicitó además proponer desenlaces adicionales si se consideraba relevante.

Para conocer la perspectiva de los pacientes sobre el peso relativo de los desenlaces, se realizó un ejercicio con un grupo heterogéneo de mujeres (candidatas a tamización, pacientes tratadas por lesiones precancerosas, pacientes con cáncer de cuello uterino y sus acompañantes) donde se explicaron las preguntas y los desenlaces en un lenguaje fácil de comprender y se registraron sus preferencias respecto a la importancia de cada uno (1,3). Para los detalles y el resultado del proceso, ver el Anexo 2.

## 2.4 Guías de práctica clínica existentes

La guía metodológica en su segunda versión no contempla la adaptación de las recomendaciones provenientes de guías existentes (1). Siendo la metodología GRADE el marco principal para la síntesis de la evidencia y generación de las recomendaciones, guías existentes que no hayan realizado el abordaje por desenlaces requerido fueron descartadas.

Se realizó una búsqueda sistemática de guías existentes en bases de datos, complementada con búsqueda manual y referencias de expertos. Se seleccionaron seis guías que cumplieron con los criterios definidos a priori, las cuales fueron evaluadas mediante la herramienta AGREE II para reducir la selección final a cuatro (17). Los detalles de la búsqueda, selección y evaluación de guías existentes se encuentran en el Anexo 3.

Las guías escogidas fueron evaluadas en profundidad, calificando las revisiones sistemáticas que las constituían con la herramienta AMSTAR (18,19). Únicamente en la pregunta del manejo de adenocarcinoma *in situ* se decidió actualizar la búsqueda realizada por la guía de la OMS. Todas las revisiones se consideraron de buena calidad, por lo que se tomaron los perfiles de evidencia GRADE relevantes para responder las preguntas de la guía.

Las guías no seleccionadas en el proceso fueron usadas como fuente de referencias bibliográficas en la construcción *de novo* de las tablas de evidencia.

## 2.5 Búsqueda, selección y evaluación de la evidencia

Excepto por lo mencionado previamente sobre el uso de guías existentes, el desarrollo de esta guía es primordialmente *de novo*, como lo indica la guía metodológica.

### 2.5.1 Búsqueda de la literatura

Se construyeron en conjunto con expertos temáticos las estrategias de búsqueda para cada pregunta o bloque de preguntas, procurando la máxima sensibilidad y especificidad. Se usó un abordaje escalonado para la recuperación de evidencia de acuerdo al orden mostrado en la Tabla 2.1. Las estrategias de búsqueda se redactaron en inglés y no se usaron límites de fecha ni idioma durante su ejecución. El Anexo 4 muestra los detalles de las estrategias de búsqueda separadas por pregunta, diseño y base de datos.

La cobertura de las bases de datos es la siguiente: MEDLINE desde 1946 hasta el día de la búsqueda (incluyendo la sección *In-Process & Other Non-Indexed Citations*), EMBASE desde 1947 hasta el día de la búsqueda y CENTRAL desde 1991 hasta el último trimestre antes de la fecha de búsqueda. CDSR no maneja un rango específico pues comprende registros de los dos primeros sumados a búsqueda manual.

### 2.5.2 Selección de la evidencia

Los resultados de la búsqueda de literatura así como los estudios referidos por los expertos clínicos fueron enviados en forma tabular a dos evaluadores independientes, quienes tamizaron las referencias relevantes a partir de título y resumen. Cada evaluador se basó en los elementos de la población e intervenciones de la estructura PICO de cada pregunta, así como en el diseño epidemiológico de interés para descartar referencias no relevantes (ver Anexo 4). Los desacuerdos fueron resueltos por un tercer evaluador mediante los mismos criterios. Se descargaron los textos completos de las referencias en las que hubo acuerdo de inclusión o dudas por parte de los jueces. Los artículos descargados fueron sometidos por un evaluador a los criterios de exclusión basados en los cuatro elementos de la estructura PICO.

**Tabla 2-1. Fuentes de evidencia científica consultadas según jerarquía.**

Orden	Diseño	Bases de datos	Detalles
1	Revisiones sistemáticas	MEDLINE EMBASE CDSR	Para MEDLINE y EMBASE se usaron los filtros para revisiones sistemáticas desarrollados por SIGN (19) La búsqueda en la base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas (CDSR) no requiere filtro de diseño
2	Ensayos clínicos aleatorizados	MEDLINE EMBASE CENTRAL	Para MEDLINE y EMBASE se usaron los filtros para ensayos clínicos desarrollados por SIGN (19) La búsqueda en el registro Cochrane de ensayos clínicos (CENTRAL) no requiere filtro de diseño
3	Estudios observacionales analíticos	MEDLINE EMBASE	Para MEDLINE y EMBASE se usaron los filtros para estudios observacionales desarrollados por SIGN (19)

### 2.6 Composición del bloque de evidencia

La metodología GRADE requiere que se conforme un bloque de evidencia para cada una de las preguntas de la guía (2, 4). Para ello, se usó un abordaje escalonado: las revisiones sistemáticas encontradas fueron evaluadas usando la herramienta AMSTAR para determinar si pueden incluirse en el bloque de evidencia (19). Las revisiones calificadas como de calidad inaceptable (menos de 5 criterios positivos) fueron excluidas y sus estudios primarios agregados al bloque de evidencia correspondiente en caso de requerirse. Las revisiones restantes se evaluaron por calidad y fecha de publicación y se usaron para responder las preguntas correspondientes. Si no se encontraron revisiones sistemáticas relevantes o todas fueron de calidad inaceptable, se procedió a buscar, seleccionar y armar un bloque de evidencia compuesto por estudios primarios.

## 2.7 Evaluación de la calidad de la evidencia

De acuerdo a lo estipulado por la metodología GRADE, la evaluación de la calidad de la evidencia comprende cinco dominios: diseño del bloque, riesgo de sesgos, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones (sesgo de publicación, magnitud del efecto, gradiente dosis respuesta y resultados ante el posible efecto de la confusión) (4).

### 2.7.1 Riesgo de sesgos

Para la evaluación de riesgo de sesgos del bloque de evidencia se usó la calificación de riesgo de sesgos reportada por la revisión sistemática incluida; en caso de no estar presente se descartaron los estudios primarios para realizar la evaluación de acuerdo a su diseño epidemiológico. Los ensayos clínicos aleatorizados fueron evaluados usando los criterios propuestos por la Colaboración Cochrane (5), mientras que los estudios observacionales fueron evaluados con las listas de chequeo diseñadas por SIGN según el diseño correspondiente, debido a que para el momento del desarrollo de la guía no existían instrumentos oficiales de GRADE para tal propósito (21).

### 2.7.2 Demás dominios de calidad de la evidencia

Los otros dominios para la evaluación de la calidad de la evidencia fueron evaluados de acuerdo a los lineamientos de la metodología GRADE por dos evaluadores en conjunto, justificando siempre las razones por las cuales se califica positiva o negativamente la calidad (4,6–10).

### 2.7.3 Calidad global de la evidencia

De acuerdo a los dominios anteriores, la calidad de la evidencia puede tomar una de cuatro calificaciones posibles: alta, moderada, baja y muy baja. Se dio una calificación por desenlace dentro de cada comparación de tecnologías (pareja intervención-comparador), y posteriormente se determinó la calidad global de la evidencia para cada pregunta asignándole la calificación más baja obtenida entre los desenlaces considerados críticos (12). Toda evidencia proveniente de opinión de expertos se consideró automáticamente como muy baja.

## 2.8 Extracción y síntesis

Los datos de los estudios fueron extraídos por un metodólogo supervisado por el líder de la guía y registrados en una base de datos diseñada específicamente para tal fin. Los resultados de los estudios para cada comparación y cada desenlace fueron ingresados en el software GDT<sup>1</sup> para la elaboración de los perfiles de evidencia GRADE.

## 2.9 Formulación de las recomendaciones

La formulación de las recomendaciones fue basada en cinco criterios, de acuerdo a la metodología GRADE:

<sup>1</sup> Herramienta oficial para elaboración de tablas GRADE, disponible en <http://www.guidelinedevelopment.org>

- Calidad de la evidencia
- Preferencias de las pacientes
- Balance clínico de beneficio/daño de las intervenciones
- Consideraciones de implementación
- Uso de recursos

El primer criterio se derivó de la evaluación hecha por el equipo metodológico descrita en el apartado anterior. Las preferencias de las pacientes se tomaron de la investigación cualitativa realizada en una muestra de mujeres potenciales beneficiarias de las recomendaciones (ver detalles en el Anexo 8), complementado con la percepción de los expertos sobre las preferencias de las pacientes. El balance clínico se discutió en el panel de expertos a partir de la evidencia presentada y consideraciones adicionales planteadas por los expertos, pacientes y otros actores del sistema. Las consideraciones de implementación de las intervenciones se identificaron a través de una encuesta a los expertos clínicos y otros actores del sistema invitados al panel, que incluyó expertos en Salud Pública. El uso de recursos para la pregunta de tamización se basó en los resultados de la evaluación económica (Anexo 10), y para las demás preguntas la información fue tomada del componente económico de la encuesta a los expertos.

Al panel de expertos asistieron los representantes de las siguientes asociaciones o sus delegados: Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología ASBOG, Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG, Sociedad Colombiana de Patología Cervical y Colposcopia, Asociación Colombiana de Citología ASOCOLCIT y Asociación Colombiana de Patología. Asimismo, asistieron pacientes de la Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología ESE (ASUFINC) y de la Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento Oncológico).

Siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo GRADE para reuniones de panel, los acuerdos sobre las recomendaciones preliminares se buscaron mediante acuerdo unánime previo debate de las diferentes perspectivas enfrentadas. En caso de no lograrse un acuerdo se sometería la decisión a una votación simple, donde cada opción sería evaluada usando una escala Likert de cinco unidades siendo 5 muy de acuerdo y 1 muy en desacuerdo para la afirmación “los beneficios clínicos de la intervención superan los efectos indeseables de la misma”. La comparación estadística de los puntajes promedio usando la prueba de Kruskal-Wallis determinaría la opción favorecida por el panel. Si tras tres rondas de votación no se obtiene una diferencia estadísticamente significativa, se declara que no se llegó a un acuerdo y las opciones enfrentadas se consideran equivalentes.

Con la información de los cinco criterios, el grupo desarrollador sintetizó las tablas de la evidencia a la recomendación y generó las recomendaciones definitivas para cada pregunta. La dirección y fuerza de las recomendaciones finales se estableció a partir de los lineamientos de la metodología GRADE y se justificó en todos los casos (15,16).

## Referencias

1. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz AM, Mieth K, Muñoz Ó, Guerrero R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano [Internet]. 2nd ed. Bogotá; 2014 [cited 2014 Dec 2]. Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica\\_Web.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica_Web.pdf)
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl E a, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Nov 1];64(4):383–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195583>

3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Jul 26];64(4):395–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194891>
4. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Jul 26];64(4):401–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2012 Nov 1];64(4):407–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1277–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1283–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614>
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1294–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546>
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Nov 1];64(12):1303–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>
10. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl E a, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 Jul 26];64(12):1311–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802902>
11. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. Grade guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 Aug 3 [cited 2012 Nov 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863410>
12. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 11-making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2012 Nov 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542023>
13. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 May 18 [cited 2012 Nov 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609141>
14. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa T a, et al. GRADE guidelines 13. Preparing Summary of Findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Oct 29 [cited 2012 Nov 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116689>
15. 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. *J Clin Epidemiol* [Internet]. Elsevier; 2013 Jul 7 [cited 2014 Nov 8];66(7):719–25. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435612001382/fulltext>
16. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Nov 9];66(7):726–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570745>
17. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* [Internet]. 2010 Dec 14 [cited 2015 Jan 3];182(18):E839–42. Available from: <http://www.cmaj.ca/content/182/18/E839.short>
18. Eikermann M, Holzmann N, Siering U, Rütger A. Tools for assessing the content of guidelines are needed to enable their effective use - a systematic comparison. *BMC Res Notes* [Internet]. 2014 Nov 26 [cited 2014 Dec 2];7(1):853. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427972>
19. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Jul 16];7:10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1810543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters [Internet]. SIGN 50: A guideline developer's handbook. 2014 [cited 2014 Dec 2]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. SIGN 50: A guideline developer's handbook. 2014 [cited 2014 Dec 2]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

### 3 Preguntas, evidencia y recomendaciones

#### 3.1 Tratamiento quirúrgico

1. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más indicado para el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA1- IA2?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA1- IA2	Conización LLETZ	Márgenes positivos
	Conización con bisturí frío	Periodo libre de enfermedad
	Traquelectomía	Recaída local o loco-regional
	Histerectomía radical modificada	Recaída a distancia
	Histerectomía radical	Supervivencia
	Histerectomía total ampliada	Calidad de vida Eventos adversos

2. ¿Cuál debe ser el manejo quirúrgico más indicado para evaluar el compromiso linfático retroperitoneal en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA1?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA 1	No hacer muestreo linfático	Porcentaje de pacientes con ganglios positivos
	Biopsia linfática pélvica	Periodo libre de enfermedad
	Linfadenectomía pélvica	Recaída local o loco-regional
	Biopsia linfática pélvica más biopsia linfática para aórtica	Recaída a distancia
	Linfadenectomía pélvica más biopsia linfática para aórtica	Supervivencia
	Linfadenectomía pélvica más para aórtica	Calidad de vida Eventos adversos

3. ¿Cuál debe ser el manejo quirúrgico más indicado para evaluar el compromiso linfático retroperitoneal en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA2?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA 2	No hacer linfadenectomía	Porcentaje de pacientes con ganglios positivos
	Linfadenectomía pélvica	Periodo libre de enfermedad
	Linfadenectomía pélvica más biopsia para aórtica	Recaída local o loco-regional
	Linfadenectomía pélvica más para-aórtica	Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

4. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más indicado para el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB1?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IB 1	Histerectomía radical	Márgenes positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Histerectomía radical modificada	
	Histerectomía ampliada	

5. ¿Cuál debe ser el manejo quirúrgico más indicado para evaluar el compromiso linfático retroperitoneal en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB 1?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de estadio IB 1	Linfadenectomía pélvica	Porcentaje de pacientes con ganglios positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Linfadenectomía pélvica más biopsia para aórtica	
	Linfadenectomía pélvica más para-aórtica cuello uterino	

6. ¿Cuál es el tratamiento indicado en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IIA candidatas a cirugía?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IIA1	Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica	Porcentaje de pacientes con ganglios positivo Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica más biopsia para aórtica	
	Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica y para aórtica	

7. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más indicado (histerectomía, metastasectomía, exenteración) en pacientes con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino para el manejo sin intención curativa?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino	Histerectomía simple	Periodo libre de enfermedad Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Histerectomía radical modificada	
	Histerectomía radical	
	Exenteración pélvica	
	Resección de metástasis	

### **3.1.1 Introducción**

A pesar de los importantes cambios tanto en la prevención primaria de la enfermedad con la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano, como en la introducción de pruebas de tamización; la incidencia del cáncer infiltrante en nuestro medio sigue siendo alta y debe ser un reto el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Con el ánimo de no repetir la clasificación por estadios clínicos, el cáncer de cuello uterino podría también clasificarse en tres grandes grupos de presentación:

1. Enfermedad infiltrante inicial (Estadios IA, IB1 y II A1)
2. Enfermedad localmente avanzada (IB2, IIA2 a IV A)
3. Enfermedad sistémica o metastásica (Estadio IV B)

Este capítulo se enfoca en el tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello uterino, el cual se encuentra limitado a los dos primeros grupos descritos y a algunas pacientes seleccionadas con enfermedad recurrente. Por tratarse de una enfermedad con alta incidencia en mujeres jóvenes, en una gran proporción con deseo de fertilidad, el tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello uterino ha presentado nuevos retos al especialista.

#### **3.1.1.1 Lesiones microinfiltrantes**

No existe ninguna duda que debido al bajo riesgo de compromiso ganglionar en las lesiones IA1 (sin invasión linfovascular) el tratamiento puede ser una conización en mujeres con deseo de fertilidad o bien una histerectomía abdominal en casos de haber completado la fertilidad. La presencia de invasión linfovascular o las lesiones más avanzadas (estados IA2), obligan a otros tipos de consideraciones ya que la probabilidad de compromiso ganglionar aumenta. Debe considerarse el tratamiento estándar la histerectomía radical modificada con linfadenectomía pélvica. Sin embargo, en casos especiales en que la paciente desee la preservación de la fertilidad, la traquelectomía radical emerge como una posibilidad segura con los mismos resultados oncológicos.

En un futuro debemos esperar los resultados de las llamadas cirugías menos radicales (“Less Radical Surgery”), donde se combinan la linfadenectomía pélvica con conización o traquelectomía simple, teniendo en cuenta la muy baja probabilidad de compromiso parametrial en este tipo de pacientes

#### **3.1.1.2 Lesiones infiltrantes**

El tratamiento quirúrgico estándar es la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y muestreo ganglionar para-aórtico inframesentérico. Las consideraciones que definen cirugía preservadora de la fertilidad deben ser el tamaño del tumor menor a 2 centímetros y la ausencia de factores de riesgo como la invasión linfovascular. Para el uso de técnicas quirúrgicas menos radicales también debemos esperar resultados de los estudios en curso.

### 3.1.1.3 Enfermedad recurrente

En algunas pacientes seleccionadas con recurrencia de la enfermedad (recurrencias centrales, menores de 3cm, sin evidencia de enfermedad a distancia) las cirugías de rescate pueden producir el control de la enfermedad en aproximadamente el 50% de los casos. El reto en estas pacientes es la adecuada elección de las mismas, además de la experticia de cada grupo quirúrgico en una cirugía prolongada, con una alta morbilidad, pero con una tasa de éxito importante en centros experimentados.

Por último, se debe tener en cuenta la tendencia mundial hacia el uso de la cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello uterino, en todas las indicaciones anotadas anteriormente. Estas vías de acceso no interfieren con el resultado oncológico (supervivencia global), han impactado de manera positiva en resultados quirúrgicos (complicaciones, tiempo de hospitalización, dolor, complicaciones) y en resultados de calidad de vida (estética).

Queda por último, esperar consolidar evidencia respecto a otras técnicas propuestas en los últimos años como las cirugías menos radicales para tumores microscópicos (conización más linfadenectomía; “less radical surgery”) y probablemente la estandarización de técnicas de ganglio centinela con acceso laparoscópico o robótico, evitando en las pacientes cirugías muy extensas con el mismo resultado oncológico.

### 3.1.2 Resumen de la evidencia: estadios IA2 a IIA

Con el objeto de determinar la mejor opción de tratamiento en esta población se generó una o más preguntas, una por estadio clínico. Sin embargo, los artículos seleccionados incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer cervical temprano, algunos de ellos incluyeron pacientes con estadios IA1-IB1 y otros, incluyeron también pacientes con estadios IIA. Ninguno de ellos realizó análisis por subgrupos, por lo cual se decidió sintetizar la evidencia para todos los estadios y se aclara el tipo de estadio incluido en cada uno de los estudios.

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica que abarcaran este tema, sin embargo, no se identificaron guías que hubieran sido desarrolladas mediante la metodología GRADE. En paralelo a la revisión de guías se realizó una búsqueda sistemática de la literatura. La estrategia de búsqueda utilizada para la ubicación tanto de revisiones sistemáticas como de estudios primarios se encuentra en el Anexo 4. La búsqueda de estudios primarios se realizó a partir de la fecha de cierre de búsqueda de la revisión sistemática más reciente. El proceso de selección de la evidencia para la construcción de este capítulo se ilustra en el Anexo 5.

Las revisiones sistemáticas encontradas se calificaron con la herramienta AMSTAR, y la calidad de la evidencia de los bloques de evidencia conformados con los criterios de la metodología GRADE. Las evaluaciones en mención se encuentran disponibles en los Anexos 6 y 7. Las características de todos los estudios incluidos para esta pregunta y el resumen de los hallazgos se muestran en las Tablas 3.1.1. y 3.1.2 respectivamente.

**Tabla 3-1. Características de los estudios incluidos para histerectomía**

Autor y año	Diseño	Población				Intervención	Comparación	Desenlaces
		n	Edad	Diagnóstico	Seguimiento			
Xu Li et al, 2011 (2), China	Meta-análisis (Estudios de casos y controles)	248 vs 339	22 a 45 años	Estadio IA1- IIA	3 a 249 meses	Traquelectomía radical	Histerectomía radical	Supervivencia total a 5 años. Supervivencia libre de progresión de la enfermedad a 5 años. Tasa de recurrencia. Complicaciones intraoperatorias. Complicaciones postoperatorias.
Salete M, 1997 (4), Brasil	Descriptivo	163	21 a 76 años	Estadio IA1	235 meses	Biopsia por cono y posteriormente histerectomía extrafascial total o histerectomía radical más linfadenectomía pélvica.	No hubo grupo de comparación	Tasa de mortalidad. Diagnóstico histológico por cono. Correlación márgenes del cono y neoplasia residual por histerectomía.
Itsukaichi M, 2003 (5), Japón	Descriptivo	7	21 y 49 años	Estadio IA1	7.6 años	Conización por láser y vaporización	No hubo grupo de comparación	Márgenes comprometidos. Tasa de recurrencia.
Carter J, 2010 (3), Estados Unidos	Descriptivo	71	18 y 45 años	Estadio IA1 con invasión del espacio linfovascular y IA2 - IB2	2 años	Traquelectomía radical	Histerectomía radical	Calidad de vida Estado de ánimo Grado de angustia Función sexual
Kim W et al, 2010 (6), Korea	Descriptivo	108	23 y 76 años	Estadio IA1	124 meses	Conización con bisturí frío con electrocauterización	Conización con bisturí frío y luego histerectomía	Márgenes comprometidos. Tasa de recurrencia.

**Tabla 3-2. Resumen de resultados para histerectomía**

Estudio	Intervención	Seguimiento	N	Resultados
<b>Márgenes positivos</b>				
Salete M, 1997 (4)	Biopsia por cono y posteriormente histerectomía extrafascial total o histerectomía radical más linfadenectomía pélvica.	235 meses	163	Márgenes quirúrgicos comprometidos en el cono: 46.6%, libres 45.5%. Neoplasia residual en espécimen de histerectomía: Cono comprometido: 45/76 pacientes. Cono libre: 6/74 pacientes.
Itsukaichi M, 2003 (5)	Conización por láser y vaporización	7.6 años	7	Resultados biopsia preconización: 2 pacientes con carcinoma microinvasivo y 5 con carcinoma in situ. Las 7 pacientes tuvieron márgenes positivos en el cono con diagnóstico histopatológico de carcinoma in situ.
Kim W et al, 2010 (6)	Conización con bisturí frío con electrocauterización o Conización con bisturí frío y luego histerectomía.	124 meses	108	Pacientes con conización seguido de histerectomía: Márgenes de resección positivos luego de la conización= 27 pacientes (67.5%). Márgenes de resección negativo luego de la conización= 13 pacientes (32.5%). Lesión residual en espécimen de histerectomía= Sólo se encontró en 14/27 que tuvieron márgenes positivos. Pacientes con sólo conización: Márgenes positivos: 28/68 Márgenes negativos: 40/68
<b>Recaída</b>				
Xu Li et al, 2011 (2)	Traquelectomía radical vs histerectomía radical	249 meses	437	<b>OR 1.38 IC 95% (0.58 - 3.28)</b>
Itsukaichi M, 2003 (5)	Conización por láser y vaporización	7.6 años	7	No se reportaron recurrencias en ninguna pacientes durante el tiempo de seguimiento.
Kim W et al, 2010 (6)	Conización con bisturí frío con electrocauterización o Conización con bisturí frío y luego histerectomía.	124 meses	108	Siete de 68 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con conización con bisturí frío solamente.
<b>Supervivencia</b>				
Xu Li et al, 2011 (2)	Traquelectomía radical vs histerectomía radical	249 meses	437	Supervivencia a 5 años libre de progresión de la enfermedad: OR 0.99 IC 95% (0.95-1.02). Supervivencia total a 5 años: OR 0.86 IC 95% (0.3- 2.43).
<b>Calidad de vida</b>				
Carter J, 2010 (3)	Traquelectomía radical vs histerectomía radical	2 años	71	Sólo se completó el seguimiento de 52 pacientes. Para los desenlaces de estado de ánimo, angustia, calidad de vida y función sexual, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de tratamiento y se observó mejoría

Estudio	Intervención	Seguimiento	N	Resultados
				en los puntajes de ambos grupos durante el seguimiento.
<b>Eventos adversos</b>				
Xu Li et al, 2011 (2)	Traquelectomía radical vs histerectomía radical	249 meses	437	Mortalidad postoperatoria: OR 1.14 IC 95% (0.42- 3.11). Complicaciones intraoperatorias (lesión vesical, ureteral, intestinal o vascular): OR 1.66 IC 95% (0.11- 25.28). Complicaciones postoperatorias (sangrado, hematoma en el sitio del puerto, fistula uretero-vaginal y vesico-vaginal, hidroureteronefrosis, neuralgia, estenosis cervical, absceso): OR 0.52 IC 95% (0.11- 2.48).

### 3.1.3 Resumen de resultados: histerectomía

#### 3.1.3.1 Comparación 1: traquelectomía radical versus histerectomía radical

La búsqueda sistemática de evidencia arrojó dos revisiones sistemáticas publicadas en el año 2011 (1, 2). Ambas revisiones comparten las mismas intervenciones, poblaciones y desenlaces, por lo cual se decidió incluir la revisión de Xu y colaboradores, la cual obtuvo el puntaje más alto con la herramienta AMSTAR (2) (Anexo 6). Esta revisión analizó la comparación de traquelectomía radical versus histerectomía radical y realizó un meta-análisis para los desenlaces de supervivencia libre de enfermedad a 5 años, supervivencia total a 5 años, tasa de recurrencia, mortalidad posoperatoria, complicaciones intraoperatorias y postoperatorias. La población incluida fueron pacientes con cáncer cervical temprano en estadios I-IIA. Se excluyeron aquellos estudios donde las pacientes tuvieran metástasis a distancia, malignidad en otros órganos, desórdenes cardiovasculares o respiratorios serios y falla renal o hepática. También se excluyeron estudios que hubieran recibido quimioterapia preoperatoria o postoperatoria. Los estudios incluidos son estudios de casos y controles publicados entre 2006 y 2008, aunque los autores describen los estudios seleccionados como ensayos clínicos, sin embargo al realizar la evaluación de riesgo de sesgos de los estudios con los textos completos, se determinó que se trataban de estudios de casos y controles. Las características de la población incluida fueron:

- Edad: Grupo traquelectomía radical rango 20- 45 años. Grupo histerectomía radical rango 22- 45 años.
- Clasificación FIGO: Un estudio sólo incluyó pacientes con estadio IB1, otro estudio incluyó pacientes con estadio IA-IB y el tercer estudio incluyó pacientes con estadio I-IIA.
- Pacientes con adenocarcinoma/adenocarcinoma: en el grupo de traquelectomía radical se incluyeron 95 pacientes, en el grupo de histerectomía radical se incluyeron 135 pacientes.
- El tiempo de seguimiento menor fue de 58 meses en un estudio y el mayor de 249 meses.

El meta-análisis incluyó en total 3 estudios. Los resultados descritos en la revisión sistemática por desenlaces son los siguientes:

- **Recurrencia de la enfermedad:** Se encontró un OR 1.38 con un intervalo de confianza de 95% de 0.58- 3.28, con un tiempo de seguimiento de 249 meses en total.
- **Supervivencia:** Se encontró para la supervivencia a 5 años libre de progresión de la enfermedad un OR 0.99 con un intervalo de confianza del 95% 0.95- 1.02 y para supervivencia total a 5 años, se encontró un OR de 0.86 con un intervalo de confianza

del 95% 0.3- 2.43.

- **Complicaciones intraoperatorias y postoperatorias:** Se encontró para el desenlace de mortalidad postoperatoria un OR 1.14 con un intervalo de confianza de 95% 0.42-3.11. Para el desenlace de complicaciones intraoperatorias (lesión vesical, ureteral, intestinal o vascular) y postoperatorias (sangrado, hematoma en el sitio del puerto, fistula uretero-vaginal y vesico-vaginal, hidroureteronefrosis, neuralgia, estenosis cervical, absceso), se combinaron dos estudios encontrando un OR de 1.66 con un intervalo de confianza de 95% 0.11- 25.28 y 0.52 (IC 95% 0.11- 2.48) respectivamente.

La búsqueda de la literatura encontró además para esta comparación, un estudio descriptivo. Este estudio (3) evaluó la calidad de vida de las pacientes con diagnóstico de cáncer cervical temprano (estadio 1A1 con invasión del espacio linfovascular y IA2 - IB2), entre 18 y 45 años, quienes fueron llevadas a traquelectomía radical o histerectomía radical. Se excluyeron del estudio las pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia luego del tratamiento quirúrgico. El tiempo de seguimiento total fue de 2 años. Se hizo una evaluación preoperatoria y postoperatoria de su estado de función sexual, estado de ánimo, grado de angustia, calidad de vida y fertilidad. Para su evaluación se emplearon los siguientes cuestionarios: *The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT- Cx)*, escala diseñada para medir calidad de vida, *Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)*, *Impact of Event Scale (IES)*, la cual evaluó pensamientos intrusivos o de evitación y pensamientos sobre el tratamiento y el cáncer, *Female Sexual Function Index (FSFI)*, para evaluar funcionamiento sexual y *Background/Medical Information Form*, para obtener información demográfica de las pacientes, historia clínica, fertilidad, concepción y embarazo.

En la evaluación preoperatoria, encontraron que las pacientes seleccionadas para histerectomía radical se mostraron más preocupadas por la recurrencia del cáncer que las pacientes seleccionadas para traquelectomía radical ( $p=0.008$ ). Además, las mujeres que brindaron consentimiento para la realización de traquelectomía radical, refirieron basar su decisión principalmente por el deseo de conservar su fertilidad. Ambos grupos demostraron puntajes sugestivos de depresión y angustia preoperatoriamente. El puntaje del *Sexual Function Index (FSFI)*, estuvo por debajo del punto de corte promedio en ambos grupos, sugiriendo disfunción sexual, sin embargo, durante el seguimiento postoperatorio, este puntaje mostró un aumento progresivo. Todas las pacientes ( $n=52$ ) completaron por lo menos 2 evaluaciones en el tiempo de seguimiento y aunque en los dos grupos se presentaron tasas de deserción diferentes, no hubo evidencia de diferencias preoperatorias en los puntajes CES-D, IES, FACT- Cx y FSFI. Para los desenlaces de estado de ánimo, angustia, calidad de vida y función sexual, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de tratamiento y se observó mejoría en los puntajes de ambos grupos durante el seguimiento. A continuación se describen los resultados obtenidos para cada uno de los desenlaces:

- **Afecto:** Preoperatoriamente la escala CES-D mostró algún grado de depresión en ambos grupos. Postoperatoriamente, el promedio de los puntajes permaneció en el rango subclínico, pero se observó un leve incremento a los 6 meses de seguimiento en el grupo de pacientes llevadas a traquelectomía radical.
- **Angustia:** Ambos grupos mostraron niveles clínicos persistentes de angustia sobre el cáncer y su tratamiento. La intensidad del grado de angustia durante el seguimiento, cayó a rango de leve a los 12 meses y más, a los 24 meses.
- **Calidad de vida:** Los puntajes preoperatorios fueron más bajos que los puntajes postoperatorios, sugiriendo mejoría en la calidad de vida durante el seguimiento para ambos grupos.

- **Función sexual:** El grupo de histerectomía radical mostró un puntaje promedio más alto en la escala FSFI a los 12 meses de seguimiento en la subescala de orgasmo, sugiriendo un mejor funcionamiento para este dominio que el grupo de la traquelectomía radical, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los autores concluyen que en conjunto, los resultados sugieren que ambos grupos tuvieron mejoría en su estado de ánimo, angustia, funcionamiento sexual y calidad de vida, además de las preocupaciones específicas por el cáncer cervical, durante el primer año postoperatorio, luego del cual, la tasa de mejora disminuyó y se estabilizó entre el primero y segundo año postoperatorio. Aunque algunos de los resultados obtenidos parecen sugerir que el funcionamiento puede disminuir después del primer año, proponen que esto puede deberse a las fluctuaciones normales del día a día, más que a causas oncológicas.

### 3.1.3.2 Otras intervenciones

No se encontró evidencia directa para las demás comparaciones planteadas en la guía. Se muestran los resultados de los estudios descriptivos para las intervenciones restantes.

#### 3.1.3.2.1 Conización

Un estudio se llevó a cabo en 163 mujeres con diagnóstico de carcinoma microinvasivo de cérvix, a quienes se les realizó biopsia por cono para diagnóstico y posteriormente fueron llevadas a histerectomía (143/163 se les realizó histerectomía extrafascial total y 20/163 histerectomía radical más linfadenectomía pélvica por la técnica de Wertheim- Meigs), con el fin de evaluar los factores histológicos relacionados a neoplasia residual en el cérvix luego de la conización en pacientes con carcinoma microinvasivo (4). Este estudio reclutó pacientes entre 1967 y 1994, se excluyeron los casos de adenocarcinoma y adenoescamoso. La edad fue entre 21 y 76 años. Se estableció como diagnóstico de microinvasivo la clasificación FIGO de 1994 así: IA1, invasión estromal no mayor a 3mm de profundidad y 7mm de amplitud; y IA2, invasión estromal entre 3 a 5 mm de profundidad y no mayor a 7 mm de amplitud. Se hizo un seguimiento entre un mes y 235 meses, con una pérdida durante el seguimiento del 12.9%. Los resultados reportaron diagnóstico histopatológico en la biopsia por cono: FIGO IA1 (n= 76 (46.6%)), IA2 (n= 61 (37.5%)), NIC 3/CSI, NIC 2, cervicitis/condilomas (n= 26 (15.9%)). Las márgenes fueron positivas en el cono en el 46.6% de los casos y libres en 45.5%. Posteriormente en las piezas quirúrgicas de las histerectomía se encontró neoplasia residual invasiva o intraepitelial en el 32.5%. Seis de 74 pacientes que tuvieron márgenes libres en el cono, presentaron neoplasia residual en el espécimen de la histerectomía y 45 de 76 pacientes que tuvieron cono comprometido, presentaron neoplasia residual posteriormente. La tasa de mortalidad reportada fue de 2.2% (n=3).

Otro estudio evaluó el resultado de pacientes con carcinoma de células escamosas estadio IA1 quienes fueron tratadas con conización por láser y vaporización con márgenes comprometidas (5). Entre 1984 y 2001, 7 pacientes con estadio IA1, edad entre 21 y 49 años, fueron tratadas con conización con láser y vaporización seguida de observación estrecha. Todas las conizaciones fueron realizadas con técnica láser KTP bajo anestesia lumbar, poder del láser 10- 15 W. El tiempo de seguimiento inicial fue de 5 años, el primer año trimestral y luego semestral. Luego de 5 años se hizo un seguimiento anual para un total del 7.6 años. La biopsia preconización, reportó carcinoma microinvasivo en dos pacientes y carcinoma in situ en 5 pacientes. Posteriormente fueron llevadas a conización por láser y vaporización, encontrando márgenes positivos en las 7

pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma in situ. No se encontró recurrencia de la enfermedad en ninguna de las pacientes durante el seguimiento.

Un tercer estudio evaluó la eficacia de la conización con bisturí frío con electrocauterización y la factibilidad de manejo conservativo en pacientes con estadio IA1 de acuerdo al estado de los márgenes luego de la conización (6). Entre 1999 y 2008 se diagnosticaron 108 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IA1 luego de la conización. La edad fue entre 23- 76 años. Se evaluaron los hallazgos histopatológicos de pacientes tratadas con conización sola o conización y luego histerectomía. El tiempo de seguimiento de las pacientes fue de 13 a 124 meses. No reportaron pérdidas durante el seguimiento. Cuarenta pacientes con diagnóstico de carcinoma cervical estadio IA1, fueron llevadas a conización con bisturí frío y posteriormente histerectomía, encontrando márgenes de resección positivos luego de la conización en 27 pacientes (67.5%) y márgenes de resección negativos en 13 pacientes (32.5%). Posteriormente en el espécimen de histerectomía se encontró neoplasia residual solamente en 14 pacientes que habían presentado márgenes positivos en el cono. No se encontró neoplasia residual en el grupo de pacientes con márgenes negativas. Por otro lado, 68 pacientes fueron llevadas a conización con bisturí frío solamente, encontrando márgenes positivas en 28 pacientes y márgenes negativas en 40 pacientes. En este último grupo, se encontró recurrencia de la enfermedad en 7 de las 68 pacientes durante el seguimiento.

### **3.1.3.2.2 Histerectomía radical modificada**

Ninguno de los estudios de la evidencia seleccionada cubre esta intervención.

### **3.1.3.2.3 Histerectomía total ampliada**

Ninguno de los estudios de la evidencia seleccionada cubre esta intervención.

### **3.1.3.3 Calidad de la evidencia: histerectomía**

La evaluación de la calidad reportada fue de acuerdo a su riesgo de sesgos (falta o sobre-pareo en estudios de casos y controles, diferencias en la medición de la exposición o sesgo de memoria, falta de métodos apropiados para la medición de todos los factores pronósticos conocidos, falta de pareo de factores pronósticos y/o falta de ajuste en el análisis estadístico y seguimiento incompleto de los sujetos). Al aplicar la herramienta AMSTAR a la publicación, se encuentra que los autores no aclaran si se realizó un diseño “a priori” publicado previo a la realización de la revisión sistemática, no utilizaron el estado de la publicación como criterio de inclusión, no incluyeron una lista de estudios excluidos, no emplearon apropiadamente la calidad de los estudios incluidos en la formulación de las recomendaciones y no se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación, se concluye la calidad de la revisión como deficiente (Anexo 6). Los estudios primarios que conformaron la revisión fueron extraídos y descargados para conformar el bloque de evidencia. En cuanto a los resultados de la evaluación con GRADE, la evidencia se considera de muy baja calidad para todos los desenlaces evaluados debido al diseño del bloque, riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión importantes (Anexo 7, Tabla A7.1).

### 3.1.4 Resumen de los resultados: linfadenectomía

Se seleccionaron seis estudios observacionales, cinco de ellos descriptivos que incluyen pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios IA1 a IIA1 (7-11), y un estudio analítico que incluye pacientes en estadio IB 2, IIA 2 y IIB (6). La muestra en los seis estudios oscila entre 30 y 507 pacientes. Tres de los estudios descriptivos incluyen población en estadio IA1 (7-9), y ésta no supera el 8% del total de pacientes participantes (entre 5 y 38 pacientes). El número de pacientes en estadio IA2 está entre 3 y 42, en estadio IB1 entre 15 y 265 pacientes y en estadio IIA entre 4 y 91 pacientes. Las principales características de los estudios se muestran en la Tabla 3.1.3.

De los estudios que incluyen pacientes tanto en estadios IA1, IA2 y IB1, se tienen dos estudios prospectivos multicéntricos (7,8), con una muestra de población entre 139 y 507 pacientes, que tienen como objetivo describir la precisión diagnóstica del ganglio centinela para detectar metástasis ganglionar y definir la realización o no de linfadenectomía para aórtica. Los dos estudios están a favor de hacer la valoración del ganglio centinela para detectar metástasis, siempre y cuando se realice por personal entrenado y en pacientes indicados. Los desenlaces de estos estudios incluyen la medición de algunas características operativas de las pruebas diagnósticas (biopsia de ganglio centinela (7) o técnicas de marcación ganglionar (8)), indicando altos porcentajes de sensibilidad y valor predictivo negativo (>88%) para la detección de metástasis ganglionar, sobre todo cuando los ganglios centinelas se identifican a nivel bilateral a través de biopsia (7), lo cual indica que los resultados negativos de los nódulos centinela bilaterales constituyen un factor predictor de la ausencia de metástasis linfática. Desafortunadamente ningún estudio realiza análisis por subgrupos, lo cual dificulta definir la utilidad de estas intervenciones en pacientes en estadios tempranos.

El tercer estudio que involucra pacientes en estadios IA1, IA2 y IB1 incluye 127 pacientes con una edad promedio de 45,5 años a quienes se les hizo histerectomía radical abdominal (62 pacientes) o histerectomía radical laparoscópica (65 pacientes) con linfadenectomía pélvica en todas las pacientes (9). La decisión de hacer linfadenectomía para aórtica dependió de la positividad de los ganglios linfáticos pélvicos según los resultados de la biopsia por congelación, los cuales fueron positivos en 15 pacientes (7 en histerectomía abdominal y 8 en histerectomía laparoscópica), pero no especifican el estadio al que pertenece cada paciente. La mediana del seguimiento posoperatorio fue de 71,5 meses para el grupo de histerectomía abdominal y 52,5 meses para el grupo de histerectomía laparoscópica. La supervivencia libre de enfermedad fue del 100% en mujeres en estadio IA1 y de 92.4% en pacientes en estadio IA2 y IB1, sin diferencias significativas entre los grupos de pacientes según el tipo de histerectomía. Los desenlaces incluidos en el estudio se concentran en la comparación de los resultados peri y posoperatorios de los dos tipos de abordaje quirúrgico empleado para la histerectomía.

**Tabla 3-3. Características de los estudios incluidos para linfadenectomía**

Estudio	Diseño	N	Diagnóstico	Intervenciones	Desenlaces
Lecuru et al., 2011 Francia	Descriptivo prospectivo multicéntrico	139	Estadios IA1 : 3.6% (n=5) IA2: 8.6% (n=12) IB1: 87.1% (n=121)	Linfocintigrafía Biopsia de ganglio centinela Linfadenectomía pélvica laparoscópica Disección de nódulos linfáticos de otros sitios con al menos un GS	Detección metástasis con Biopsia ganglio centinela Sensibilidad: 92% (23/25 ganglios positivos) VPN: 98,2% (111/113)

Estudio	Diseño	N	Diagnóstico	Intervenciones	Desenlaces
Altgassen et al., 2008 Alemania	Descriptivo prospectivo multicéntrico	507	Todos los estadios IA1: 7.5% (n=38) IA2: 8.3% (n=42) IB1: 52.3% (n=265) IB2: 10.8% (n=55) IIA/IIB: 17.9% (n=91) IIIA/IVB: 3% (n=15) (Total IA1-IB1= 345)	Identificación de ganglio linfático centinela. Linfadenectomía pélvica	Detección metástasis con Biopsia ganglios centinela pélvicos: Sensibilidad: 88.6% Tumores ≤20mm con mejor Sensibilidad 94% Eventos adversos
Malzoni et al., 2009 Italia	Descriptivo retrospectivo	127	Estadios IA1 : 6,3% (n=8) IA2: 25,2% (n=32) IB1: 68,5% (n=87)	Histerectomía laparoscópica radical total (65) vs Histerectomía abdominal radical (62) Linfadenectomía pélvica en todos y para-aórtica si el Frozen section de linfáticos pélvicos positivos	Número de ganglios linfáticos pélvicos y aórticos resecados Recurrencia Supervivencia libre de enfermedad Complicaciones
Kara et al., 2008 Japón	Descriptivo prospectivo	32	IA2: 9,5% (n=3) IB1: 47% (n=15) IB2: 31% (n=10) IIA: 12,5% (n=4)	Linfocintigrafía Gamma probe Blue dye Identificación de ganglio linfático centinela. Histerectomía abdominal radical y resección de ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos en todos.	Comparación descriptiva de las pruebas diagnósticas
Lv et al., 2012 China	Descriptivo retrospectivo	392	Grupo sin biopsia IB1 : 71% (130) IIA1: 29% (53)  Grupo con biopsia IB1: 70,8% (148) IIA1: 29,2% (61)	Histerectomía radical abierta con Linfadenectomía pélvica bilateral. A 209 pacientes se les hizo biopsia por congelación de ganglios de íliaca común, llevados a linfadenectomía para-aórtica en caso de ser positiva A 183 pacientes no se les hizo biopsia por congelación, se llevaron a linfadenectomía si la inspección visual y palpación de ganglios para-aórticos positiva.	Especificidad y VPP: 100% del Frozen section para detectar metástasis en iliaca común VPN: 99,5%
Fujimoto A., 2012 Japón	Cohortes retrospectivo (póster)	91 vs 119	210 casos de cáncer de células escamosas estadios Ib2, Ila2 and Iib	Histerectomía abdominal radical con (91) y sin (119) Linfadenectomía para-aórtica	Factores pronósticos para recurrencia Supervivencia libre de enfermedad

El cuarto estudio descriptivo identificado incluye una serie de 32 pacientes, 3 de ellos en estadio IA2, 15 en estadio IB1, 10 en estadio IB2 y 4 en estadio IIA, cuyo objetivo fue determinar la factibilidad de la detección del ganglio centinela comparando varios métodos diagnósticos (linfocintigrafía, gamma probe y blue dye) (10). A todos los pacientes se les realizó histerectomía

abdominal radical con linfadenectomía pélvica y para aórtica. El estudio indica las ventajas de la técnica de gamma probe con el 100% de detección de metástasis. No hay otros desenlaces de importancia clínica relacionados con la estructura PICO de las preguntas de interés y la evidencia es insuficiente al no contar con otros grupos de comparación.

El quinto estudio descriptivo incluye 392 pacientes con histerectomía radical abierta y linfadenectomía pélvica bilateral (11). A un grupo de 209 pacientes les realizaron biopsia por congelación de ganglios linfáticos ilíacos comunes más inspección visual y palpación. Al otro grupo de 183 solo le realizaron inspección visual y palpación para determinar si se hacía o no linfadenectomía para aórtica. El 71% de los pacientes en los dos grupos correspondía a pacientes en estadio IB1 y el restante a estadio IIA1. Las tasas globales de metástasis en ganglios linfáticos pélvicos, ilíacos comunes y para aórticos fueron de 35.7, 10.2 y 3.3% respectivamente. Las tasas de metástasis linfática para aórtica detectadas en el grupo con biopsia fueron significativamente mayores (5.3 vs 1.1%), mientras que en el resto de ganglios linfáticos (pélvicos e ilíacos comunes) no hubo diferencias significativas. La tasa de complicaciones fue mayor (23.9 vs 13.1%) en el grupo con biopsia. No se presentaron análisis por subgrupos según el estadio del cáncer de cuello uterino. El estudio concluye que la biopsia por congelación intraoperatoria de ganglios linfáticos ilíacos comunes, puede ser usado para dar precisión a la linfadenectomía para aórtica y que el estatus de los nódulos linfáticos así no sean parte de la estadificación FIGO, es un determinante importante de pronóstico y tratamiento, especialmente para el plan con radioterapia, evitando toxicidad en aquellos sin compromiso linfático para aórtico.

El sexto es un póster de un estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo, que incluye 210 pacientes en estadios IB 2, IIA 2 y IIB con histerectomía abdominal radical (12). Compara un grupo de 91 pacientes a quienes les realizan linfadenectomía para aórtica y 119 a los que no les realizan este procedimiento. Tiene una mediana de seguimiento de 59.8 meses. El estudio evidencia una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad, siendo menor cuando no se realiza linfadenectomía para aórtica y hay metástasis ganglionar comparado con el grupo con linfadenectomía para aórtica ( $p=0.023$ ), e incluso comparando con el mismo grupo (sin linfadenectomía para aórtica) sin metástasis ( $p<0.001$ ). En el grupo con linfadenectomía para aórtica se encontró una supervivencia libre de enfermedad similar en aquellas pacientes con y sin metástasis ganglionar ( $p=0.61$ ). Con lo anterior los autores consideran que la metástasis ganglionar constituye un factor pronóstico en los casos sin linfadenectomía para aórtica, sugiriendo que la linfadenectomía para aórtica puede reducir la tasa de recurrencia en los casos donde hay compromiso ganglionar.

#### **3.1.4.1 Calidad de la evidencia de estudios primarios**

La calidad global de los estudios se consideró muy baja, debido a que todos los estudios relevantes fueron en su totalidad estudios observacionales. El único estudio comparativo fue evaluado con la herramienta para la calificación de riesgo de sesgo de SIGN, el cual se valoró como con alto riesgo de sesgo.

#### **3.1.5 Resumen de la evidencia: persistencia o recaída**

Se formuló una estrategia de búsqueda de la literatura con el propósito de obtener revisiones sistemáticas o metanálisis que evaluaran procedimientos de histerectomía simple, histerectomía radical modificada, histerectomía radical, exenteración pélvica y resección de metástasis. La

estrategia se presenta en el Anexo 4. El flujograma que representa los estudios encontrados se presenta en el Anexo 5. Dada la ausencia de revisiones sistemáticas o metanálisis, se realizó la misma estrategia de búsqueda para obtener estudios primarios.

### 3.1.5.1 Calidad de la evidencia

Fueron seleccionados ocho estudios primarios (13-20), de los cuales dos correspondieron a cohortes retrospectivas (15, 19) y los restantes a series de casos. Siete de dichos reportes evaluaron como intervención la exenteración pélvica (13-19) y sólo uno de ellos la histerectomía radical (20) como manejo quirúrgico para mujeres con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino. Debido a la naturaleza metodológica de dichos estudios y la inclusión de estas intervenciones como tratamiento no sólo de cáncer persistente o metastásico de cuello uterino, sino también de otras patologías oncológicas del aparato reproductivo femenino, los siete estudios aquí incluidos presentan la experiencia de distintas instituciones en las que se han llevado a cabo exenteraciones pélvicas o histerectomías radicales; por lo tanto las preguntas y objetivos abordados por estos estudios se centran en la descripción de la frecuencia de las intervenciones, las complicaciones tempranas o tardías (no todos los estudios la reportan de forma estandarizada), el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global. Ninguno de los estudios reportó otros desenlaces como calidad de vida. Además, los desenlaces aquí descritos no se presentaron de forma homogénea en los ocho estudios incluidos, ni la información disponible permite desagregar cada una de las pacientes para presentar en este capítulo los datos de forma estandarizada. Las características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 3.1.4.

Estos estudios fueron elaborados con tamaños de muestras entre 4 y 161 mujeres con cáncer persistente, recurrente o metastásico. Los estudios fueron realizados en Brasil, Corea, Japón, Reino Unido, México y Estados Unidos.

A continuación se describe y analiza la evidencia disponible para cada una de las intervenciones propuestas en el PICO. Debido al diseño de los estudios incluidos no se elaboraron tablas GRADE para esta pregunta.

**Tabla 3-4. Características de los estudios incluidos para exenteración pélvica**

Estudio	Procedencia	Intervención	Tipo de estudio	N (Cérvix)	Supervivencia (meses)	PLE (meses)	QoL	Mortalidad Perioperatoria	Complicación
Petruziello, 2014	Brasil	Exanteracion pelvica	Serie de casos	18	NR	NR	NR	14%	57.10%
Pathiraja, 2012	Reino Unido	Exanteracion pelvica	Serie de casos	12	93	4-301	NR	NR	48.50%
Jong Yoo, 2012	Corea	Exanteracion pelvica	Cohorte retrospectiva	61	NR	NR	NR	0	44%
Tanaka, 2010	Japón	Exanteracion pelvica	Serie de casos	4	7-116	5-116	NR	0	NR
Torres, 2010	Mexico	Exanteracion pelvica	Serie de casos	161	36-216	NR	NR	NR	45%
Park, 2007	Corea	Exanteracion pelvica	Serie de casos	33	24-31	4.5 - 19.5	NR	0	36.30%
Berek, 2005	Estados Unidos	Exanteracion pelvica	Cohorte retrospectiva	16	45.5	NR	NR	0	52.30%
Coleman, 1993	Estados Unidos	Histerectomia radical	Serie de casos	33	NR	NR	NR	NR	58%

### 3.1.5.2 Resumen de los resultados

#### 3.1.5.2.1 Comparación 1. Exenteración pélvica versus no realización de procedimientos

Cinco de los estudios fueron series de casos que describieron desenlaces como la supervivencia, periodo libre de enfermedad, mortalidad perioperatoria y complicaciones a corto y mediano plazo posterior a la intervención (13-14, 16-18, 20).

Petruziello y cols. (13) estudiaron en total 18 pacientes divididos en dos grupos de pacientes: un grupo con exenteración total y uno con exenteración parcial (que incluyó exenteración anterior y posterior). Los desenlaces fueron reportados de acuerdo a la clasificación de Clavien-Dindo (único estudio que los reportó en dicha escala). El análisis para pacientes con cáncer de cuello uterino no fue desagregado, por lo que se reportaron en conjunto con pacientes de otras patologías, de la siguiente manera: dieciocho padecieron de cáncer cervical y la prevalencia de estadio IIIB fue del 55%. En dichas pacientes el 53.3% fueron tratadas con radioterapia previa. La mortalidad total (incluyendo pacientes con otras patologías) fue de 14.3% y la tasa de infección del sitio fue del 25%. Los autores concluyeron que las infecciones postoperatorias fueron la complicación más frecuente (75%), pero no hicieron conclusiones contundentes acerca del procedimiento per se o cómo afecta la supervivencia o calidad de vida de las pacientes incluidas.

Pathiraja y cols (14) estudiaron 18 pacientes, de las cuales 12 tenían diagnóstico de cáncer de cuello uterino. Los autores concluyeron que la exenteración pélvica como medida paliativa conlleva una morbilidad considerable y en promedio llevó a una media de 11 meses de sobrevivida (incluyendo todos los pacientes).

La serie de casos de Tanaka (15) incluyó 12 pacientes con cáncer de cuello uterino. Dos de las pacientes tenía un adenocarcinoma estadio IVA y 10 pacientes tuvieron cáncer recurrente. Ocho de las pacientes fueron sometidas a exenteración pélvica anterior. Con una mediana de seguimiento de 22 meses, cinco pacientes sobrevivieron sin recurrencia (el rango de seguimiento fue entre 3 y 116 meses). La supervivencia global para las 12 pacientes fue de 42.2 % y el íleo postoperatorio fue la complicación más frecuente.

Torres (17) y cols incluyeron 161 pacientes sometidas a exenteraciones pélvicas por cáncer de cuello uterino. Sin embargo, sólo incluyeron pacientes que hubieran sobrevivido al procedimiento quirúrgico. El objetivo de esta serie de casos fue el de encontrar factores pronósticos para la supervivencia después de realizada la exenteración pélvica. Únicamente se encontró una asociación positiva entre las recurrencias centrales y la sobrevivida de las pacientes. Factores como radioterapia previa, edad, invasión a vejiga o recto o hidronefrosis, no fueron significativas en esta serie.

Park y cols (18) analizaron los reportes de 33 pacientes con cáncer de cuello uterino. El objetivo de los investigadores, al igual que el anterior estudio fue el de encontrar factores asociados al éxito de la exenteración pélvica. En esta serie se encontró una tasa de morbilidad que los investigadores consideraron alta (36.3%) y una tasa de supervivencia no significativa. El análisis multivariado mostró que el tamaño del tumor >4 cm fue un predictor para recurrencia, y que la presencia de márgenes y metástasis a ganglios linfáticos fueron factores negativos para la supervivencia de las pacientes.

Dos de los estudios (16, 19) fueron estudios de seguimiento de cohorte, sin que ello significara que fuesen estudios analíticos comparativos (es decir, sólo se analizó la cohorte en cuestión, sin hacer comparación con una cohorte de control).

Yoo y cols (16) reportaron resultados para 61 pacientes con cáncer de cuello uterino. La tasa de morbilidad total fue de 44%; 16% de los pacientes tuvieron complicaciones tempranas (30 días o menos después de la exenteración pélvica), y (36%) tuvieron complicaciones tardías. La supervivencia a cinco años y el periodo libre de enfermedad fue de 56% and 49%, respectivamente.

Berek y cols (19) analizaron de forma retrospectiva una cohorte de 75 pacientes, de las cuales 16 tuvieron diagnóstico de cáncer persistente de cuello uterino. La supervivencia para las pacientes con cáncer cervical y vaginal fue de 54% a cinco años. Y la supervivencia de cáncer uterino fue de 62% a cinco años. La complicación más frecuente fue la infección del sitio quirúrgico y la fístula intestinal.

#### **3.1.5.2.2 Comparación 2. Histerectomía radical versus no realización de procedimientos**

Sólo un estudio (20) reportó una serie de casos de 33 pacientes con cáncer de cuello uterino (en total reporte incluyó 50 pacientes). Una histerectomía radical clase II o III fue realizada en 78% de los pacientes. 13% tuvieron enfermedad metastásicas posterior a la intervención y tuvieron una mediana de sobrevida de 13 meses posterior a la cirugía. 42% de las pacientes tuvieron complicaciones postoperatorias severas y 28% desarrollaron fístulas vesicovaginales o rectovaginales. Los autores calcularon una supervivencia actuarial a cinco años de 72%, pero no fue posible hacer un cálculo específico para las pacientes con cáncer de cuello uterino, debido a la falta de datos para cada una de las pacientes.

#### **3.1.5.2.3 Comparación 3. Histerectomía simple versus no realización de procedimientos**

Ninguno de los estudios de la evidencia seleccionada cubre esta intervención

#### **3.1.5.2.4 Comparación 4. Resección de metástasis versus no realización de procedimientos**

Ninguno de los estudios de la evidencia seleccionada cubre esta intervención

#### **3.1.5.2.5 Comparación 5. Resección de metástasis versus no realización de procedimientos**

Ninguno de los estudios de la evidencia seleccionada cubre esta intervención

### 3.1.6 De la evidencia a la recomendación

#### 3.1.6.1 Histerectomía

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO										
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de realizar procedimientos quirúrgicos radicales	El balance clínico tuvo en cuenta las consecuencias negativas de la falta de seguimiento adecuado de las pacientes con cáncer cervical, por lo cual se concluye que la mejor opción es continuar realizando procedimientos radicales a menos que exista un deseo explícito de la paciente por conservar su fertilidad y se realice un adecuada evaluación del riesgo beneficio.										
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja debido al diseño del bloque de evidencia encontrado (estudios descriptivos retrospectivos). Las recomendaciones generadas se basan en opinión de expertos.										
Valores y preferencias	Alta variabilidad	La preferencia de las pacientes depende de si existe o no el deseo de conservar la fertilidad. La alta ansiedad generada por el diagnóstico, particularmente cuando éste no es informado adecuadamente, puede conducir a la paciente a preferir los tratamientos no conservadores.  Las mujeres prefieren en toda ocasión que sean consultadas en todos los pasos del proceso, desde la comunicación del diagnóstico hasta las decisiones terapéuticas.										
Uso de recursos	<table border="0"> <tr> <td>Cono frío</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>Traquelectomía</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>Histerectomía radical modificada</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>Histerectomía radical</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>Histerectomía total</td> <td>4.3</td> </tr> </table>	Cono frío	4.4	Traquelectomía	3.6	Histerectomía radical modificada	3.9	Histerectomía radical	3.8	Histerectomía total	4.3	Las opciones más favorecidas por el panel en términos de uso de recursos fueron la conización clásica y la histerectomía total.
Cono frío	4.4											
Traquelectomía	3.6											
Histerectomía radical modificada	3.9											
Histerectomía radical	3.8											
Histerectomía total	4.3											
Consideraciones de implementación	<table border="0"> <tr> <td>Cono frío</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>Traquelectomía</td> <td>3.7</td> </tr> <tr> <td>Histerectomía radical modificada</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>Histerectomía radical</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>Histerectomía total</td> <td>4.5</td> </tr> </table>	Cono frío	4.3	Traquelectomía	3.7	Histerectomía radical modificada	3.9	Histerectomía radical	3.9	Histerectomía total	4.5	Las opciones más favorecidas por el panel en términos de implementación fueron la conización clásica y la histerectomía total. Entre las principales barreras de implementación identificadas se encuentran el acceso a la tecnología y la escasez de personal capacitado.
Cono frío	4.3											
Traquelectomía	3.7											
Histerectomía radical modificada	3.9											
Histerectomía radical	3.9											
Histerectomía total	4.5											

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Síntesis.		El balance beneficio-daño justificó una recomendación a favor de la histerectomía total, soportada por aspectos de implementación y costos. No obstante, debido a la calidad de la evidencia y la variabilidad en la preferencia de las pacientes, la recomendación emitida es débil.

### 3.1.6.2 Linfadenectomía

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO								
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de hacer linfadenectomía pélvica y para-aórtica según estadio y condiciones específicas	El balance clínico favorece la realización de linfadenectomía pélvica en estadios IA2 en adelante. En estadios IA1 los beneficios del procedimiento se limitan a los casos en los que hay invasión linfovascular (opinión de expertos). Las ventajas de la linfadenectomía para-aórtica no fueron claras sobre la biopsia, y su utilidad se limitó a condiciones clínicas específicas.								
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja debido al diseño del bloque de evidencia encontrado y el alto riesgo de sesgos. Las recomendaciones generadas se basan en opinión de expertos.								
Valores y preferencias	Alta variabilidad	La linfadenectomía está completamente vinculada a la histerectomía, por lo que aplican las mismas preferencias sobre esta intervención.  Los expertos creen que los valores de las pacientes se inclinan más hacia prevenir la persistencia o recaída que a evitar los efectos adversos causados por la linfadenectomía.								
Uso de recursos	<table border="0"> <tr> <td>Biopsia linfática pélvica</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>Linfadenectomía pélvica</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>Biopsia linfática para-aórtica</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>Linfadenectomía para-aórtica</td> <td>3.4</td> </tr> </table>	Biopsia linfática pélvica	3.5	Linfadenectomía pélvica	3.6	Biopsia linfática para-aórtica	3.5	Linfadenectomía para-aórtica	3.4	Todas las opciones se consideraron similares en términos del uso de recursos.
Biopsia linfática pélvica	3.5									
Linfadenectomía pélvica	3.6									
Biopsia linfática para-aórtica	3.5									
Linfadenectomía para-aórtica	3.4									

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Consideraciones de implementación	<p>Biopsia linfática pélvica 3.3</p> <p>Linfadenectomía pélvica 3.6</p> <p>Biopsia linfática para-aórtica 3.3</p> <p>Linfadenectomía para-aórtica 3.3</p>	<p>Todas las opciones fueron consideradas similares en términos de implementación por el panel. Entre las principales barreras de implementación identificadas se encuentran el acceso a la tecnología y la escasez de personal capacitado. Las técnicas para identificación de metástasis linfática como lo son el ganglio centinela y la biopsia por congelación presentan retos logísticos adicionales que el panel consideró importantes, especialmente la necesidad de personal altamente especializado, por lo que no se consideraron para una recomendación a nivel nacional.</p>
Síntesis	Debido a la calidad de la evidencia, las consideraciones de implementación y los costos, las recomendaciones emitidas son débiles a favor, excepto en los casos de linfadenectomía pélvica en estadios IA2 en adelante, donde el balance clínico en sí mismo justifica una recomendación fuerte a favor pese a la calidad de la evidencia.	

### 3.1.6.3 Exenteración

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de hacer extenteración pélvica	El balance clínico favorece la exenteración pélvica sobre los demás procedimientos evaluados. No obstante, el panel consideró que deben evaluarse las ventajas y desventajas del procedimiento de forma personalizada, tomándose la decisión idealmente bajo el contexto de una junta multidisciplinaria.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad global de la evidencia se consideró muy baja por provenir de estudios observacionales no comparativos.
Valores y preferencias	Alta variabilidad	<p>A pesar del alto impacto en la calidad de vida de la exenteración pélvica, los expertos creen que los valores de las pacientes se inclinan hacia este procedimiento, dada la probabilidad de curación.</p> <p>Por lo anterior, el abordaje a elegir debe ser siempre individualizado, explicando siempre las consecuencias del procedimiento y la historia natural de la enfermedad.</p>

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Uso de recursos	Histerectomía radical modificada 3.9 Histerectomía radical 3.8 Histerectomía abdominal total 4.3 Exenteración pélvica 2.6 Resección metástasis 2.9	El panel consideró la histerectomía total como la opción con menor uso de recursos, seguida por las otras modalidades de histerectomía y como opciones menos favorecidas la metastasectomía y la exenteración pélvica.
Consideraciones de implementación	Histerectomía radical modificada 3.9 Histerectomía radical 3.9 Histerectomía abdominal total 4.5 Exenteración pélvica 2.4 Resección metástasis 2.7	El panel consideró la histerectomía total como la opción con menos barreras de implementación, seguida por las otras modalidades de histerectomía y como opciones menos favorecidas la metastasectomía y la exenteración pélvica. La principal barrera identificada es la disponibilidad de personal capacitado (cirujano oncólogo, anestesiólogos) e instalaciones adecuadas para realizar los procedimientos.
Síntesis	Pese a las barreras de implementación y de uso de recursos identificadas, así como la calidad de la evidencia, el panel consideró que los beneficios clínicos de la exenteración pélvica en la persistencia o recaída, situación en la que no hay otras alternativas terapéuticas, justifican una recomendación a favor. No obstante, el panel consideró que debe evaluarse individualmente las indicaciones del procedimiento, tomándose la decisión idealmente bajo el contexto de una junta multidisciplinaria.	

### 3.1.7 Recomendaciones

 <b>RECOMENDACIÓN 1.1</b>	Se sugiere la histerectomía total como tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA1; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

 <b>RECOMENDACIÓN 1.2</b>	Se sugiere realizar histerectomía radical modificada (tipo I) como tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA2; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	Se sugiere, en todos los casos de histerectomía radical para el tratamiento de cáncer de cuello uterino, hacer cirugía conservadora de la inervación pélvica, con el fin de reducir los efectos adversos post-operatorios.

 <b>RECOMENDACIÓN</b> 2.1	Se sugiere hacer linfadenectomía pélvica en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA1 únicamente si se evidencia compromiso del espacio linfovascular; con el fin de prevenir progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

<b>RECOMENDACIÓN</b> 3.1	Se recomienda hacer linfadenectomía pélvica como parte del tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios IA2, IB1 y IIA1; con el fin de prevenir progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Fuerte a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

 <b>RECOMENDACIÓN</b> 4.1	Se sugiere realizar histerectomía radical como tratamiento quirúrgico estándar de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IB1; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	Se sugiere, en todos los casos de histerectomía radical para el tratamiento de cáncer de cuello uterino, hacer cirugía conservadora de la inervación pélvica, con el fin de reducir los efectos adversos post-operatorios.

<b>RECOMENDACIÓN</b> 5.1	Se recomienda hacer linfadenectomía pélvica como parte del tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios IA2, IB1 y IIA1; con el fin de prevenir progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Fuerte a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

 <b>RECOMENDACIÓN</b> 5.2	Se sugiere hacer biopsia para aórtica por debajo de la salida de la mesentérica inferior como parte del tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB1 y IIA candidatas a cirugía, si la paciente tiene tumor mayor a 2 centímetros, compromiso de espacio linfovascular o compromiso de ganglio linfático pélvico como hallazgo intraoperatorio o por biopsia por congelación.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

<b>EVIDENCIA</b>	
<b>RECOMENDACIÓN 6.1</b>	Se sugiere el tratamiento quirúrgico para el estadio IIA1. El tratamiento estándar es la histerectomía radical y la linfadenectomía pélvica con o sin biopsia de ganglios para aórticos.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	Se puede ofrecer cirugía menos radical en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IIA1: histerectomía abdominal total y linfadenectomía pélvica para tumores con diámetro mayor hasta 2cms con infiltración menor de 10mm. Esta recomendación se ha basado en la mayoría de estudios donde se han tomado en conjunto los estados IB1 y IIA1 y donde la mayoría de casos corresponden a estadio IB1, en el INC para el año 2010 el estado IB1 corresponde a un 21% de los casos nuevos y solo 1,3% de estadios IIA.

 <b>RECOMENDACIÓN 6.2</b>	Se sugiere hacer biopsia para aórtica por debajo de la salida de la mesentérica inferior como parte del tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB1 y IIA candidatas a cirugía, si la paciente tiene tumor mayor a 2 centímetros, compromiso de espacio linfovascular o compromiso de ganglio linfático pélvico como hallazgo intraoperatorio o por biopsia por congelación.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	Se puede considerar la realización de ganglio centinela para la evaluación del compromiso linfático.

<b>RECOMENDACIÓN 7.1</b>	Se sugiere realizar exenteración pélvica total en pacientes con cáncer de cuello uterino en persistencia o recaída sin compromiso a distancia.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

## Referencias

- Han L, Yang X-yun, Zheng A, Wang L, Chu Y-xia, Wang Y. International Journal of Gynecology and Obstetrics Systematic comparison of radical vaginal trachelectomy and radical hysterectomy in the treatment of early-stage cervical cancer. International Journal of Gynecology and Obstetrics Internet.. 2011;112(2):149–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.08.020>
- Xu LI, Sun F-qing, Wang Z-hong. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. 2011;90:1200–9.
- Carter J, Sonoda Y, Baser RE, Raviv L, Chi DS, Barakat RR, et al. Gynecologic Oncology A 2-year prospective study assessing the emotional , sexual , and quality of life concerns of women undergoing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for treatment of early-stage cervical cancer. Gynecologic Oncology Internet.. 2010;119(2):358–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.07.016>

4. Salette M, Gurgel C, Jose A. Microinvasive Carcinoma of the Uterine Cervix : Histological Findings on Cone Specimens Related to Residual Neoplasia on Hysterectomy. *Gynecologic Oncology*. 1997;440(65):437–40.
5. Itsukaichi M, Kurata H, Matsushita M, Watanabe M, Sekine M, Aoki Y, et al. Stage la1 cervical squamous cell carcinoma : conservative management after laser conization with positive margins. *Gynecologic Oncology*. 2003;90:387–9.
6. Kim WY, Chang S-joon, Chang K-hong, Yoo S-chul, Ryu H-sug. International Journal of Gynecology and Obstetrics Conservative management of stage IA1 squamous cell carcinoma of the cervix with positive resection margins after conization. *International Journal of Gynecology and Obstetrics Internet*. 2010;109(2):110–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.11.017>
7. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*. United States; 2011 May;29(13):1686–91.
8. 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*. United States; 2008 Jun;26(18):2943–51.
9. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Fusco A, Malzoni C. Total laparoscopic radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: our experience. *Ann Surg Oncol*. United States; 2009 May;16(5):1316–23.
10. Kara PP, Ayhan A, Caner B, Gultekin M, Ugur O, Bozkurt MF, et al. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye. *Ann Nucl Med*. Japan; 2008 Jul;22(6):487–94.
11. Lv X, Chen L, Yu H, Zhang X, Yan D. Intra-operative frozen section analysis of common iliac lymph nodes in patients with stage IB1 and IIA1 cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. Germany; 2012 Mar;285(3):811–6.
12. Fujimoto A, Kawana K, Tsuruga T, Hasumi Y, Horie K, Kino N, et al. Prognostic factors for high-risk cervical cancer cases with squamous cell carcinoma; comparison between radical hysterectomy with and without para-aortic lymphadenectomy. *Int J Gynecol Cancer Internet*. A. Fujimoto, Obstetrics and Gynecology, University of Tokyo, Bunkyo-ku, Japan; 2012;22:E608. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71174004>
13. Petruzzello A, Kondo W, Hatschback SB, Guerreiro JA, Filho FP, Vendrame C, et al. Surgical results of pelvic exenteration in the treatment of gynecologic cancer. *World J Surg Oncol* 2014;12:279.
14. Pathiraja P, Sandhu H, Instone M, Haldar K, Kehoe S. Should pelvic exenteration for symptomatic relief in gynaecology malignancies be offered? *Arch Gynecol Obstet* 2014 Mar;289(3):657-62.
15. Tanaka S, Nagase S, Kaiho-Sakuma M, Nagai T, Kurosawa H, Toyoshima M, et al. Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2014 Feb;19(1):133-8.
16. Yoo HJ, Lim MC, Seo SS, Kang S, Yoo CW, Kim JY, et al. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at National Cancer Center in Korea. *J Gynecol Oncol* 2012 Oct;23(4):242-50.
17. Torres-Lobaton A, Lara-Gutierrez C, Torres-Rojo A, Roman-Bassaure E, Posada JC, Morales-Palomares MA, et al. [Pelvic exenterations for cervical cancer (prognosis factors)]. *Ginecol Obstet Mex* 2010 Nov;78(11):598-604.
18. Park JY, Choi HJ, Jeong SY, Chung J, Park JK, Park SY. The role of pelvic exenteration and reconstruction for treatment of advanced or recurrent gynecologic malignancies: Analysis of risk factors predicting recurrence and survival. *J Surg Oncol* 2007 Dec 1;96(7):560-8.
19. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005 Oct;99(1):153-9.
20. Coleman RL, Keeney ED, Freedman RS, Burke TW, Eifel PJ, Rutledge FN. Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1994 Oct;55(1):29-35.

### 3.2 Punto de buena práctica clínica: Indicaciones de cirugía en estadio IIA

8. ¿Cuáles son las indicaciones de cirugía en pacientes con carcinoma infiltrante del cuello uterino estado IIA?

#### Estructura PICO

Población	Indicaciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IIA	Tamaño tumoral	Porcentaje de pacientes con ganglios positivo
	Compromiso vaginal	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia
	Embarazo	Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

#### 3.2.1 Introducción

Según la clasificación de la FIGO 2009, en el artículo: Estadíaje revisado de la FIGO para carcinoma del cérvix (1), publicado en el 2009, reportan que hay datos que indican que dividir el estado IIA es adecuado de acuerdo al tamaño del máximo diámetro del tumor, con un punto de corte en 4cms.

- Estado IIA: tumor en cérvix que ha invadido la vagina, hasta los 2/3 superiores
- Estado IIA1: tumor en el cuello uterino  $\leq 4$  cms, con compromiso de hasta los 2/3 Superiores de la vagina.
- Estado IIA2: tumor en el cuello uterino  $> 4$  cms, con compromiso de hasta los 2/3 Superiores de la vagina.

Esta decisión se tomó con base, en la revisión de la literatura y en el reporte anual de la base de datos de la FIGO, que define e que el diámetro del tumor, con un punto de corte de 4 cms, define el pronóstico y el tratamiento de manera similar a lo observado para el estado IB.

#### 3.2.2 Justificación

La evaluación previa de los factores pronósticos, es esencial para planear el tratamiento de los diferentes tumores, en cáncer de cérvix ha sido propuesto por varios autores desde hace algunos años que el diámetro del tumor es un factor pronóstico importante y es así como en una revisión de 1995, la FIGO define que para tumores infiltrantes limitados al cérvix se divide en 2 subgrupos (IB1 máximo tamaño tumoral  $\leq 4$  cms, IB2 tumor  $> 4$  cms).

Los estudios han encontrado, que el diámetro tumoral, es un factor pronóstico, que puede definir el compromiso ganglionar, así, como el periodo libre de enfermedad y la supervivencia total. Los estudios revisados aquí tratan de demostrar, como en el estado FIGO IIA el tamaño tumoral también impacta en el tratamiento y pronóstico.

Se han definido como estados tempranos en cáncer de cérvix, los estados IA1, IA2, IB1, IIA1, donde los tratamientos propuestos (cirugía, quimioterapia con radioterapia concomitante),

proveen tasas de supervivencia total cercanas al 85 - 90% a 5 años, para los estados IB1 y IIA1, reportadas en múltiples estudios, donde la mayoría de pacientes son estado IB1.

Para los que el manejo de elección inicial propuesto es el manejo quirúrgico, siendo el manejo estándar propuesto, para los estados IB1 y IIA1, la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y biopsias para aórticas.

La definición del manejo quirúrgico, como estándar, debe implicar, que este es el manejo que ofrece mayores tasas tanto de supervivencia, como de periodos libres de enfermedad, con menores tasas de toxicidad.

### 3.2.3 Resumen de la evidencia

Después de revisar las bases de datos, debemos concluir que la mayoría de estudios que se han tenido en cuenta para emitir las recomendaciones, se han hecho con base en estudios donde incluyen pacientes en estado IB y IIA, siendo las pacientes en estado IB mayoritarias.

La mayoría de estudios, son retrospectivos, solo 1 estudio aleatorizado, controlado, el de Landoni 1997, pero que incluía pacientes en estados IB – IIA.

Estos estudios han mostrado y la mayoría con diferencias importantes, pero la mayoría no estadísticamente significativas, que con respecto a un punto de corte del tamaño tumoral de 4 cms, estudios (2,5,6,8,9) en la incidencia de ganglios pélvicos comprometidos, que van desde 21.4 a 42% de ganglios pélvicos comprometidos para tumores con diámetro menor de 4 cms y de 38.5% a 60% para > de 4 cms. Excepto el estudio de Garg que muestra un % similar de 40.4% para el estado IIA1 y 46% para el estado IIA2.

**Tabla 3-5. Compromiso ganglionar, cáncer de cérvix estados IIA.**

	(%) Tumor <= 4 cm	(%) Tumor > 4cm
Incidencia (Ganglios Linfaticos)	21.4 - 42	38.5-60

Para la supervivencia las tasas a 5 años la mayoría excepto otra vez el estudio de Garg, muestran diferencias importantes en la supervivencia, con tasas que oscilan entre 67.7% a 90% para tumores menores de 4cms. Y de 49.2 a 70% para tumores mayores de 4 cms, en el estudio de Garg no diferencias importantes siendo de 65.8% para el estado IIA1 y 59% para el estado IIA2.

Como se puede ver la evidencia no es la mejor, pues solo encontramos un estudio prospectivo aleatorizado el de Landoni, donde no solo tenemos pacientes en estado IIA, sino también se incluyen pacientes con estados IB, donde estos últimos son la mayoría.

Cuando se han evaluado las tasas de respuesta, por estadios, de las diferentes formas de tratamiento disponibles de (cirugía, o radioterapia con quimioterapia concomitante), no se han encontrado diferencias significativas, en los periodos libres de enfermedad y la supervivencia a 5 años.

### 3.2.4 Recomendaciones

<b>RECOMENDACIÓN 8.1</b>	Se sugiere realizar histerectomía radical más linfadenectomía pélvica con o sin biopsia de ganglios para aórticos en estadios IIA1 (tumor menor a 4 cm).
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	En pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IIA1, se recomienda la evaluación colposcópica pre quirúrgica del compromiso vaginal, para planear la extensión de la resección vaginal, que permita un margen libre de lesión tumoral.

### Referencias

- 1 Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:107-8.
- 2 Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350:535-40.
- 3 Huang HJ, Chang TC, Hong JH, Tseng CJ, Chou HH, Huang KG, et al. Prognostic value of age and histologic type in neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery for bulky (>=4 cm) stage IB and IIA cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:204-11.
- 4 Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:307-17.
- 5 Eifel PJ, Jhingran A, Levenback CF, Tucker S. Predictive value of a proposed subclassification of stages I and II cervical cancer based on clinical tumor diameter. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:2-7.
- 6 Garg G, Shah JP, Toy EP, Christensen C, Deppe G, Asaad R, et al. Stage IIA1 versus stage IIA2 cervical cancer: does the new staging criteria predict survival? *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:711-6.
- 7 National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer*. Version 1.2015, 2015.
- 8 Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 07:310-5.
- 9 Lai JC, Chou YJ, Huang N, et al. Survival analysis of Stage IIA1 and IIA2 cervical cancer patients. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013; 52; 33-8.
- 10 Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli OR, Averette HE. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996; 78: 1438=46.
- 11 Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K, et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69:181=6.
- 12 Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, 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. *Gynecol Oncol* 1990; 38:352=7.
- 13 Gauthier P, Gore I, Shingleton HM, Soong SJ, Orr Jr JW, Hatch KD. Identification of histopathologic risk groups in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985; 66:569=74.
- 14 Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:741=50.
- 15 Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Trop C, Bryne M. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74:245=51.
- 16 Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J, et al. Prognostic factors in surgically treated stage Ib-iiB cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol* 2001; 82:11=6.
- 17 Turan T, Yildirim BA, Tulunay G, Boran N, Kose MF. Prognostic effect of different cut-off values (20mm, 30mm and 40mm) for clinical tumor size in FIGO stage IB cervical cancer. *Surg Oncol* 2010; 19: 106=13.
- 18 Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV, Chambers R, Hoffman MS, Kline RC, et al. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol* 1996; 62:139=47.
- 19 Rutledge TL, Kamelle SA, Tillmanns TD, Gould NS, Wright JD, Cohn DE, et al. A comparison of stages IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? *Gynecol Oncol* 2004; 95:70=6.

- 20 Taiwan Cancer Registry Annual Report 2011. Taiwan Cancer Registry website. <http://crs.cph.ntu.edu.tw>. Published 2011 [accessed 05.11.11].
- 21 Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin D, et al. International classification of diseases for oncology (3e). Geneva: World Health Organization; 2000.
- 22 Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:988=96.
- 23 Okada M, Kigawa J, Minagawa Y, Kanamori Y, Shimada M, Takahashi M, et al. Indication and efficacy of radiation therapy following radical surgery in patients with stage IB to IIB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 70:61=4.
- 24 Yeh SA, Wan Leung S, Wang CJ, Chen HC. Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix: treatment results and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1999; 72:10=5.
- 25 Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 458=64.
- 26 Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. *Ann Oncol* 2011; 22:59=67.
- 27 Bloss JD, Berman ML, Mukhererjee J, Manetta A, Emma D, Ramsanghani NS, et al. Bulky stage IB cervical carcinoma managed by primary radical hysterectomy followed by tailored radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1992; 47:21=7.
- 28 Barter JF, Soong SJ, Shingleton HM, Hatch KD, Orr Jr JW. Complications of combined radical hysterectomy-postoperative radiation therapy in women with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 292=6.
- 29 Fiorica JV, Roberts WS, Greenberg H, Hoffman MS, LaPolla JP, Cavanagh D. Morbidity and survival patterns in patients after radical hysterectomy and postoperative adjuvant pelvic radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1990; 36:343=7.
- 30 Morley GW, Seski JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:785=98.
- 31 Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison with 5 and 10 years follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:535=42.
- 32 Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:9=16.

### 3.3 Cirugía conservadora de la fertilidad

9. ¿Cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora de fertilidad en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino?

Población	Indicaciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino	Tipo histológico	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Embarazos exitosos Recién nacido viable Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Tamaño tumoral	
	Profundidad de la invasión estromal	
	Ausencia de compromiso ganglionar	
	Ausencia de compromiso parametrial	
	Invasión linfovascular	

10. ¿Cuál es la técnica y abordaje quirúrgicos indicados (conización, traquelectomía, linfadenectomía) para realizar cirugía conservadora de fertilidad en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino	Conización	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Embarazos exitosos Recién nacido viable Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Traquelectomía laparoscópica más linfadenectomía laparoscópica	
	Traquelectomía vaginal más linfadenectomía laparoscópica	
	Traquelectomía por vía abdominal (técnica abierta o mínimamente invasiva) más linfadenectomía	
	Abordaje mixto de la traquelectomía más linfadenectomía	

#### 3.3.1 Introducción

El cáncer de cuello uterino es el más frecuentemente diagnosticado durante el embarazo, se han reportado tasas que oscilan entre 1 a 12 por 10000 embarazos. Del total de citologías reportadas como anormales, aproximadamente el 5% a 8% corresponden a mujeres embarazadas. Varios estudios reportan que de las displasias diagnosticadas durante el embarazo, un 10% a 70% regresan, un 25 a 47% progresan, un 3% a 30% progresan y entre 2% a 11% progresan a carcinoma invasivo en el postparto (1-3).

La recomendación estándar para el tratamiento de pacientes con etapa temprana de cáncer cervical (estadios IA2-IB1) es la histerectomía radical o, para las mujeres interesadas en la preservación de la fertilidad, traquelectomía radical (1).

En 1994, Dargent *et al.* fueron los primeros en informar sobre la utilidad de traquelectomía radical vaginal (TRV) con linfadenectomía laparoscópica para el tratamiento del cáncer de cuello uterino en etapa temprana (2). Desde entonces, se han reportado más de 900 casos de TRV, estableciendo los resultados obstétricos y oncológicos de este procedimiento (3-11). Traquelectomía radical también se puede hacer totalmente por vía laparoscópica (12,13) o por abordaje robótico (14-16), pero para estos enfoques, el número de casos reportados es baja y los

períodos de seguimiento son demasiado cortos para permitir conclusiones con respecto a los procedimientos en términos de seguridad.

En 1997, Smith *et al.* publicó el primer informe de traquelectomía abdominal radical (TAR) (17). Desde entonces, varios autores han informado sobre la seguridad y la viabilidad de este procedimiento (16,18-45). Las ventajas de la técnica incluyen la reproducibilidad de la técnica, el hecho de que el procedimiento se puede realizar sin formación en cirugía vaginal radical y no requiere equipo laparoscópico, y la resección parametrial más amplia que se puede lograr con traquelectomía radical abdominal.

### **3.3.2 Resumen de la evidencia**

Se realizó una estrategia de búsqueda de la literatura con el propósito de obtener revisiones sistemáticas o metanálisis que evaluaran procedimientos de cirugía conservadora para opción de fertilización con lesión neoplásica estadio local sin signos de infiltración ganglionar. La estrategia se presenta en el Anexo 4. El flujograma que representa los estudios encontrados se presenta en el Anexo 5.

Se identificaron tres revisiones sistematicas de la literatura: la primera publicada por M Kyrgiou y cols en el año 2006, que buscó evaluar las diferentes intervenciones quirúrgicas locales para cáncer intraepitelial y cáncer temprano. Ésta revisión fue calificada de alta calidad, incluyendo 27 estudios, todos ellos fueron cohortes historicas; 7 estudios evaluaron conización con láser y 10 evaluaron conización con bisturí frío. Cuatro de los estudios evaluaron la conización con bisturí frío (46-49) y uno la conización con láser (50) utilizado auto-controles y comparó los resultados de las mismas mujeres antes y después del tratamiento. Un estudio utilizó controles emparejados por edad y la paridad entre el intervalo pre-láser de las mismas mujeres seleccionadas (51).

La segunda revisión sistemática fue publicada por René Pareja y cols 2013 fue calificada de baja calidad. Se incluyeron 29 artículos para esta revisión, 12 informes de series de casos, que incluyó un total de 460 pacientes, y 17 informes de casos que incluyó a 25 pacientes. Por lo tanto, esta revisión incluye información sobre 485 pacientes que se sometieron a traquelectomía radical abdominal. La tercera revisión por George Koliopoulos y cols en el año 2004 no es sistemática, pero realizó una revision exhaustiva de la literatura, fue calificada como de baja calidad. Este estudio incluyó series de caso que evaluaban la traquelectomía vaginal y abdominal en estadio IA1 y IB1.

### **3.3.3 Resumen de resultados: mejor procedimiento para conservación de fertilidad**

Debido al diseño de los estudios incluidos se elaboraron tablas GRADE para la evaluación de conización únicamente.

#### **3.3.3.1 Comparación 1: Conización con laser.**

Revisión sistemática M Kyrgiou y Cols 2006 (52). Para conización con láser, todas las estimaciones combinadas de riesgo relativo fueron superiores a la unidad, pero nunca alcanzaron significación estadística. Sin embargo, la asociación entre la conización con láser y parto prematuro fue marginalmente no significativa. Se observó heterogeneidad significativa entre

estudios en los estudios que evaluaron conización con láser, que fue debido a un estudio en conflicto. La exclusión de este estudio señalado redujo la heterogeneidad y dio lugar a un efecto significativo (RR 1.91; IC del 95%: 1.03-3.55). Las razones de estos resultados no son claras y podrían posiblemente ser causadas por el diseño del estudio mencionado.

### **3.3.3.2 Comparación 2: Conización con bisturí frío**

Revisión sistemática M Kyrgiou y Cols 2006 (52). Para conización con bisturí frío se evaluaron dos desenlaces: parto pretérmino y bajo peso al nacer. En ambos desenlaces se tuvo una relación de riesgo para la intervención. Para parto pretérmino se incluyeron 8 estudios con un RR de 2.59 IC 95% (1.80-3.72). Para bajo peso al nacer se incluyeron 4 estudios, todos con estimadores de riesgo marginales. Se estimó un RR ponderado de 2.53 IC 95% (1.19-5.36)

### **3.3.3.3 Comparación 3: Traquelectomía radical abdominal**

Revisión sistemática René Pareja y Cols 2013 (53). Se incluyeron 29 artículos, 12 fueron informes de series de casos que incluyeron un total de 460 pacientes, y 17 informes de reporte de caso que incluyeron a 25 pacientes, sumando en total 485 pacientes. Las edades oscilaron 6-44 años. El escenario más común fue el estadio IB1 (331/464, 71%), y el subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células escamosas (330/470; 70%). Los tiempos operatorios variaron desde 110 hasta 586 min. La pérdida de sangre osciló desde 50 hasta 5568 ml. Se reportaron tres complicaciones intraoperatorias. Cuarenta y siete pacientes (10%) tuvieron conversión a histerectomía radical. Ciento cincuenta y cinco pacientes (35%) tuvieron una complicación postoperatoria. La complicación postoperatoria más frecuente fue la estenosis cervical (n=42; 9,5%). El tiempo medio de seguimiento fue de 31,6 meses (rango, 1-124). Dieciséis pacientes (3,8%) tuvieron recurrencia de la enfermedad. Dos pacientes (0,4%) murieron de la enfermedad. Un total de 413 pacientes (85%) fueron capaces de mantener su fertilidad. Un total de 113 pacientes (38%) intentó quedar embarazada, y 67 de ellas (59,3%) fueron capaces de concebir.

### **3.3.4 Resumen de resultados: indicaciones de cirugía conservadora de fertilidad**

Ante la ausencia de estudios con comparación de subgrupos que compararan el pronóstico de la cirugía conservadora de la fertilidad según las características planteadas en la pregunta PICO, se usaron los criterios de inclusión de los estudios que respondieron la pregunta sobre procedimiento más adecuado con el fin de orientar de forma indirecta las indicaciones para la cirugía conservadora de fertilidad.

Para dar respuesta a esta pregunta se seleccionaron 25 de los 29 estudios de la revisión sistemática de René Pareja *et al* (53) debido a la calidad de los datos reportados y el cumplimiento de las siguientes condiciones: 1) Que reportaran los criterios de elegibilidad para realizar algún procedimiento quirúrgico conservador para fertilidad en mujeres con cáncer de cuello uterino y 2) Presentación de desenlaces obstétricos y propios de la evolución del cáncer de cuello uterino.

Debido al diseño de los estudios incluidos no se elaboraron tablas GRADE para la evaluación de los criterios de realización de procedimientos quirúrgicos de conservación para fertilidad dado que todos los estudios incluidos en fueron series de casos y reportes de caso.

#### **3.3.4.1 Criterio 1. El deseo de preservar la fertilidad**

De los 23 estudios incluidos en la revisión sistemática todos los estudios incluyeron este criterio *sine qua non* para poder tomar la decisión de realizar cualquier procedimiento quirúrgico para el manejo de cáncer de cuello uterino con preservación de la fertilidad.

#### **3.3.4.2 Criterio 2. La no existencia de evidencia clínica de perjudicar la supervivencia**

Todos los estudios incluidos recomendaron y utilizaron este criterio para tomar la decisión de realizar procedimiento quirúrgico de conservación.

#### **3.3.4.3 Criterio 3. FIGO estadios IA2 y IB**

14 estudios de los 25 incluidos en esta revisión incluyeron pacientes en estadios tempranos IA1 para el estudio de las diferentes intervenciones direccionadas a conservar la fertilidad en mujeres con cáncer de cuello uterino. Todos los estudios incluyeron mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios IA2 y IB, además de ello, ningún estudio incluyó pacientes con estadios de cáncer de cuello uterino avanzado o con compromiso ganglionar a distancia.

#### **3.3.4.4 Criterio 4. Tamaño de la lesión tumoral < 2 cm**

Seis estudios no reportaron el tamaño tumoral presentado por las pacientes incluidas por el estudio, cuatro estudios incluyeron pacientes que presentaban tamaños tumorales <2 cm y > 2 cm, (26-28, 30); para estos estudios se presentaron desenlaces gineco-obstétricos, de preservación de la fertilidad y de desenlaces relacionados a la evolución del cáncer similares a los presentados en los estudios que incluyeron solo mujeres con diámetros tumorales < 2 cm. Sin embargo en este último grupo se presentaron mejores resultados para número de nacimientos a término y probablemente menor infiltración ganglionar regional y a distancia.

#### **Criterio 5. No existe evidencia de compromiso ganglionar pélvico (metástasis)**

Todos los 25 estudios incluidos propusieron este criterio para la decisión de realizar procedimientos quirúrgicos conservadores.

#### **3.3.4.5 Criterio 6. Ausencia de compromiso del espacio linfo vascular**

Seis estudios no reportaron dicho criterio para la elección de cirugía conservadora para mujeres con cáncer de cuello uterino. 8 de los 17 estudios incluidos reportaron mejores desenlaces en fertilidad en las pacientes que no reportaron presentar compromiso linfo vascular. Nishio 2009 reportó un compromiso linfo vascular elevado seguramente por el número de mujeres incluidas con estadios de cáncer IB. Asimismo, este estudio reportó desenlaces desfavorables para los desenlaces de la progresión de la enfermedad tumoral.

### 3.3.5 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO								
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de la cirugía conservadora de la fertilidad únicamente bajo indicaciones específicas	Si bien los resultados en desenlaces obstétricos no soportan una recomendación a favor de los procedimientos, éstos son la única alternativa cuando existe un deseo de conservación de la fertilidad. El panel sugiere que cada caso se evalúe detenidamente con la paciente, balanceando el riesgo de progresión y recaída con la probabilidad de un embarazo y parto exitosos.								
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Moderada (conización) Muy baja (traquelectomía)	La calidad global de la evidencia es moderada para la recomendación de conización debido a imprecisión seria y muy baja para el resto, por tratarse de estudios descriptivos.								
Valores y preferencias	A favor de la cirugía conservadora de la fertilidad	Los expertos creen que las pacientes prefieren el procedimiento que maximice el éxito de futuras gestaciones								
Uso de recursos	<table border="0"> <tr> <td>Cono frío</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>Traquelectomía</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>Histerectomía total</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>Linfadenectomía pélvica</td> <td>3.6</td> </tr> </table>	Cono frío	4.4	Traquelectomía	3.6	Histerectomía total	4.3	Linfadenectomía pélvica	3.6	El panel consideró la conización y la histerectomía como las intervenciones más eficientes de uso de recursos, mientras que la traquelectomía y la linfadenectomía pélvica fueron menos favorecidas.
Cono frío	4.4									
Traquelectomía	3.6									
Histerectomía total	4.3									
Linfadenectomía pélvica	3.6									
Consideraciones de implementación	<table border="0"> <tr> <td>Cono frío</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>Traquelectomía</td> <td>3.7</td> </tr> <tr> <td>Histerectomía total</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>Linfadenectomía pélvica</td> <td>3.6</td> </tr> </table>	Cono frío	4.3	Traquelectomía	3.7	Histerectomía total	4.5	Linfadenectomía pélvica	3.6	La conización y la histerectomía fueron las opciones de más fácil implementación por el panel, mientras que la traquelectomía y la linfadenectomía fueron las opciones menos favorecidas. Entre las principales barreras de implementación identificadas se encuentran el acceso a la tecnología y la escasez de personal capacitado.
Cono frío	4.3									
Traquelectomía	3.7									
Histerectomía total	4.5									
Linfadenectomía pélvica	3.6									
Síntesis	A pesar de las barreras de implementación y costos, el panel consideró que se justificaba una recomendación a favor de la cirugía conservadora de la fertilidad por las ventajas clínicas en la reducción de desenlaces negativos obstétricos. No obstante, dado el riesgo de desenlaces obstétricos, el panel consideró que los procedimientos deben limitarse a pacientes con indicaciones específicas.									

### 3.3.6 Recomendaciones

<b>RECOMENDACIÓN</b> <b>9.1</b>	<p>Se sugiere realizar cirugía conservadora de la fertilidad ante las siguientes indicaciones:</p> <p>8. Existe un deseo explícito de preservar la fertilidad.</p> <p>9. No hay evidencia clínica de perjuicio importante sobre la supervivencia.</p>
------------------------------------	---

	<p>10. FIGO etapas IA2-IB.                  11. Tamaño de las lesiones de menos de 2 cm.                  12. Compromiso endocervical limitado en la colposcopia.                  13. No hay evidencia de metástasis en los ganglios de la pelvis.                  14. Ausencia de invasión del espacio vascular.</p>
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<b><i>Débil a favor</i></b>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

<p>  <b>RECOMENDACIÓN 10.1</b></p>	<p>Se sugiere realizar conización clásica con bisturí en las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante en estadio IA1 y deseo de conservación de fertilidad previa explicación de los riesgos, asegurando un bajo riesgo de pérdidas al seguimiento y que los márgenes de sección externos, el vértice del cono y el raspado del endocérnix residual sean negativos para neoplasia intraepitelial o infiltrante.</p>
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<b><i>Débil a favor</i></b>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕⊕⊕○

### Detalles de la recomendación

El panel sugiere que los procedimientos con radiofrecuencia tipo LEEP o LLETZ, no son garantía de resección completa de la lesión, por lo que se debe complementar con un cono clásico en las pacientes con deseo de fertilidad. En caso de no lograrse márgenes, vértice y raspado endocervical negativos, la paciente debe ser evaluada por una junta multidisciplinaria para considerar reconización o traquelectomía.

<p>  <b>RECOMENDACIÓN 10.2</b></p>	<p>Se sugiere realizar traquelectomía radical y linfadenectomía pélvica para el tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios IA2 o IB1 y deseo de conservación de fertilidad.</p>
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<b><i>Débil a favor</i></b>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

### Necesidades de investigación

Se requieren estudios pronósticos que evalúen los desenlaces oncológicos y obstétricos de las pacientes tratadas en nuestro medio con las diferentes técnicas de conservación de fertilidad.

## Referencias

1. National Comprehensive Cancer Network. Cervical cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology; 2012 .
2. Dargent D, Brun JL, Roy M, Remy I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994;52:105.
3. Burnett AF, Roman LD, O'Meara AT, Morrow CP. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;88:419–23.
4. Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:29–34.
5. Covens A. Preserving fertility in early cervical Ca with radical trachelectomy. *Contemp Ob/Gyn* 2003;2:46–66.
6. Sonoda Y, Chi DS, Carter J, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Initial experience with Dargent's operation: the radical vaginal trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008;108: 214–9.
7. Shepherd JH. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:181–7.
8. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121:290–7.
9. Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1458–64.
10. Speiser D, Mangler M, Kohler C, Hasenbein K, Hertel H, Chiantera V, et al. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1635–9.
11. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007;106:132–41.
12. Kim JH, Park JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy for young women with early stage cervical cancer. *BJOG* 2010;117:340–7.
13. Rendon GJ, Ramirez PT, Frumovitz M, Schmeler KM, Pareja R. Laparoscopic radical trachelectomy. *JSLs* 2012;16:503–7.
14. Persson J, Kannisto P, Bossmar T. Robot-assisted abdominal laparoscopic radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008;111:564–7.
15. Ramirez PT, Schmeler KM, Malpica A, Soliman PT. Safety and feasibility of robotic radical trachelectomy in patients with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:512–5.
16. Nick AM, Frumovitz MM, Soliman PT, Schmeler KM, Ramirez PT. Fertility sparing surgery for treatment of early-stage cervical cancer: open vs robotic radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2012;124:276–80.
17. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1196–200.
18. Ungar L, Palfalvi L, Hogg R, Siklos P, Boyle DC, Del Priore G, et al. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG* 2005;112:366–9.
19. Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y, Park KJ, Gemignani M, Alektiar KM, et al. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:261–4.
20. Pareja FR, Ramirez PT, Borrero FM, Angel CG. Abdominal radical trachelectomy for invasive cervical cancer: a case series and literature review. *Gynecol Oncol* 2008;111:555–60.
21. Nishio H, Fujii T, Kameyama K, Susumu N, Nakamura M, Iwata T, et al. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecol Oncol* 2009;115:51–5.
22. Cibula D, Slama J, Svarovsky J, Fischerova D, Freitag P, Zikan M, et al. Abdominal radical trachelectomy in fertility-sparing treatment of early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1407–11.
23. Olawaiye A, Del Carmen M, Tambouret R, Goodman A, Fuller A, Duska LR. Abdominal radical trachelectomy: success and pitfalls in a general gynecologic oncology practice. *Gynecol Oncol* 2009;112:506–10.
24. Jeremic K, Petkovic S, Stefanovic A, Stojnic J, Maksimovic M, Likic I, et al. Radical abdominal trachelectomy in managing early cervical invasion. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30:309–12.
25. Yao T, Mo S, Lin Z. The functional reconstruction of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for early stage cervical carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151:77–81.
26. Du XL, Sheng XG, Jiang T, Li QS, Yu H, Pan CX, et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2011;11:157.
27. Li J, Li Z, Wang H, Zang R, Zhou Y, Ju X, et al. Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients. *Gynecol Oncol* 2011;121:565–70.
28. Saso S, Ghaem-Maghami S, Chatterjee J, Najji O, Farthing A, Mason P, et al. Abdominal radical trachelectomy in West London. *BJOG* 2012;119:187–93.
29. Muraji M, Sudo T, Nakagawa E, Ueno S, Wakahashi S, Kanayama S, et al. Type II versus type III fertility-sparing abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: a comparison of feasibility of surgical outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:479–83.
30. Karateke A, Cam C, Celik C, Baykal B, Tug N, Ozbasli E, et al. Radical trachelectomy in late pregnancy: is it an option? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152: 112–3.
31. Wethington SL, Cibula D, Duska LR, Garrett L, Kim CH, Chi DS, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1251–7.

32. Rodríguez M, Guimares O, Rose PG. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:370–4.
33. Abu-Rustum NR, Su W, Levine DA, Boyd J, Sonoda Y, Laquaglia MP. Pediatric radical abdominal trachelectomy for cervical clear cell carcinoma: a novel surgical approach. *Gynecol Oncol* 2005;97:296–300.
34. Bader AA, Tamussino KF, Moifar F, Bjelic-Radisic V, Winter R. Isolated recurrence at the residual uterine cervix after abdominal radical trachelectomy for early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:785–7.
35. Wan XP, Yan Q, Xi XW, Cai B. Abdominal radical trachelectomy: two new surgical techniques for the conservation of uterine arteries. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16: 1698–704.
36. Ungar L, Smith JR, Palfalvi L, Del Priore G. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol* 2006;108:811–4.
37. Hatami M, Del Priore G, Chudnoff SG, Goldberg GL. Preserving fertility in invasive cervical adenocarcinoma by abdominal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy. *Arch Iran Med* 2006;9:413–6.
38. Matthews KS, Numnum TM, Conner MG, Barnes III M. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for clear cell adenocarcinoma of the upper vagina: a case report. *Gynecol Oncol* 2007;105:820–2.
39. Mandic A, Novakovic P, Nincic D, Zivaljevic M, Rajovic J. Radical abdominal trachelectomy in the 19th gestation week in patients with early invasive cervical carcinoma: case study and overview of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201: e6–8.
40. Kayton ML, Wexler LH, Lewin SN, Park KJ, La Quaglia MP, Abu-Rustum NR. Pediatric radical abdominal trachelectomy for anaplastic embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: an alternative to radical hysterectomy. *J Pediatr Surg* 2009;44:862–7.
41. Gurney EP, Blank SV. Postpartum radical trachelectomy for IB1 squamous cell carcinoma of the cervix diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201: e8-10.
42. Dharan M. Hyaline globules in ectopic decidua in a pregnant woman with cervical squamous cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2009;37:696–8.
43. Abu-Rustum NR, Tal MN, DeLair D, Shih K, Sonoda Y. Radical abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer at 15-week gestation. *Gynecol Oncol* 2010;116: 151–2.
44. Carter J, Smirnova S. A personal experience with radical abdominal trachelectomy for the conservative management of invasive cervical cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:177–82.
45. Enomoto T, Yoshino K, Fujita M, Miyoshi Y, Ueda Y, Koyama S, et al. A successful case of abdominal radical trachelectomy for cervical cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:365–6.
46. Weber T, Obel EB. Pregnancy complications following conization of the uterine cervix (2). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; **58**: 347–51.
47. Buller RE, Jones HW. Pregnancy following cervical conization. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **142**: 506–11.
48. Larsson G, Grundsell H, Gullberg B, Svennerud S. Outcome of pregnancy after conization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; **61**: 461–66.
49. Praest J. Conizatio cervicis uteri. *Ugeskrift For Laeger* 1979; **51**: 3509–11.
50. Sagot P, Caroit Y, Winer N, Lopez P, Boog G. Obstetrical prognosis for carbon dioxide laser conisation of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; **58**: 53–58.
51. Spitzer M, Herman J, Krumholz BA, Lesser M. The fertility of women after cervical laser surgery. *Obstet Gynecol* 1995; **86**: 504–08.
52. M Kyrgiou, G Koliopoulos, P Martin-Hirsch, M Arbyn, W Prendiville, E Paraskevaidis. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2006: 367.
53. René Pareja, Gabriel J. Rendón, Carlos Millán Sanz-Lomana, Otto Monzón, Pedro T. Ramirez. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy — A systematic literature review. *Gynecologic Oncology* 131 (2013) 77–82

### 3.4 Quimioterapia

11. ¿Cuál es el mejor esquema de quimioterapia concomitante a radioterapia (cisplatino, gemcitabine, taxo-carboplatino) como tratamiento con intención curativa en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino	Cisplatino	Gemcitabine	Márgenes positivos Periodo libre de enfermedad
		Taxol-carboplatino (para la subpoblación con adenocarcinoma)	Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

12. En mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino y falla renal, ¿cuál es el mejor esquema de quimioterapia concomitante a la radioterapia (carboplatino, 5-fluoracilo, gemcitabine) como tratamiento con intención curativa?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino con falla renal	No realizar quimioterapia	Carboplatino	Periodo libre de enfermedad Empeoramiento de la falla renal
		5-Fluoracilo	Recaída local o loco-regional Recaída a distancia
		Gemcitabine	Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

13. ¿Se debe realizar tratamiento neoadyuvante a la cirugía para el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante no metastásico de cuello uterino?

Población	Intervenciones	Comparador	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico (IB2, IIA, IIB)	No hacer tratamiento neoadyuvante	Hacer tratamiento neoadyuvante	Porcentaje de remisión Porcentaje de respuesta total y parcial Período libre de enfermedad Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos

14. En mujeres con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino, ¿cuál es el tratamiento no quirúrgico más adecuado (quimioterapia, radioterapia, ninguno) para el manejo sin intención curativa?

Población	Intervenciones	Comparadores	Desenlaces
Mujeres con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino	Quimioterapia	Mejor soporte paliativo sin manejo adicional	Periodo libre de enfermedad
	Radioterapia		Supervivencia
	Quimioterapia más Radioterapia		Calidad de vida
			Eventos adversos

### 3.4.1 Introducción

El cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar de los tumores malignos en la mujer a nivel mundial con 528000 casos y cerca de 265000 muertes, según el reporte de GLOBOCAN 2012 (1). Esta neoplasia ha sido tratada con cirugía, radioterapia o ambas por mucho tiempo; sin embargo, las mujeres con cáncer localmente avanzado tienen altas tasas de recurrencia y peor supervivencia que aquellas con enfermedad temprana posterior a la realización de dichos procedimientos. Se ha encontrado que posterior a la cirugía, existen recaídas de hasta el 30%, con una supervivencia a 5 años entre el 80% para el estadio IB y del 30% para el estadio III (2, 3). Para estos pacientes con enfermedad localmente avanzada, ha surgido la alternativa de la administración concomitante de radioterapia y quimioterapia a base de platino como el tratamiento estándar por sus efectos favorables en reducción en el riesgo de muerte, riesgo de recurrencia y riesgo de recurrencia local al compararlo con la administración de sólo radioterapia (4); siendo el cisplatino la elección, como agente único en la concomitancia, por su mejor perfil de toxicidad y similares tasas de respuesta y supervivencia global al compararlo con la combinación con 5-FU (5). Sin embargo, han surgido nuevas combinaciones con cisplatino con resultados prometedores en diferentes desenlaces, por lo que surge el interrogante de definir cuál es la mejor opción de quimioterapia en la concomitancia con la radioterapia.

Los pacientes con enfermedad localmente avanzada, frecuentemente presentan insuficiencia renal obstructiva. Para estos pacientes, la administración de cisplatino es difícil teniendo en cuenta sus efectos tóxicos a nivel renal. La experiencia del MD Anderson en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IIIB de 1960 a 1993 mostró que de los 983 pacientes tratados con intención curativa, menos del 5% recibieron quimioterapia concomitante y que el 30% de estos pacientes presentaban hidronefrosis (6). Es así que aparece una nueva pregunta sobre cuál sería el mejor esquema de quimioterapia en este escenario clínico y aparecen diferentes alternativas como el carboplatino, gemcitabina entre otros, sin embargo la literatura al respecto es limitada (7, 8).

Recientemente, la quimioterapia neoadyuvante ha sido investigada como estrategia terapéutica para la enfermedad localmente avanzada, por sus ventajas potenciales en disminución del tamaño tumoral, control de las micrometástasis y disminución del compromiso de las márgenes de resección, sin una evidencia clara en supervivencia global (9, 10). A pesar de lo anterior, esta estrategia terapéutica es usada en países donde el acceso a la radioterapia es limitada y en casos especiales como en la mujer en embarazo.

Para los pacientes con enfermedad metastásica o los pacientes en recaída sin opción quirúrgica o de radioterapia, el tratamiento primario es la quimioterapia a base de cisplatino, especialmente en combinación con paclitaxel por los resultados del estudio GOG 204, el cual no mostró diferencias en las diferentes líneas con respecto a tasas de respuesta, en riesgo de muerte pero sí diferencias en perfiles de toxicidad (11), sin embargo como es en el caso de los pacientes con enfermedad localmente avanzada, el cisplatino no puede ser empleado en pacientes con compromiso de la función renal por lo que surge en este escenario el carboplatino por su bajo efecto tóxico renal y la no necesidad de hidratación, con una tasa de respuesta similar y sin diferencias en la supervivencia global (12).

Recientemente, el uso de bevacizumab asociado a la quimioterapia demostró, en un ensayo clínico aleatorizado, un aumento significativo en supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta global con respecto a las líneas de quimioterapia sin bevacizumab (13), sin demostrarse un beneficio en costoefectividad (14). A pesar de los resultados prometedores, requiere análisis económico en países en desarrollo.

El tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado, recurrente sin opción quirúrgica o de radioterapia y del cáncer de cuello uterino metastásico, está en continua evolución, por lo que con la presente GPC nos proponemos a orientar al personal de salud sobre cuál es el manejo más adecuado en cuanto a eficacia y seguridad.

### **3.4.2 Resumen de la evidencia: mejor esquema concomitante a radioterapia**

Para resolver esta pregunta, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el fin de identificar revisiones sistemáticas, meta-análisis o estudios primarios que compararan la efectividad y seguridad de un régimen de quimioradioterapia con cisplatino vs gemcitabina o taxocarboplatino en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino, exceptuando población con carcinoma metastásico. La estrategia de búsqueda, los resultados y procedimientos en la selección de esta búsqueda se encuentran descritos en los Anexos 4 y 5 respectivamente. La evidencia encontrada según el tipo de estudio se evaluó con las herramientas correspondientes.

En la búsqueda no se encontraron revisiones sistemáticas ni meta-análisis que la respondieran pregunta, por lo cual se procedió a realizar la búsqueda de estudios primarios, que condujo a la identificación de doce estudios primarios, de los cuales seis fueron estudios comparativos, y los seis restantes fueron estudios observacionales o ensayos clínicos fase II de un solo brazo, los cuales fueron considerados también como observacionales por carecer de grupo de comparación. Las características generales de los estudios incluidos se describen en la Tablas 3.4.1 a 3.4.4

#### **3.4.2.1 Cisplatino vs gemcitabina**

Tres ensayos clínicos aleatorizados evaluaron esta comparación: en dos estudios se comparó cisplatino vs cisplatino con gemcitabina (15, 16) y en uno se comparó cisplatino vs gemcitabina (17). Dentro de los estudios observacionales, tres evaluaron el uso de gemcitabina con cisplatino (18-20) y uno evaluó el uso de gemcitabina en monoterapia (21). Todos los esquemas de quimioterapia fueron administrados de forma concurrente con radioterapia.

### **3.4.2.2 Cisplatino vs Taxol más carboplatino o derivados**

Tres ensayos clínicos aleatorizados evaluaron esta comparación: se encontró un estudio que comparó cisplatino vs docetaxel más cisplatino (22) y en dos se comparó el cisplatino vs paclitaxel (23, 24). Dentro de los estudios observacionales, uno evaluó carboplatino más paclitaxel (25) y finalmente uno evaluó sólo el carboplatino (26). Todos los esquemas de quimioterapia evaluados fueron administrados de forma concurrente con radioterapia.

### **3.4.3 Calidad de la evidencia**

#### **3.4.3.1 Estudios que comparan cisplatino vs gemcitabina ó gemcitabina más cisplatino**

Se incluyeron 7 estudios, de los cuales tres son ensayos clínicos aleatorizados y cuatro son ensayos clínicos fase II sin grupo de comparación. La calidad global de la evidencia fue calificada de acuerdo a la metodología GRADE como de moderada a muy baja calidad para todos los desenlaces. El riesgo de sesgo fue calificado como serio en los ensayos clínicos, a partir de lo observado en la valoración de la calidad de acuerdo con la herramienta Cochrane, debido a falta en el reporte de asignación aleatoria y enmascaramiento de la asignación, lo cual potencialmente implica sesgo de selección de la población, así como por reporte incompleto de la información, relacionado principalmente con los desenlaces de efectividad, debido a pérdidas de seguimiento relacionadas con la progresión de la enfermedad y toxicidad de las intervenciones (Anexo 6). En relación con los estudios observacionales, el riesgo de sesgo evaluado con la herramienta SIGN para estudios de cohorte mostró un riesgo muy serio de sesgo debido a la naturaleza observacional de los estudios, y a las pérdidas observadas y modificación de las intervenciones en relación con la progresión de la enfermedad y la toxicidad relacionada (Anexo 6). Por otra parte, también se vio afectada la calidad de la evidencia debido a que los estudios observacionales correspondieron a ensayos fase II de un solo brazo, por lo cual se considera evidencia indirecta, ya que al carecer de grupo de comparación, no es posible establecer la efectividad o seguridad de las intervenciones. Finalmente, dentro de los ensayos clínicos, las estimaciones de efectividad fueron imprecisas, con intervalos de confianza amplios, indicando gran variabilidad en las mismas (Anexo 7).

**Tabla 3-6. Características generales de los ensayos clínicos que comparan cisplatino y gemcitabine**

Autor (año)	Tratamiento	N	Edad: Mediana (rango)	Histología				Estadio						Tamaño del tumor: Mediana (rango)
				Adeno-carcinoma	Adeno-escamoso	Esca-moso	Otros	IB-IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	Otros	
Dueñas González 2011	Cisplatino 40mg/m2 y Gemcitabina 125mg/m2 más XRT semanal por 6 semanas más BCT más Cisplatino/Gemcitabina adyuvante	259	45 (22-68)	17	242		0	0	160	1	94	4	0	6 (2-20)cm
	Cisplatino 40mg/m2 más XRT semanal por 6 semanas más BCT	256	46 (18-70)	15	241		0	0	156	1	94	5	0	5.90 (2.8-11.0) cm
Dueñas González 2005	Cisplatino 40mg/m2 más XRT cada semana por 5 semanas más histerectomía	40	49 (25-65)	9		38	0	17	26	0	0	0	0	32.5 (16-81 cm2)
	Cisplatino 40mg/m2 más Gemcitabina 125mg/m2 más XRT cada semana por 5 semanas más histerectomía	43	41 (24-59)	5		31	0	15	25	0	0	0	0	29.2 (16-72 cm2)
Verma 2009	Cisplatino 40mg/m2 semanal con RT	16	47.38 (31-70)	0	0	16	0	0	8	0	8	0	0	NR
	Gemcitabina 150mg/m2 semanal con RT concurrente	20	47.30 (35-65)	0	0	16	0	0	9	0	11	0	0	NR

**Tabla 3-7. Características generales de los estudios observacionales que evaluaron gemcitabine**

Autor (año)	Tratamiento	N	Edad: Mediana (rango)	Histología				Estadio						Tamaño del tumor: Mediana (rango)
				Adeno- carcinoma	Adeno- escamoso	Esca- moso	Otros	IB- IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	Otros	
Hashemi 2013	Gemcitabina 60mg/m2 más Cisplatino 35mg/m2 más XRT en el día uno de cada semana de tratamiento por 5 semanas	30	Promedio 58.13 (29-78)	0	0	30	0	0	17	4	5	2	2	NR
Pattaranutaporn 2001	Gemcitabina 300mg/m2 semanal más XRT más BCT	19	59 (33-68)	0	0	19	0	0	0	19	19	0	0	5-6cm: 8/19
Umanzor 2006	Cisplatino 40mg/m2 más Gemcitabina 125mg/m2 una vez a la semana más XRT más BCT	20	46.8 (28-76)	0	0	20	0	0	16	4	4	0	0	>4cm: 16
Zarbá 2003	Cisplatino 40mg/m2 más Gemcitabina en 4 dosis hasta Mínima Dosis Tolerada (150mg/m2) semanal por 5 semanas más XRT	36	48 (22-70)	0	0	36	0	0	17	18	18	1	0	6.1-7cm: 10

**Tabla 3-8. Características generales de los ensayos clínicos que compararon cisplatino versus taxol-carboplatino o derivados**

Autor (año)	Tratamiento	N	Edad: Mediana (rango)	Histología				Estadio						Tamaño del tumor: Mediana (rango)	Linfadenopatía para-aórtica
				Adeno- carcinoma	Adeno- escamoso	Esca- moso	Otros	IB- IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	Otros		
Pu 2013	Cisplatino 40mg/m2 cada semana por 5 semanas más XRT más BRT	140	45 (24-73)	10	0	130	0	IB: 75 IIA: 65	0	0	0	0	0	>=4cm: 40/140	102
	Docetaxel 30mg/m2 más Cisplatino 30mg/m2 cada semana por 5 semanas más XRT más BRT	145	47 (20-75)	15	0	130	0	IB: 84 IIA: 61	0	0	0	0	0	>=4cm: 50/145	103

Autor (año)	Tratamiento	N	Edad: Mediana (rango)	Histología				Estadio						Tamaño del tumor: Mediana (rango)	Linfadenopatía para-aórtica	
				Adeno-carcinoma	Adeno-escamoso	Esca-moso	Otros	IB-IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	Otros			
Sehouli 2012	Paclitaxel 175mg/m2 más Carboplatino (AUC5) más XRT	132	45.5 (26-72)	35	0	93	4								>4cm: 51	72
	Cisplatino 40mg/m2 semanal más XRT	131	45.0 (17-79)	23	0	104	4								>4cm: 53	65
Geara 2010	Cisplatino 40mg/m2 semanal más XRT	16	56 (37-71)			13	3	9		7			0	4.75 (2.5-8)	3	
	Paclitaxel 50mg/m2 semanal más XRT	15	48 (38-80)			14	1	7		8			0	6 (3-11)	5	

**Tabla 3-9. Características generales de los estudios observacionales que evaluaron taxol-carboplatino o derivados**

Autor (año)	Tratamiento	N	Edad: Mediana (rango)	Histología				Estadio						Tamaño del tumor: Mediana (rango)	Linfadenopatía para-aórtica
				Adeno-carcinoma	Adeno-escamoso	Esca-moso	Otros	IB-IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	Otros		
de Vos 2004	Carboplatino (AUC2) por seis semanas más paclitaxel con dosis escalada (60mg/m2) una vez a la semana por 4 semanas, por 5 y por 6 más XRT	8	45 (38-69)	1	0	7	0	IIA: 2	6	0	0	0	0	NR	NR
Katanyoo 2011	Carboplatino (AUC2 ó 100mg/m2) más XRT	148	Promedio: 50.9 SD: 11.1	NR	NR	Mayoría	NR	0	75	0	71	2	0	>4cm: 82	NR

*Ensayos clínicos aleatorizados:* El estudio de Dueñas y cols (15) fue llevado a cabo entre mayo de 1999 y 2000 en un total de 83 pacientes. Se comparó cisplatino 40mg/m<sup>2</sup> más gemcitabina 125mg/m<sup>2</sup> con radioterapia concurrente vs cisplatino (40mg/m<sup>2</sup>) con radioterapia concurrente. El estudio de Dueñas y cols (16) es un estudio fase III multicéntrico llevado a cabo en Argentina, Bosnia, Herzegovina, India, México, Pakistán, Panamá, Perú y Tailandia. Fue llevado a cabo entre Mayo de 2002 y Marzo de 2004, con 515 mujeres incluidas. Se comparó cisplatino (40mg/m<sup>2</sup>) semanal por 6 semanas vs gemcitabina (125mg/m<sup>2</sup>) más cisplatino (40mg/m<sup>2</sup>) semanal por seis semanas, ambos regímenes con radioterapia concurrente. El estudio de Verma y colaboradores (17) es un estudio observacional tipo cohorte retrospectiva, llevado a cabo entre Julio de 2004 a Junio de 2005. Se evaluó el tratamiento con Cisplatino (40mg/m<sup>2</sup>) semanal, comparado con gemcitabina (150mg/m<sup>2</sup>) semana, ambos regímenes con radioterapia concurrente.

*Estudios observacionales:* El estudio de Hashemi y colaboradores (18) es un estudio fase II realizado entre septiembre de 2009 y septiembre de 2010. Se evaluó quimioradioterapia concurrente con gemcitabina (35mg/m<sup>2</sup>) y cisplatino (60mg/ m<sup>2</sup>) semanal. El estudio de Pattaranutaporn y cols (21) es un estudio fase II llevado a cabo entre enero y abril de 1999. Se evaluó gemcitabina (300mg/m<sup>2</sup>) una vez a la semana, concurrente con radioterapia. En el estudio de Umanzor y cols (19) se evaluó Gemcitabina (125mg/m<sup>2</sup>) y cisplatino (40mg/m<sup>2</sup>) concurrente con radioterapia. Es un ensayo fase II llevado a cabo entre abril 2001 y junio 2002. El estudio de Zarba y colaboradores (20) es un Ensayo fase I/II llevado a cabo entre julio de 1999 a marzo de 2001. Se evaluó cisplatino (40mg/m<sup>2</sup>) y gemcitabina (75mg/m<sup>2</sup> a 150mg/m<sup>2</sup>) concurrente con radioterapia.

### **3.4.3.2 Estudios que comparan cisplatino con taxocarboplatino y similares**

Se incluyeron cinco estudios, de los cuales tres fueron ensayos clínicos aleatorizados, uno fue un ensayo clínico fase II sin grupo de comparación y uno fue una cohorte retrospectiva, sin grupo de comparación. La calidad de la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE fue moderada a muy baja. El riesgo de sesgo en los ensayos clínicos fue valorado con la herramienta Cochrane (Anexo 6), se encontró un riesgo serio de sesgo debido a fallas en el reporte de la asignación aleatoria y enmascaramiento de la asignación, que implicó pérdidas de pacientes posterior a la aleatorización, aunque no se detectó sesgo de selección relacionado. También se detectó como posible fuente de sesgo de selección la falta de enmascaramiento en el seguimiento, lo cual llevó a pérdidas desbalanceadas de pacientes a lo largo del estudio. Los estudios observacionales fueron evaluados con la herramienta SIGN para estudios de cohorte (Anexo 6), se observó riesgo muy serio de sesgos por su naturaleza observacional y por fallas en la definición de las intervenciones y el seguimiento de las pacientes. También, se encontró evidencia con baja precisión, por lo cual, en general, los desenlaces fueron calificados con riesgo serio a muy serio de imprecisión, así como indirecta en el caso de los estudios observacionales (Anexo 6).

*Ensayos clínicos aleatorizados:* El estudio de Pu y colaboradores (22) es un ensayo clínico aleatorizado realizado entre abril de 2003 a abril de 2008 en China. Se comparó cisplatino (40mg/m<sup>2</sup>) semanal concurrente con radioterapia vs docetaxel (40mg/m<sup>2</sup>) más cisplatino (30mg/m<sup>2</sup>) semanal concurrente con radioterapia. El estudio de Sehouli y col comparó un régimen basado en paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> más carboplatino (5 veces el AUC) vs cisplatino 40mg/m<sup>2</sup> semanal, con radioterapia concurrente. El estudio de Geara y colaboradores (24) es un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo con pacientes del American University of Beirut Medical Center entre Mayo de 2000 y Mayo de 2004. Se comparó cisplatino (40mg/m<sup>2</sup>) semanal con radioterapia

concurrente vs paclitaxel (50mg/m<sup>2</sup>) semanal con radioterapia concurrente.

*Estudios observacionales:* El estudio de Vos y colaboradores (25) es un ensayo fase II de un brazo, se llevó a cabo entre enero de 2000 y marzo de 2002. Se evaluó carboplatino (dos veces el AUC) y paclitaxel (60mg/m<sup>2</sup>) cada semana, concomitante con radioterapia. El estudio de Katanyoo y colaboradores (26) es un estudio retrospectivo de pacientes manejadas entre enero de 1997 y diciembre de 2008. Se evaluó carboplatino (100mg/m<sup>2</sup> ó 2 veces el AUC, a la semana) concurrente con radioterapia.

### **3.4.4 Resumen de resultados**

#### **3.4.4.1 Comparación cisplatino vs. Cisplatino más gemcitabina**

##### **3.4.4.1.1 Márgenes positivos ó respuesta parcial**

Seis estudios evaluaron este desenlace. En el estudio de Dueñas González y colaboradores se evaluó el tratamiento con cisplatino vs cisplatino y gemcitabina (mediana de 20 meses de seguimiento), en el cual se encontró una mayor frecuencia de respuesta parcial en el grupo de tratamiento con cisplatino, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR: 2 IC95% 1.02-3.91) (15). En el estudio de Verma 2009, con una mediana de seguimiento entre 10.4 meses y 10.9 meses, no se observaron diferencias en la ocurrencia de respuesta parcial en pacientes manejadas con cisplatino vs quienes recibieron gemcitabina, aunque la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa (RR 1.04 IC95% 0.39-2.8) (17).

En relación con los estudios observacionales que evaluaron el uso de gemcitabina como parte de la radioquimioterapia concurrente, Hashemi y colaboradores encontraron que en tres meses de seguimiento posterior al tratamiento con gemcitabina más cisplatino, se presentaron residuos de hasta 2.5cm en cérvix en 16.7% de las pacientes (18). Umanzor y colaboradores (19) encontraron, en un rango de seguimiento de 12-29 meses, respuesta parcial en 10% de las pacientes y Zarbá y colaboradores (20) observaron 11.1% de pacientes con respuesta parcial con una mediana de seguimiento de 26 meses. Pattaranutaporn y colaboradores evaluaron el uso de gemcitabina concurrente con radioterapia, y encontraron en un rango de seguimiento de 7.4 meses a 22.9 meses, respuesta parcial o no respuesta en 10.5% de las pacientes (21).

##### **3.4.4.1.2 Progresión de la enfermedad**

Seis estudios evaluaron este desenlace. En el estudio de Dueñas González y colaboradores (2005) no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la progresión de la enfermedad al comparar el tratamiento con cisplatino vs cisplatino más gemcitabina en 20 meses de seguimiento (se presentaron dos casos de progresión en el grupo de monoterapia, vs ninguno en el grupo de tratamiento combinado, RR no estimable) (15). En la misma comparación, sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente significativa, a favor del régimen combinado, con una mediana de seguimiento de 46 meses (HR: 0.68 IC95% 0.49-0.95) (16). En un rango de seguimiento de 10.4 meses-10.9 meses, Verma y colaboradores no encontraron diferencias significativas en la progresión libre de la enfermedad con el tratamiento con cisplatino comparado con gemcitabina en la radioquimioterapia concurrente (RR 1.15 IC95% 0.7-1.86) (17).

En los estudios observacionales, la progresión de la enfermedad fue de 0% en 19 pacientes manejadas con gemcitabina en quimioradioterapia concurrente (21), mientras la supervivencia libre de progresión bajo tratamiento con cisplatino más gemcitabina fue de 80% en un rango de seguimiento de 12-29 meses (19), y del 67% para el mismo régimen en el estudio de Zarbá y colaboradores (20).

#### **3.4.4.1.3 Recaída loco-regional**

Siete estudios evaluaron este desenlace. Se observó recaída local en 5% de las pacientes tratadas con cisplatino, vs 0% en las pacientes tratadas con el régimen combinado de cisplatino más gemcitabina en una mediana de 20 meses de seguimiento (15). Esto es similar a lo observado con la misma comparación posteriormente en el estudio de Dueñas González en 2011, donde la frecuencia de recaída local fue inferior en el grupo manejado con el tratamiento combinado de cisplatino más gemcitabina vs cisplatino en una mediana de 46 meses de seguimiento, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 0.68 IC95% 0.44-1.06) (16). En la comparación de cisplatino vs gemcitabina, no se observaron diferencias en la recaída local entre las dos alternativas (RR 0.98 IC95% 0.63-1.52) en un rango de seguimiento hasta 10.9 meses (17).

Se observó 6.7% de recaída locoregional en tratamiento con gemcitabina más cisplatino en un rango de tres meses de seguimiento (18), del 10% en un rango de seguimiento de 12-29 meses en tratamiento de cisplatino más gemcitabina (19) y del 11% en tratamiento combinado de gemcitabina más cisplatino en una mediana de 26 meses de seguimiento (20), del 10.5% en tratamiento con gemcitabina en un rango de 7.4-22.9 meses de seguimiento (21).

#### **3.4.4.1.4 Recaída a distancia**

Seis estudios evaluaron este desenlace. No se observaron diferencias en la recaída a distancia en una mediana de 20 meses de seguimiento posterior al tratamiento con cisplatino vs cisplatino más gemcitabina (RR 1.08 IC95% 0.07-16.62) (15), sin embargo, en una mediana de seguimiento de 46.9 meses se observó que el riesgo de recaída a distancia en pacientes que recibieron cisplatino más gemcitabina fue menor comparado con el de quienes recibieron la intervención combinada (RR 0.51 IC95% 0.31-0.83) (16). Al comparar sólo cisplatino vs gemcitabina, esta diferencia también favoreció a la gemcitabina, pero no fue estadísticamente significativa, con un seguimiento entre 10.4 a 10.9 meses (RR 1.1 IC95% 0.88-1.38) (17).

Se observó recaída a distancia en 23.3% de pacientes en tratamiento con gemcitabina más cisplatino en 3 meses de seguimiento (18), 5.3% de recaída a distancia en 7.4-22.9 meses de seguimiento posterior a tratamiento con gemcitabina (21) y en 8.3% en una mediana de 26 meses posterior a tratamiento de cisplatino más gemcitabina (20).

#### **3.4.4.1.5 Supervivencia global**

Cinco estudio evaluaron este desenlace. En el estudio de Dueñas González no se encontraron diferencias en la supervivencia global en 20 meses de seguimiento entre el tratamiento con cisplatino (5%) vs cisplatino más gemcitabina (0%) (15), pero para la misma comparación se encontró diferencia estadísticamente significativa en una mediana de seguimiento de 46.9 meses,

a favor del tratamiento combinado (HR 0.68 IC95% 0.49-0.95) (16). Se observó 100% de supervivencia en un rango de 7.4-22.9 meses de seguimiento posterior a tratamiento con gemcitabina (21), de 85% a dos años de seguimiento posterior al tratamiento con cisplatino más gemcitabina (19) y de 72.2% en tres años de seguimiento posterior a tratamiento con el mismo régimen (20).

#### **3.4.4.1.6 Eventos adversos**

Los eventos adversos hematológicos más frecuentes encontrados en los ensayos clínicos fueron la trombocitopenia grado 0 (RR 1.02 IC95% 0.95-1.16 a favor del cisplatino vs cisplatino más gemcitabina) (15), la neutropenia febril grado 0 (RR 0.98 IC95% 0.96-1.0 a favor del cisplatino vs Cisplatino más gemcitabina) (16) y la anemia grado 1 (RR 1.14 IC95% 0.66-1.97 a favor de la gemcitabina vs cisplatino) (17). Los eventos adversos no hematológicos más frecuentes fueron las reacciones cutáneas grado 0 (RR 1.14 IC95% 0.93-1.4 a favor del cisplatino vs cisplatino más gemcitabina) (15) y grado 1 (RR 0.98 IC95% 0.63-1.52 a favor del cisplatino vs gemcitabina) (17), y la alteración en la creatinina grado 0 (RR 0.97 IC95% 0.95-1 a favor de la combinación cisplatino más gemcitabina vs cisplatino solo) (16).

En relación con los eventos adversos grado 3-4, fueron más frecuentes en general los hematológicos en el grupo de régimen combinado (71.9%) que en el grupo de cisplatino (23.9%) (16), la leucopenia grado 3 en el grupo de régimen combinado (60%) que en el grupo de cisplatino (17.5%) (15). La anemia grado 3 fue más frecuente en el grupo cisplatino (2/16 pacientes) que en el de gemcitabina (4/20); y dentro de los no hematológicos, la toxicidad gastrointestinal baja (2/16 pacientes) en el grupo de cisplatino que en el grupo de gemcitabina (3/20 pacientes) (17).

En los estudios observacionales, se observó anemia grado 1 un 36.7% de seguimiento en el régimen combinado de gemcitabina más cisplatino (18), leucopenia grado 1-2 en 94.7% de pacientes en tratamiento con gemcitabina (21), anemia y neutropenia grado 2 en 15% cada una, posterior al tratamiento con cisplatino y gemcitabina (19), y cutánea en 3.8% de pacientes posterior al tratamiento con cisplatino más gemcitabina (20). En relación con los eventos adversos no hematológicos, se observó cistitis grado 1 en 46.7% de pacientes en tratamiento con gemcitabina más cisplatino (18), diarrea grado 1-2 en 52.6% de pacientes en manejo con gemcitabina (21); y en 35.0% en pacientes en manejo cisplatino más gemcitabina (19). En relación con los eventos adversos grado 3-4, se observó que el más frecuente fue la leucopenia grado 3 en 10% de pacientes en manejo con gemcitabina más cisplatino (18); anemia, diarrea y dermatitis en 1/19 pacientes, cada uno, en manejo con gemcitabina (21); y diarrea, mucositis y náusea/vómito grado 3 en 11.5%, respectivamente, en pacientes en manejo con cisplatino más gemcitabina (20)

#### **3.4.4.2 Taxocarboplatino, paclitaxel y otros**

##### **3.4.4.2.1 Márgenes positivos o respuesta parcial**

Dos estudios evaluaron este desenlace. En el estudio de de Vos y colaboradores, la frecuencia de márgenes positivos posterior al tratamiento con carboplatino más paclitaxel, en una mediana de seguimiento de 26 meses, fue de 2/8 pacientes (25%) (25). En el estudio observacional de Katanyoo y colaboradores se evaluó la respuesta parcial al tratamiento con carboplatino en un

rango de seguimiento de 2-166 meses, la cual fue de 4.1% en 148 pacientes incluidas en el estudio (26).

#### **3.4.4.2 Progresión de la enfermedad**

Éste desenlace se evaluó en tres estudios. La supervivencia libre de progresión de la enfermedad se evaluó en el estudio de Pu y colaboradores, donde se comparó el régimen de quimiorradioterapia concurrente con cisplatino vs docetaxel más cisplatino, en el cual, con una mediana de seguimiento de 60 meses, ésta fue superior en el grupo de régimen combinado, aunque no fue estadísticamente significativa esta diferencia (HR 0.64 IC95% 0.4-1.03) (22). Tampoco fue superior el tratamiento combinado de paclitaxel más carboplatino comparado con cisplatino en relación con supervivencia libre de progresión en dos años de seguimiento (RR 1.07 IC95% 0.94-1.21) (23). En un estudio observacional se encontró supervivencia libre de progresión en 5 años de seguimiento posterior a quimiorradioterapia concurrente con carboplatino de 62.8% (26).

#### **3.4.4.2.3 Recaída loco regional**

Éste desenlace se evaluó en tres estudios. Se observó una mayor recaída locorregional en pacientes tratadas con cisplatino que con la combinación cisplatino más docetaxel en una mediana de 60 meses de seguimiento, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 1.48 IC95% 0.78-2.81) (22). Por otra parte, se observó mayor recaída local en pacientes manejadas con paclitaxel más carboplatino que con cisplatino, en dos años de seguimiento (RR: 1.12 IC95% 0.33-3.83) (23). Finalmente, se observó mayor recaída en pacientes manejadas con paclitaxel que con cisplatino, en 10 años de seguimiento (RR 0.94 IC95% 0.22-3.94) (24). En pacientes que recibieron carboplatino, se observó recaída local o locorregional en 4.7% de las pacientes en un rango de seguimiento entre 25-166 meses (26).

#### **3.4.4.2.4 Recaída a distancia**

Éste desenlace se evaluó en cinco estudios. Se observó mayor recaída a distancia en pacientes manejadas con cisplatino que con la combinación cisplatino más docetaxel en una mediana de 60 meses de seguimiento, aunque la diferencia no fue significativa (RR 1.81 IC95% 0.54-6.06) (22). También, se observó mayor recaída a distancia en el manejo con cisplatino comparado con paclitaxel en dos años de seguimiento, diferencia que fue estadísticamente significativa (RR 0.35 IC95% 0.18-0.71) (24). En la comparación cisplatino vs paclitaxel, se observó mayor recaída distal en pacientes manejados con paclitaxel que con cisplatino (RR 0.75 IC95% 0.25-2.28) (24). En pacientes que recibieron carboplatino más paclitaxel no se observó recaída local o locorregional (25). Sin embargo, en pacientes que recibieron carboplatino, se observó recaída local o locorregional de 19.6% en un periodo de seguimiento entre 25-166 meses (26).

#### **3.4.4.2.5 Supervivencia global**

Este desenlace se evaluó en cuatro estudios. La tasa de supervivencia global fue mayor en pacientes que recibieron docetaxel más cisplatino en una mediana de 60 meses de seguimiento, comparado con quienes recibieron cisplatino, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 0.65 IC95% 0.39-1.09) (22). También, se observó mayor supervivencia global

en cinco años de seguimiento en las pacientes que recibieron paclitaxel vs quienes recibieron carboplatino, comparado con quienes recibieron cisplatino, a favor de la intervención combinada (RR 1.08 IC95% 0.91-1.25) (23). Finalmente, las pacientes que recibieron cisplatino tuvieron mayor supervivencia a 10 años de seguimiento que quienes recibieron paclitaxel (RR 1.25 IC95% 0.57-2.75) (10). La supervivencia global a 5 años de seguimiento fue de 63.5% en pacientes que recibieron carboplatino (26).

#### **3.4.4.2.6 Eventos adversos**

Se observó mayor frecuencia de eventos adversos hematológicos grado cero en el grupo de pacientes manejadas con el régimen de cisplatino vs docetaxel más cisplatino en 5 años de seguimiento (RR: 1.58 IC95% 1.18-2.11) (22). Por su parte, en pacientes manejadas con cisplatino, se observaron más frecuentemente eventos adversos hematológicos grado 3-4 comparado con quienes recibieron paclitaxel más carboplatino en 2 años de seguimiento (RR 0.6 IC95% 0.43-0.83) (23). En pacientes manejadas con paclitaxel se observó mayor ocurrencia de leucopenia grado 1-4 que en pacientes que recibieron cisplatino, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 0.7 IC95% 0.19-2.63) (24).

En relación con los eventos adversos no hematológicos, se observaron más eventos grado 0 en el sistema nervioso en pacientes que recibieron cisplatino que en quienes recibieron docetaxel más cisplatino, la cual fue una diferencia significativa (RR 1.58 IC95% 1.17-2.11) (22). También, fue más frecuente la alopecia grado 2 en pacientes que recibieron paclitaxel que en quienes recibieron cisplatino (RR 0.6 IC95% 0.43-0.83) (23). Se observó mayor frecuencia de diarrea grado 3-4 en pacientes que recibieron paclitaxel que en quienes recibieron cisplatino (RR 0.7 IC95% 0.32-1.55) (24).

En general, eventos adversos grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibieron docetaxel más cisplatino (37.9%) que en quienes recibieron cisplatino (23.6%); en el grupo de pacientes que recibió cisplatino (48%) comparado con quienes recibieron un régimen de paclitaxel más carboplatino (34%;  $p=0.028$ ). En el estudio de Geara y colaboradores se observó más frecuentemente eventos adversos hematológicos grado 3-4 en el grupo que recibió cisplatino (12%) que en quienes recibieron paclitaxel (7%), mientras en el grupo de paclitaxel fue más frecuente la diarrea grado  $\geq 3$  (53%) que en el grupo cisplatino (37%).

En relación con los estudios observacionales, los eventos adversos hematológicos más frecuentes observados fueron neutropenia grado 3 (1/8 pacientes) en pacientes que recibieron carboplatino más paclitaxel (25) y anemia, trombocitopenia y neutropenia grado 1-2 en 28.4% de pacientes que recibieron carboplatino (26). Los eventos adversos no hematológicos más frecuentes observados fueron dolor abdominal en 5/8 pacientes que recibieron carboplatino más paclitaxel (25) y náusea, vómito, disuria y diarrea grado 1 y 2 en 39.2% de pacientes que recibieron carboplatino (26). Los eventos adversos grado 3-4 más frecuentemente observados en los pacientes que recibieron carboplatino más paclitaxel fueron leucopenia y anemia grado 3 en 1/8 pacientes, respectivamente, y diarrea en 3/8 pacientes (25).

#### **3.4.4.2.7 Calidad de vida**

Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios evaluados.

### 3.4.5 Resumen de la evidencia: tratamiento en falla renal

Para resolver esta pregunta, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el fin de identificar revisiones sistemáticas, meta análisis o estudios primarios que compararan la efectividad y seguridad de un régimen de quimioterapia con carboplatino, 5-fluoracilo o gemcitabina en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino con falla renal. La estrategia de búsqueda, los resultados y procedimientos en la selección de esta búsqueda se encuentran descritos en los anexos 4 y 5.

En la búsqueda no se encontraron revisiones sistemáticas ni meta análisis que la respondieran pregunta, por lo cual se procedió a realizar la búsqueda de estudios primarios, que condujo a la identificación de cuatro estudios observacionales, de los cuales uno fue una cohorte retrospectiva que comparó el uso de cisplatino vs carboplatino vs no quimioterapia (27), uno fue un ensayo clínico fase II con comparador histórico que comparó carboplatino vs Cisplatino (7), uno fue un ensayo clínico fase II sin grupo de comparación que evaluó el uso de gemcitabina (8) y otro fue un ensayo clínico fase II que evaluó el uso de cisplatino seguido por 5FU (28), todas las intervenciones con radioterapia concurrente.

#### 3.4.5.1 Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia fue evaluada con la metodología GRADE, de acuerdo a la cual, se calificó como de muy baja calidad para todos los desenlaces (Anexo 7). Dado que los estudios se consideraron observacionales, se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta SIGN para estudios de cohorte, de acuerdo al cual la evidencia tuvo alto riesgo de sesgo por su naturaleza observacional, por no abordar las fuentes de confusión en el caso de los estudios de cohorte retrospectiva o las diferencias en línea de base en el caso del estudio con comparador histórico (Anexo 6). Por otra parte, sólo el estudio de Cetina y colaboradores (8) fue realizado exclusivamente con pacientes con falla renal, mientras los demás estudios incluyeron pacientes con falla renal pero no realizaron análisis de subgrupos específicos para esta población, por lo cual la evidencia es indirecta. Además, en los estudios en los que se realizaron comparaciones, la evidencia fue imprecisa por intervalos de confianza muy amplios, mostrando una gran variabilidad en la estimación.

Las características generales de los estudios incluidos se describen en la Tabla 3.4.5. El estudio de Cetina y colaboradores (8) es una serie de casos de 9 pacientes manejadas entre julio 2002 y mayo de 2003. Se seleccionaron pacientes no tratadas con diagnóstico histológico de cáncer cervical y compromiso renal (incremento en creatinina sérica) con FIGO IIIB y IVB (por nódulos linfáticos inguinales positivos) con WHO 1-2. La creatinina sérica en estas pacientes estuvo entre 1.6-18.5mg/100ml (mediana 3.3). Se evaluó Gemcitabina 300mg/m<sup>2</sup> más radioterapia concurrente. El estudio de Au Yeung y colaboradores (27) es un estudio de cohorte retrospectiva llevado a cabo entre enero de 1996 y febrero de 2011, un 27 % de las pacientes tenían compromiso renal al ingreso al estudio, pero no se realizó análisis de subgrupos en esta población. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cáncer cervical (FIGO IB-IV) que hubieran sido manejadas con cisplatino más radioterapia concurrente, carboplatino con radioterapia concurrente por decisión del médico tratante o sin quimioterapia; en ésta revisión se presentan los resultados observados en la comparación carboplatino con radioterapia concurrente vs radioterapia sola. El estudio de Nam y colaboradores (7) es un cohorte ambispectiva con comparador histórico basada en un registro de pacientes con cáncer cervical localmente avanzado entre enero de 2007 y abril de 2010. Se evaluó carboplatino (100mg/m<sup>2</sup>)

semanal vs cisplatino 40mg/m<sup>2</sup> semanal, no se reporta la proporción de pacientes con falla renal. Se seleccionaron a las pacientes que recibieron CarboRT ó CisRT usando pareo por frecuencia. El estudio de Ghaemmaghami y colaboradores (28) es un ensayo clínico de fase II de un solo brazo llevó a cabo entre septiembre de 2000 y septiembre de 2001 para evaluar 5-FU (1g/m<sup>2</sup>) y cisplatino (50mg/m<sup>2</sup>) ó carboplatino (300mg/m<sup>2</sup>) en 10 pacientes, no se reporta la proporción de pacientes con falla renal ni se discriminan los resultados dependiendo del esquema recibido.

### **3.4.5.2 Resumen de resultados**

#### **3.4.5.2.1 Empeoramiento de la función renal**

Sólo el estudio de Cetina y colaboradores evaluó los desenlaces relacionados con la función renal. La creatinina sérica pre-tratamiento en las pacientes fue de 1.6-18.5mg/100ml (mediana: 3.3, promedio: 6.8) y la depuración de creatinina: 4-57mg/ml/min (mediana: 17, promedio 22.1). Cuatro pacientes recibieron nefrostomía percutánea y cuatro eran sintomáticas por falla renal. Todas las pacientes tuvieron regreso a creatinina sérica normal o cercana a la normal, excepto una paciente que persistió con creatinina anormal. El valor promedio de depuración de creatinina estimado previo al tratamiento fue 22.78mg/ml/min, y posteriormente fue de 54.3mg/ml/min (p=0.0058). Todas las pacientes completaron el régimen propuesto de quimioterapia (8).

#### **3.4.5.2.2 Márgenes positivos o respuesta parcial**

Tres estudios evaluaron este desenlace. En el estudio de Cetina y colaboradores, se observó respuesta parcial en 1/9 pacientes incluidas en el estudio, en un rango de 1 año de seguimiento (8). En el estudio de Nam y colaboradores, con un rango de seguimiento de 120 meses, hubo mayor respuesta parcial en pacientes en tratamiento con carboplatino que en pacientes con cisplatino, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 1.37, IC95%: 0.79-2.39) (7). En el estudio de Ghaemmaghami y colaboradores, en un año de seguimiento, posterior a tratamiento con cisplatino más 5FU, se observó respuesta parcial en 3/10 pacientes (28).

#### **3.4.5.2.3 Progresión de la enfermedad**

Cuatro estudios evaluaron este desenlace. En 9 pacientes con falla renal manejadas con gemcitabina 300mg/m<sup>2</sup> en el estudio de Cetina y colaboradores, se observó progresión de la enfermedad en 2/9 pacientes (8). En el estudio de Au Yeung y colaboradores, en comparación con no recibir quimioterapia, con un seguimiento de 5 años, no se observó diferencia en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad en quienes recibieron carboplatino comparado con no recibir quimioterapia (HR 1.50 IC95 % 0.90-2.48); al ajustar por las características de base de las pacientes tampoco se observaron diferencias significativas (HR 1.19 IC95 % 0.67-2.09) (27). En el estudio de Nam y colaboradores, en pacientes con carboplatino la supervivencia libre de progresión a 3 años fue mayor en el grupo de cisplatino comparado con el grupo con carboplatino (HR 1.21 IC95 % 0.52-2.81) (7). En el estudio de Ghaemmaghami y colaboradores, la progresión de la enfermedad se observó en 2/10 pacientes (28).

**Tabla 3-10. Características de los estudios incluidos para la pregunta de quimioterapia en falla renal**

Autor (año)	Tratamiento	N	Edad: Mediana (rango)	Histología				Estadio						Tamaño del tumor	Linfadenopatía para-aórtica
				Adeno- carcinom a	Adeno- escamos o	Esca- - mos o	Otro s	IB- IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	Otro s		
Cetina 2004	Gemcitabina 300mg/m2 semanal más XRT	9	51 (30- 76)	0	0	9	0	0	0	0	8	1	0	NR	NR
Nam 2013	Carboplatino 100mg/m2 semanal más XRT	51	Promedio 65.1 SD9.0	3	0	47	1	4	31	3	10	3	0	Promedio 45.2 SD 16.4	22
	Cisplatino 40mg/m2 semanal más XRT	48	Promedio 65.1 SD3.9	4	0	43	1	5	32	1	9	1	0	Promedio 40.8 SD 20.2	27
Au Yeung 2013	Cisplatino	26 9	53 (IQR: 41-63)	36	0	233	0	215		54			0	41.5mm3 (IQR19.1- 73.3)	113
	Carboplatino	59	73 (IQR: 67-81)	5	0	54	0	39		20			0	33.5mm3 (IQR11.0- 63.6)	26
	No quimioterapia	11 4	65 (IQR: 52-77)	7	0	107	0	86		28			0	34.6mm3 (IQR16.8- 77.0)	21
Ghaemmaghami 2003	Cisplatino 50mg/m2 (en el primer día) seguido por 5FU 1g/m2 (por 4 días) cada tres semanas hasta progresión ó toxicidad	10	52 (28- 70)	0	0	10	0	5	5	0	0	0	0	NR	NR

#### 3.4.5.2.4 *Recaída loco regional y recaída a distancia*

Cuatro estudios evaluaron este desenlace. En el estudio de Cetina y colaboradores se observó recaída local en 1/9 pacientes, mientras en 1/9 pacientes se observó recaída a distancia, en 6 meses de seguimiento (8). En el estudio de Au Yeung, las pacientes que recibieron carboplatino no mostraron diferencias en el riesgo de recaída regional (RR 0.97 IC95 % 0.85-1.10); este comportamiento se mantuvo al realizar el análisis ajustando por las características de base de las pacientes (27). En el estudio de Nam y colaboradores, las pacientes que recibieron carboplatino mostraron más recaída local que quienes recibieron cisplatino (HR: 1.44 IC95 % 0.25-8.24) (7). Finalmente, en el estudio de Ghaemmaghami y colaboradores, 8/10 pacientes presentaron recaída local en los 12 meses posterior al tratamiento con cisplatino y 5-FU (28).

La supervivencia libre de recaída a distancia en el estudio de Au Yeung y colaboradores fue mayor en el grupo de pacientes que recibió carboplatino que en quienes no recibieron quimioterapia (RR 0.87 IC95 % 0.70-1.07) (27), mientras en el estudio de Nam y colaboradores se observó mayor recaída a distancia en quienes recibieron cisplatino que en quienes recibieron carboplatino (RR 0.72 IC95 % 0.27-1.92) (7). En el estudio de Ghaemmaghami, la recaída a distancia se observó en una paciente (28).

#### 3.4.5.2.5 *Supervivencia global*

Cuatro estudios evaluaron éste desenlace. En el estudio de Cetina y colaboradores, la supervivencia global en 11 meses de seguimiento fue del 100% (8). En el estudio de Au Yeung, comparado con el grupo de pacientes que no recibió quimioterapia, la supervivencia a 5 años de seguimiento fue inferior en el grupo que recibió carboplatino, de forma estadísticamente significativa (HR 1.56 IC95 % 1.04-2.34); sin embargo, la diferencia perdió significación estadística al ajustar por las características de base de las pacientes (HR 1.46 IC95 % 0.90-2.35), lo cual sugiere que la diferencia significativa observada se debía a las características de base de las pacientes (27). En el estudio de Nam y colaboradores, se observó supervivencia global a 3 años superior en el grupo de pacientes que recibió cisplatino que en el grupo que recibió carboplatino (HR 1.8 IC95 % 0.49-6.54) (7). En el estudio de Ghaemmaghami y colaboradores, la supervivencia global en el año de seguimiento fue de 7/10 (28).

#### 3.4.5.2.6 *Eventos adversos*

En las 9 pacientes con falla renal del estudio de Cetina y colaboradores, asociado al manejo con gemcitabina 300mg/m<sup>2</sup> se observó que el evento hematológico más frecuente fue leucopenia grado 3-4, el cual se presentó en todas las pacientes, mientras el no hematológico más frecuente fue disuria y proctitis, también en todas las pacientes. Dentro de los eventos adversos grado 3-4, el no hematológico más frecuente fue la infección, la dermatitis y náusea/vómito en 2 pacientes, respectivamente (8). Los eventos adversos más frecuentes observados en el estudio de Nam y colaboradores fueron trombocitopenia grado 0, que fue más frecuente en el grupo de carboplatino comparado con el grupo cisplatino y trombocitopenia grado 0 (7). Por otra parte, en la comparación de cisplatino vs carboplatino, se observó que el evento adverso no hematológico más frecuente fue falla renal y zoster grado 0, el cual fue más frecuente en el grupo de carboplatino que en el de cisplatino, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 0.98 IC95 % 0.94-1.02) (27), mientras en el estudio de Ghaemmaghami y colaboradores el

más frecuente fue alopecia grado 0 (46 pacientes). Dentro de los eventos adversos grado 3-4, el hematológico más frecuente fue la neutropenia con trombocitopenia, en el grupo de carboplatino que en el de cisplatino (5/51 pacientes vs 7/48 pacientes), mientras el no hematológico fue zoster y falla renal, en 1/51 pacientes en el grupo carboplatino, mientras en cisplatino fue náusea y fatiga (2/48, respectivamente) (7). En el estudio de Ghaemmaghami, el hematológico más frecuente fue la granulocitopenia en 7/42 ciclos, mientras en el no hematológico fue la mucositis en 5/42 ciclos (28).

#### **3.4.5.2.7 Calidad de vida**

Este desenlace no fue evaluado en ninguno de los estudios evaluados.

### **3.4.6 Resumen de la evidencia: quimioterapia neoadyuvante a cirugía**

Dentro de la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) no se obtuvo evidencia para esta pregunta. La búsqueda de estudios integrativos arrojó un total de 2 revisiones sistemáticas. La estrategia de la búsqueda se presenta en el anexo 4. El flujograma que muestra la totalidad de los estudios encontrados, con las razones de exclusión, se presenta en el Anexo 5, Figura A5.11.

#### **3.4.6.1 Calidad de la evidencia**

Para la evaluación de la calidad de la evidencia se empleó la metodología GRADE. La calificación del riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas se realizó con la herramienta AMSTAR.

##### **3.4.6.1.1 Estudios integrativos**

Las dos revisiones sistemáticas incluidas mostraron una calidad entre buena y aceptable, con puntuación AMSTAR de 11/11 (29), y 7/11 (30), dado a que dentro de los criterios no se reporta inclusión de estudios independiente del tipo o estado de publicación, no se reporta el listado de estudios excluidos ni la evaluación de la calidad de los estudios. Las evaluaciones de calidad se encuentran en el Anexo 6, Tablas A6.7 y A6.8. Las características de las revisiones se muestran en la tabla 3.4.6.

**Tabla 3-11. Características de los estudios incluidos en la revisión Cochrane**

Autor, Año	Estudios incluidos	Diseño	Participantes	Estadios clínicos	Tipo histológico	Intervencion	Control	Desenlaces
Rydzewska, 2012	6	ECA	Total: 1078 Intervención: 549 Control: 529	IB - IIIB	CCE, ADC, AEC	Qumioterapia neoadyuvante a la cirugía (con o sin radioterapia)	Cirugía sola o radioterapia (con o sin radioterapia)	Supervivencia global Supervivencia libre de progresión Recurrencia local y a distancia Tasas de resección radical Morbilidad quirúrgica Hallazgos patológicos
H.S. Kim, 2013	9	5 ECA y 4 observacionales	Total: 1540 Intervención: 652 Control: 888	IB - IIA	CCE, ADC, AEC	Qumioterapia neoadyuvante a la cirugía	Tratamiento primario quirúrgico	Disminución de factores de riesgo (alto e intermedio) Necesidad de radioterapia Recurrencia de la enfermedad Supervivencia libre de progresión y global

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; CCE: Carcinoma escamocelular; ADC: Adenocarcinoma; AEC: Carcinoma adeno-escamoso

### 3.4.6.2 Resumen de resultados

#### 3.4.6.2.1 Comparación 1: Quimioterapia neoadyuvante a la cirugía versus Cirugía Sola

La búsqueda sistemática arrojó una revisión de Cochrane, en su versión actualizada a 2012, en la que se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados, con el objetivo de evaluar el rol de la quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de cuello uterino temprano o localmente avanzado, quienes no hubieran sido expuestas a ningún tipo previo de quimioterapia. Se incluyeron también estudios en los que se encontraron mujeres con tumores inoperables y que recibieron radioterapia radical en lugar de la cirugía. Estudios en los que se dio radioterapia posoperatoria fueron incluidos siempre que este tratamiento posoperatorio fuera dado en ambos brazos. La supervivencia global fue el desenlace principal, así como supervivencia libre de progresión, recurrencia local y a distancia, tasas de resección radical y morbilidad quirúrgica. Debido a que todos los estudios incluidos reportaron información sobre hallazgos patológicos, un análisis posterior fue realizado para conocer su influencia sobre los resultados globales. Las características de los estudios incluidos se muestran en la tabla 3.4.7.

**Tabla 3-12. Características de los estudios incluidos en la revisión Cochrane**

Autor, Año	Realización estudio	QN A	Qx sola	Estadios	Tipo histológico	Exclusión de análisis	Comparación	Desenlaces
Sardi, 2007	1987-1992	104	106	IB1-IB2	CCE	5 pacientes incluidos en otros estudios	QNA más Qx (o radioterapia) vs Qx (o radioterapia)	Supervivencia Supervivencia libre de enfermedad Toxicidad Hallazgos patológicos Respuesta Clínica
Napolitano, 2003	1986-1995	106	86	IB-III B	CCE	20 pacientes sin cirugía	QNA más Qx (o radioterapia) vs Qx (o radioterapia)	Supervivencia Supervivencia libre de enfermedad Morbilidad Toxicidad
Cai, 2006	1999-2001	53	54	IB1-IB2	CCE y ADC	AIT - Solo un paciente por violación	QNA más Qx (con o sin radioterapia) vs Qx (con o sin radioterapia)	Supervivencia a 5 años Supervivencia libre de progresión Hallazgos patológicos Respuesta Clínica

Katsumata, 2006	2001-2005	67	67	IB2-IIB (bulky)	CCE	0	QNA más Qx (con o sin radioterapia) vs Qx (con o sin radioterapia)	Supervivencia Supervivencia libre de progresión Hallazgos patológicos Respuesta Clínica
Eddy, 2007	1996-2001	147	144	IB (bulky)	CCE, ADC, AEC	3 pacientes Error en el tumor primario (2) y en el tipo histológico (1)	QNA más Qx (con o sin radioterapia o quimiorradioterapia) vs Qx (con o sin radioterapia)	Supervivencia global Supervivencia libre de progresión Hallazgos patológicos Respuesta Clínica Desenlaces quirúrgicos Toxicidad
Chen 2008	Ene 1999 - Abr 2004	72	72	IB2-IIB	CCE, ADC, AEC	3 pacientes Supervivencia (3) Supervivencia libre de progresión (8)	QNA más Qx (con o sin radioterapia) vs Qx (con o sin radioterapia)	Supervivencia Supervivencia libre de progresión Hallazgos patológicos Respuesta Clínica Morbilidad quirúrgica

QNA: Quimioterapia neoadyuvante; Qx: Cirugía; CCE: Carcinoma celular escamoso; ADC: Adenocarcinoma; AEC: Carcinoma adeno-escamoso.

De manera breve, los estudios incluyeron entre 107 y 291 mujeres con estadio FIGO IB a IIB, desde 1987 hasta 2005. Todos los estudios compararon la adición de quimioterapia neoadyuvante a la cirugía, basada en cisplatino, aunque se encontraron algunas variaciones entre los regímenes de tratamiento, que se muestran en la tabla 3.4.8, junto con información sobre los tipos de cirugía empleados.

**Tabla 3-13. Características de los tratamientos en los estudios incluidos en la revisión Cochrane**

Autor, Año	Régimen de quimioterapia	Ciclos	Total dosis planeada de Cisplatino - Intensidad	Cirugía	Radioterapia	Radioterapia posoperatoria
Sardi, 2007	Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> IV en 15min Vincristina 1mg/m <sup>2</sup> en bolo Bleomicina 25mg/m <sup>2</sup> infusión continua por 6hrs (día 1-3)	3 ciclos en Intervalos de 10 días	150mg/m <sup>2</sup> - 35mg/m <sup>2</sup> /se m	Histerectomía Wertheim-Meigs (comparable al tipo III histerectomía Piver) Con linfadenectomía para-aórtica por encima de	Todos los pacientes NO susceptibles a Cirugía	Todos los pacientes operados

Autor, Año	Régimen de quimioterapia	Ciclos	Total dosis planeada de Cisplatino - Intensidad	Cirugía	Radioterapia	Radioterapia posoperatoria
				la arteria mesentérica inferior Cirugía realizada 15-20 días después de completar la quimioterapia		
Napolitano, 2003	Cisplatino 50mg/m <sup>2</sup> (día 1) Vincristina 1mg/m <sup>2</sup> (día 1) Bleomicina 25mg/m <sup>2</sup> (días 1 y 3)	3 ciclos en intervalos de 21 días	150mg/m <sup>2</sup> - 17mg/m <sup>2</sup> /se m	Histerectomía radical con linfadenectomía a pélvica tipo III-IV Piver Cirugía realizada dentro de 28 días después de completar la quimioterapia	Todos los pacientes NO susceptibles a Cirugía	Todos los pacientes operados, con infiltración de parametrios, nódulos linfáticos o márgenes positivos
Cai, 2006	Cisplatino 75mg/m <sup>2</sup> (día 1) 5-FU 24mg/kg/d (día 1 a 5)	2 ciclos en intervalos de 21 días	150mg/m <sup>2</sup> - 25mg/m <sup>2</sup> /se m	Histerectomía radical tipo III Piver Con linfadenectomía a pélvica No información disponible sobre el tiempo de la cirugía después de completar quimioterapia	NR	Todos los pacientes con invasión cervical, extensión parametrial, o nódulos linfáticos positivos
Katsumata, 2006	Bleomicina 7mg día 1-5; Vincristina 0.7mg/m <sup>2</sup> día 5; Mitomicina 7mg/m <sup>2</sup> día 5; Cisplatino 14mg/m <sup>2</sup> día 1-5	2-4 ciclos en intervalos de 21 días	140-280mg/m <sup>2</sup> - 23mg/m <sup>2</sup> /se m	Histerectomía radical	NR	Todos los pacientes con márgenes positivos, metástasis a nódulos, infiltración a parametrios
Eddy, 2007	Cisplatino 50mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1mg/m <sup>2</sup>	3 ciclos en Intervalos de 10 días	150mg/m <sup>2</sup> - 35mg/m <sup>2</sup> /se m	RHPPL - Histerectomía radical (comparable al tipo III Piver) Con linfadenectomía a pélvica y para-aórtica Cirugía	NR	Todos los pacientes con nódulos pélvicos positivos, márgenes parametriales, y nódulos para-aórticos

Autor, Año	Régimen de quimioterapia	Ciclos	Total dosis planeada de Cisplatino - Intensidad	Cirugía	Radioterapia	Radioterapia posoperatoria
				realizada 14-28 días después de completar la quimioterapia		
Chen 2008	Cisplatino 50mg/m <sup>2</sup> (día 1) Mitomicina 4mg/m <sup>2</sup> (día 1-5) 5-FU 24mg/kg/día (día 1-5)	2-3 ciclos en Intervalos de 10 días	200-300mg/m <sup>2</sup> - 50mg/m <sup>2</sup> /se m	Histerectomía radical tipo III Con linfadenectomía pélvica Cirugía realizada una semana después de completar la quimioterapia	NR	Todos los pacientes con metástasis a nódulos linfáticos, infiltración parametrial, compromiso de espacio vascular, invasión vaginal, y metástasis a ovario

NR: No reporta

La calidad de los estudios incluidos en general es buena; todos los estudios proveen información de las características basales y los brazos parecen ser bien balanceados. Todos son descritos como estudios aleatorizados o refieren la asignación aleatoria de los pacientes, sin embargo solo 3 estudios informan sobre la secuencia de aleatorización, y solo un estudio refiere métodos de ocultamiento de la asignación, lo que puede ser una fuente de sesgo. El cegamiento no fue posible debido a la naturaleza de las intervenciones, lo que puede no afectar el desenlace principal, pero si impactar en desenlaces subjetivos, como los hallazgos patológicos. Dos estudios reportan análisis por intención de tratamiento y se da información detallada en los demás respecto a las exclusiones de pacientes en los análisis, a pesar de las cuales, la información para los principales desenlaces estuvo disponible entre un 95% y 99%. Todos los estudios parecen estar libres de sesgo de reporte, excepto uno que reporto supervivencia libre de progresión pero no global; a pesar de esto los datos para el análisis fueron obtenidos, y el potencial sesgo de reporte fue bajo. Cierre prematuro del estudio fue reportado en tres estudios, y solo dos por razones relacionadas con los desenlaces, sin embargo en todos se cumplieron las reglas para detener un estudio, por lo que es poco probable el riesgo de sesgo. Los resultados descritos en la revisión por desenlaces son los siguientes:

### 3.4.6.2.2 Supervivencia Global:

Se reportan datos para 1071 de 1078 pacientes de los 6 estudios. La estimación estuvo a favor de la quimioterapia neoadyuvante de manera significativa, con un HR=0,77 (IC 95% 0,62-0,96, p=0,02). Aunque se encontró variación entre los estudios ( $I^2=27\%$ ), los resultados fueron similares cuando el modelo de efectos aleatorios fue aplicado (HR=0,76; IC 95% 0,59-0,99, p=0,04).

### 3.4.6.2.3 Supervivencia libre de progresión:

Estuvieron disponibles datos para 1027 de 1078 pacientes de los 6 estudios. Se encontró un significativo beneficio de la quimioterapia neoadyuvante, con un HR=0,75 (IC 95% 0,61-0,93, p=0,008). Aunque también se encontró variación entre los estudios ( $I^2=37\%$ ), los resultados fueron consistentes cuando el modelo de efectos aleatorios fue aplicado (HR=0,72; IC 95% 0,55-0,95, p=0,02).

### 3.4.6.2.4 Tasas de recurrencia local y a distancia:

Respecto a la recurrencia local, estuvieron disponibles datos para 737 de 752 pacientes de 4 estudios, y se encontró un beneficio significativo de la quimioterapia neoadyuvante, con un OR=0,67 (IC 95% 0,45-0,99, p=0,04), sin embargo, la gran variabilidad que entre los estudios fue observada ( $I^2=58\%$ ), afectó la significancia de los resultados al aplicar el modelo de efectos aleatorios (OR=0,60; IC 95% 0,32-1,12, p=0,11). Para recurrencia a distancia, la estimación también estuvo a favor de la quimioterapia neoadyuvante, sin embargo los intervalos fueron amplios y los resultados no fueron estadísticamente significativos (OR=0,72, IC 95% 0,45-1,14, p=0,16). El tamaño del efecto también mostró variación entre estudios ( $I^2=37\%$ ).

### 3.4.6.2.5 Tasas de resección radical:

Información sobre la proporción de mujeres que en cada brazo sufrieron histerectomía radical, estuvo disponible para 940 de 944 pacientes de 5 estudios, sin embargo los resultados entre éstos varía considerablemente ( $I^2=82\%$ ). En dos de los estudios se encontró un marcado incremento en las tasas de resección radical con quimioterapia neoadyuvante, mientras que en los otros tres estudios no se encontraron diferencias. De manera global no hubo un beneficio de la quimioterapia neoadyuvante, ni con el modelo de efectos fijos (OR=1,55, IC 95% 0,96-2,50, p=0,07), ni con el modelo de efectos aleatorios (OR=2,87, IC 95% 0,69-11,90, p=0,15).

### 3.4.6.2.6 Morbilidad quirúrgica:

A pesar de que este desenlace fue considerado previamente en el protocolo, no hubo datos suficientes para realizar un análisis cuantitativo. Tres estudios reportaron que la morbilidad quirúrgica fue similar entre los brazos de quimioterapia neoadyuvante y los grupos control. Un estudio sugiere que una frecuencia más baja de eventos urológicos en el brazo de neoadyuvancia puede ser el reflejo de una mayor operabilidad, y por lo tanto implica una disminución en la morbilidad quirúrgica para estos pacientes. El resto de estudios no reportan información sobre este desenlace.

### 3.4.6.2.7 Respuesta patológica:

Cinco estudios reportaron información sobre el estado de nódulos linfáticos e infiltración parametrial, dos estudios reportaron información sobre compromiso del espacio linfovascular y dos estudios dieron información sobre el número de pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, sin embargo de esta, solo hubo información suficiente para analizar los dos primeros desenlaces, con 908 datos disponibles de 944, y aunque correspondieron a análisis posteriores, en ambos desenlaces se encontró beneficio significativo de la quimioterapia neoadyuvante

(OR=0,54, IC 95% 0,40-0,73,  $p < 0.0001$  para estado de nódulos linfáticos, y OR=0,58, IC 95% 0,41-0,82,  $p = 0.002$  para infiltración parametrial), y debido a que hubo heterogeneidad significativa ( $I^2 = 64\%$  y  $55\%$ , respectivamente), los resultados continuaron siendo significativos cuando se aplicó el modelo de efectos aleatorios (OR=0,47, IC 95% 0,27-0,81,  $p = 0.006$  para estado de nódulos linfáticos, y OR=0,52, IC 95% 0,30-0,91,  $p = 0.02$  para infiltración parametrial).

Una revisión de H.S. Kim, publicada en 2013, también fue obtenida en la búsqueda y seleccionada. Esta revisión incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados y cuatro estudios observacionales, con 787 y 997 pacientes incluidos respectivamente. El objetivo fue entender el impacto de la quimioterapia neoadyuvante en desenlaces clínicos. Los criterios de inclusión definidos fueron: cáncer cervical en estadios FIGO IB1 a IIA, con comparación de desenlaces clínicos, incluyendo factores de riesgo alto e intermedio, la necesidad de radioterapia adyuvante, recurrencia de enfermedad y supervivencia global entre tratamiento quirúrgico primario y quimioterapia neoadyuvante antes de cirugía.

Para el tratamiento quirúrgico, fueron realizadas histerectomías tipo II o III, con linfadenectomía pélvica en todos los estudios, y la linfadenectomía para-aórtica solo fue realizada si estaba indicado, excepto en dos estudios. Las indicaciones para radioterapia adyuvante después de cirugía, fueron diferentes entre todos los estudios, e incluyeron invasión linfovascular, profundidad de la invasión estromal, invasión parametrial, metástasis a nódulos linfáticos y márgenes de resección positivos.

La calidad de los estudios incluidos no fue reportada en esta revisión, sin embargo los cinco ensayos clínicos acá incluidos, también fueron incluidos en la revisión Cochrane donde se presentó su calidad individual, que es buena, dado el bajo riesgo de sesgo. Los tres cuatro estudios observacionales fueron evaluados de manera individual, mostrando en general bajo riesgo de sesgo.

Para el análisis de los resultados, en esta revisión se clasificaron los factores de riesgo para requerimiento de radioterapia adyuvante en alto riesgo y riesgo intermedio. Como alto riesgo fueron definidos márgenes de resección positivos, invasión parametrial y metástasis en nódulos linfáticos. Como riesgo intermedio, tamaño del tumor  $\geq 4$ cm, invasión linfovascular e invasión estromal profunda. Los resultados de acuerdo a esta clasificación son los siguientes:

#### **3.4.6.2.8 Factores de riesgo alto e intermedios para radioterapia adyuvante:**

La quimioterapia neoadyuvante estuvo asociada con más bajas tasas de tamaño tumoral  $\geq 4$ cm (OR=0,22; IC 95% 0,13-0,39), invasión linfovascular (OR=0,49; IC 95% 0,29-0,84), e invasión estromal profunda (OR=0,45; IC 95% 0,23-0,89), que la cirugía sola en todos los estudios. Estos hallazgos fueron similares en los estudios observacionales, mientras que la quimioterapia neoadyuvante solo estuvo asociada a más bajas tasas de tamaño tumoral  $\geq 4$ cm que la cirugía sola en los estudios aleatorizados (OR=0,10; IC 95% 0,02-0,37). De igual modo la quimioterapia neoadyuvante disminuye invasión parametrial (OR=0,63; IC 95% 0,43-0,86) y metástasis a nódulos linfáticos (OR=0,61; IC 95% 0,37-0,91) cuando se compara con la cirugía en todos los estudios, mientras que la quimioterapia neoadyuvante solo mostró una reducción de metástasis a nódulos linfáticos en estudios aleatorizados (OR=0,38; IC 95% 0,20-0,73).

### **3.4.6.2.9 Recurrencia de la enfermedad y radioterapia adyuvante:**

No hubo diferencias en recurrencia global y loco-regional entre los dos tratamientos en todos los estudios, sin embargo la quimioterapia neoadyuvante estuvo asociada con tasas menores de metástasis a distancia en todos los estudios aleatorizados (OR=0,61; IC 95% 0,42-0,89), mientras que en los observacionales no se encontraron diferencias. Adicionalmente la quimioterapia neoadyuvante disminuye la necesidad de radioterapia adyuvante cuando se compara con cirugía en todos los estudios (OR=0,57; IC 95% 0,33-0,98). Sin embargo al realizar subanálisis de acuerdo al diseño de los estudios, no hubo diferencia en la necesidad de radioterapia adyuvante entre ninguno de los estudios.

### **3.4.6.2.10 Supervivencia:**

La supervivencia libre de progresión no fue diferente entre los dos tratamientos en todos los estudios. Tampoco hubo diferencias en la supervivencia global entre los tratamientos en todos los estudios, y en los estudios aleatorizados, mientras que en los observacionales se encontró una pobre supervivencia global en el brazo de quimioterapia neoadyuvante (HR=1,68; IC 95% 1,12-2,53).

### **3.4.7 Resumen de la evidencia: Manejo no quirúrgico en persistencia o recaída**

Se formuló una estrategia de búsqueda de la literatura con el propósito de obtener revisiones sistemáticas o metanálisis que evaluaran el tratamiento con quimioterapia, radioterapia o quimioterapia más radioterapia como mejor soporte paliativo sin manejo adicional. La estrategia se presenta en el Anexo 4. El flujograma que representa los estudios encontrados se presenta en el Anexo 5-A5.15. Se encontró sólo una revisión sistemática (31) que presenta diversos estudios que por su heterogeneidad clínica no pudieron ser comparados. Sin embargo, dicha revisión presenta diferentes comparaciones quimioterapéuticas con o sin radioterapia. Para responder esta pregunta se revisaron los estudios primarios que dicha revisión presenta. Además, se hizo una búsqueda manual para encontrar estudios más recientes, encontrando dos estudios clínicos aleatorizados con reportes preliminares que responden a las mismas intervenciones. Las características de dichos estudios se presentan en la tabla 3.4.10.

**Tabla 3-14. Características de los estudios incluidos**

Estudio	Diseño	Calidad	N	Brazos de estudio	Dosis platino (mg/m <sup>2</sup> )	Tratamiento Previo			Sitio de la Enfermedad			
						Quimioterapia	Quimioterapia como radiosensibilizador	Radio-terapia	Cirugía	Pelvico	Distante	Ambo s
Long, 2005	III	2+	146	Cispatino	50	NR	56	NR	NR	41	43	15
			147	Cisplatino más Topotecán	50	NR	58	NR	NR	46	39	14
Moore, 2004	III	1+	134	Cispatino	50	NR	30	92	NR	49	37	14
			130	Cispatino más Paclitaxel	50	NR	24	91	NR	40	47	13
Vermoken, 2001	III	1+	144	Cisplatino	50	0	NR	76	47	NR	47	49
			143	BEMP	50	2	NR	71	42	NR	48	48
Omura, 1997	III	2+	140	Cisplatino	50	NR	26	88	NR	49	45	6
			147	Cisplatino más mitolactol	50	NR	31	86	NR	41	48	12
			151	Cisplatino más ifosfamida	50	NR	25	85	NR	49	41	10
Garin, 2001	II	2+	31	Cisplatino	80	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR
			27	Cisplatino más Irinotecan	80	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR
			39	Irinotecan	NA	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	II	1+	9	Cisplatino	50	NR	NR	NR	NR	NR	NR	22

Estudio	Diseño	Calidad	N	Brazos de estudio	Dosis platino (mg/m <sup>2</sup> )	Tratamiento Previo			Sitio de la Enfermedad			
						Quimio-terapia	Quimio-terapia como radiosensibilizador	Radio-terapia	Cirugía	Pelvico	Distante	Ambo s
Alberts, 1987			51	Cisplatino más mytomycin-C	50	NR	NR	NR	NR	NR	NR	37
			54	MVBC	50	NR	NR	NR	NR	NR	NR	35
Cadron, 2005	III	2+	11	Cisplatino	37.5	0	NR	NR	NR	64	36	NR
			10	PIF	37.5	0	NR	NR	NR	60	40	NR
Bloss, 2002	III	1-	146	Cisplatino más ifosfamida	50	0	21	90	NR	37	63	NR
			141	CIB	50	0	23	87	NR	40	60	NR
Bezwoda, 1986	II	2+	37	Cisplatino más MTX	20	11	NR	86	14	76	NR	NR
			13	Hidroxiurea	NA	5	NR	92	0	46	NR	NR
McGuire, 1989	II/III	1-	175	Carboplatino	400	NR	0	91	62	NR	NR	NR
			177	Iproplatino	270	NR	0	93	57	NR	NR	NR
Lira-Puerto, 1991	II	1+	46	Carboplatino	400	NR	NR	100	4	49	NR	79
			40	Iproplatino	300	NR	NR	100	10	73	NR	95
Thomsen, 1998	II	2+	12	Carboplatino	400	NR	NR	83	25	NR	NR	NR
			14	Tenoposido	NA	NR	NR	86	29	NR	NR	NR
Wallace, 1978	III	2-	61	Adriamicina	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
			61	Adriamicina más Vincristina	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
			52	Adriamicina más	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Estudio	Diseño	Calidad	N	Brazos de estudio	Dosis platino (mg/m2)	Tratamiento Previo			Sitio de la Enfermedad			
						Quimio-terapia	Quimio-terapia como radiosensibilizador	Radio-terapia	Cirugía	Pelvico	Distante	Ambo s
				Ciclofosfamid a								
Barlow, 1973	II	1-	8	Adriamicina	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
			15	Adriamicina más Bleomicina	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
			6	Bleomicina	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Greenberg, 1977	II	1-	9	Adriamicina	NA	11	NR	100	NR	0	22	77
			11	Adriamicina más Bleomicina	NA	18	NR	100	NR	45	0	55

Los estudios seleccionados para responder esta pregunta son estudios clínicos aleatorizados fase II o III con diferentes opciones quimioterapéuticas.

### **3.4.7.1 Calidad de la evidencia de estudios primarios**

La revisión de Hirte y cols (31) incluyó 15 estudios primarios, sin embargo, sólo trece de dichos estudios pudieron ser evaluados (32-45), ya que dos de ellos sólo se publicaron como abstracts y este equipo no tuvo acceso a los mismos. De los estudios encontrados, seis compararon cisplatino como agente único con una combinación de cisplatino (32-34;36;3;40), dos compararon quimioterapia basada en cisplatino versus otro régimen quimioterapéutico, tres compararon carboplatino versus otro tipo de quimioterapia, y tres estudios compararon agentes que no contuvieron platino. Las dosis de cisplatino variaron entre 20 a 80 mg-m<sup>2</sup>. Hubo estudios con tres brazos de comparación, sin embargo, uno de los estudios finalizó debido a muertes relacionadas con el tratamiento en uno de los brazos. Los demás estudios tuvieron dos brazos de comparación. Uno de los estudios reportó información para todos los cánceres ginecológicos; sin embargo la información fue reportada por separado para las pacientes con cáncer cervical.

Para ser elegible para participar en los estudios aleatorizados, las pacientes debieron tener cáncer recurrente, metastásico o persistente. Las pacientes recibieron quimioterapia previa en tres de los estudios, quimioradioterapia en cuatro de los estudios y radioterapia en diez de ellos, además de cirugía en seis de los estudios. Los ensayos se llevaron a cabo en Estados Unidos, Europa, Rusia, Bélgica, Suráfrica, México y Dinamarca.

Donde reportado, los pacientes fueron estratificados por institución, diagnóstico histológico, sitio de la enfermedad y radioterapia pélvica previa a la quimioterapia. Cuatro de los estudios realizaron análisis de subgrupos para investigar el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en las tasas de supervivencia y respuesta.

### **3.4.7.2 Resumen de resultados**

Los autores de la revisión sistemática reportaron haber realizado meta análisis iniciales para respuesta global, periodo libre de enfermedad y supervivencia comparando cisplatino versus combinación quimioterapéutica. Para estas comparaciones, no se encontró heterogeneidad estadísticamente significativa entre las comparaciones y se encontraron diferencias significativas a favor de la combinación quimioterapia versus cisplatino como agente [único en cada uno de los desenlaces. Sin embargo, los autores consideraron que la heterogeneidad clínica entre los estudios es muy grande como para realizar metanálisis significativos. En uno de los estudios (32), que refleja la conducta más frecuente en la actualidad, la quimioterapia previa ocurrió en aproximadamente un tercio de los pacientes. Adicionalmente, los regímenes de tratamiento variaron a tal punto que cualquier diferencia estadísticamente significativa detectada ofrecería muy poca información clínica. Dada la heterogeneidad clínica de las poblaciones de pacientes y los tratamientos quimioterapéuticos, los autores de dicha revisión sistemática se abstuvieron de llevar a cabo cualquier metanálisis.

#### **3.4.7.2.1 Calidad de los estudios**

Todos los estudios clínicos fueron ciegos al investigador. En uno de los estudios, sólo los 25 pacientes iniciales fueron aleatorizados entre los brazos de tratamiento; después de análisis preliminares, el brazo de hidroxiúrea fue detenido y los pacientes posteriores recibieron cisplatino

y metotrexate (41). El método de aleatorización fue reportado en 7 de los 17 estudios. El poder para detectar diferencias significativas entre los brazos de tratamiento fue reportado en cuatro de los estudios (32;34;36;39). Tres de los estudios fueron discontinuados prematuramente (33;38;40). Las características de los pacientes al inicio de los estudios fue más o menos uniforme en todos los estudios; sin embargo, no se reportaron comparaciones estadísticas entre los brazos de tratamiento.

A continuación se describe y analiza la evidencia disponible para cada una de las intervenciones propuestas en el PICO. Debido a la heterogeneidad clínica de los estudios incluidos no se elaboraron tablas GRADE para esta pregunta. Las tablas de evidencia se encuentran en el Anexo 7.

### **3.4.7.2.2 Resumen de resultados**

Los desenlaces principales encontrados en los estudios fueron tasa de respuesta, mediana de supervivencia y periodo libre de enfermedad. El impacto de la quimioterapia previa en los desenlaces de interés también fue investigado en dichos estudios.

### **3.4.7.2.3 Desenlace 1: Tasa de respuesta**

Todos los estudios clínicos reportaron tasa de respuesta y se reportan en la tabla 3.4.10. Cuatro de los 15 estudios clínicos encontraron mejoría significativa en la tasa global de respuesta (respuesta completa y parcial) con combinaciones basadas en cisplatino cuando se compararon con cisplatino únicamente. Long y cols (32) reportaron una ventaja para pacientes que reciben cisplatino y topotecan cuando se compara con pacientes que recibieron cisplatino únicamente (27% vs 13%,  $P=0.004$ ). De la misma manera, Moore y cols (34) reportaron una tasa mayor de respuesta global para pacientes que recibieron cisplatino y paclitaxel cuando se comparó con pacientes recibiendo únicamente cisplatino (36% vs 19%,  $P=0.005$ ). El estudio de Vermoken y cols (36) también reportó una ventaja para pacientes que recibieron BEMP cuando esta se comparó con pacientes recibiendo únicamente cisplatino (24% vs 14%,  $P=0.005$ ) y Omura y cols (37) quienes reportaron mayor tasa de respuesta para pacientes que recibieron cisplatino e ifosfamida cuando se comparó con pacientes que recibieron cisplatino únicamente (34% vs 18%,  $P=0.004$ ).

### **3.4.7.2.4 Desenlace 2: Supervivencia**

Trece estudios reportaron mediana de supervivencia, también reportado en la tabla 3.4.10. Sólo un estudio (32) reportó una ventaja significativa para pacientes recibiendo combinación con cisplatino cuando esta se comparó con pacientes que recibieron cisplatino únicamente (9.4 vs 6.5 meses,  $P=0.017$ ). En este estudio, el HR para la supervivencia global fue de 0.76 (0.59-0.98; IC 95,  $P=0.017$ ) a favor de la combinación de régimen. Los demás estudios no reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento para mediana de supervivencia ni para supervivencia global.

### 3.4.7.2.5 Desenlace 3: Periodo Libre de Enfermedad (PLE)

La mediana de PLE se reportó en 8 de los estudios clínicos. De éstos, tres reportaron una ventaja estadísticamente significativa para pacientes que recibieron combinación de quimioterapia con cisplatino cuando ésta se comparó con pacientes que recibían cisplatino únicamente. Long y cols (32) reportaron un PLE mayor en pacientes tratados con cisplatino y topotecan cuando ésta se comparó con pacientes que recibían cisplatino únicamente (4.6 vs 2.9 meses,  $P=0.014$ ). El HR para el PLE global fue de 0.76 (0.60-0.97; 95% IC, 0.014). Moore y cols (34) también reportaron una ventaja en PLE para pacientes que recibieron cisplatino y paclitaxel cuando se compararon con pacientes que recibieron únicamente cisplatino (4.8 vs 2.8 meses,  $P<0.001$ ). De la misma manera, el estudio de Omura y cols (37) encontró mayor PLE entre pacientes tratados con cisplatino e ifosfamida comparado con pacientes que recibieron cisplatino únicamente (4.6 vs 3.2 meses,  $P=0.003$ ). Los demás estudios no reportaron diferencias significativas.

### 3.4.7.2.6 Desenlace 4: Eventos adversos

Los eventos adversos se reportaron en 14 estudios; el estudio de Barlow y cols (44) no reportó resultados de toxicidad de forma preparada para pacientes con cáncer cervical.

Los eventos adversos hematológicos fueron menos prevalentes en los brazos de cisplatino como único agente quimioterapéutico comparado con pacientes que recibieron combinaciones con cisplatino. Hubo significativamente menos neutropenia grado 3 o 4, neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia y anemia. Vermoken y cols (36) reportaron menos toxicidad hematológica en todos los ciclos cuando se comparó cisplatino con BEMP (6/144 vs 33/143,  $P=0.001$ ). El estudio de Lira-Puerto (38) reportó significativamente menos trombocitopenia grado 3 o 4 y vómito entre los pacientes tratados con carboplatino cuando se comparó con pacientes tratados con iproplatino (6% vs 13% y 43% vs 78%, respectivamente).

Diferencias significativas para eventos adversos no hematológicos grado 3 ó 4 fueron reportados en cinco estudios (32;36-39). Long y cols (32) reportaron un número significativamente menor de infecciones en paciente tratados con cisplatino únicamente comparado con pacientes recibiendo cisplatino en combinación con otros (8% vs 18%). El estudio de Vermorcken (36) reportó una proporción significativamente menor de pacientes con alopecia cuando se comparó el grupo de pacientes recibiendo cisplatino vs aquellos recibiendo BEMP (22% vs 57%,  $P=0.001$ ). Omura y cols (37) reportaron neurotoxicidad central y periférica de forma menos frecuente y severa en pacientes que recibieron cisplatino comparado con pacientes tratados con cisplatino e ifosfamida. Dos estudios que compararon carboplatino con iproplatino reportaron un mayor número de pacientes con náusea y vomito entre aquellos que recibieron iproplatino (nausea y vomito 32% vs 53%,  $P=0.001$ (39); vómito 43% vs 78%,  $P=0.001$  (38)).

### 3.4.7.2.7 Desenlace 5: Calidad de vida

Dos estudios reportaron información acerca de calidad de vida (32;34). Ninguno de los estudios encontró diferencias significativas entre terapia única con cisplatino y terapia en combinación con topotecán o paclitaxel respectivamente. Ambos estudios evaluaron pacientes al inicio y tres puntos después; la calidad de vida fue completada por 59% y 60% de los pacientes en cada uno de los estudios. Después de completar al menos un cuestionario, no se encontraron diferencias significativas entre quienes lo completaron y quienes no terminaron el estudio para ambos brazos de tratamiento.

### 3.4.8 De la evidencia a la recomendación

#### 3.4.8.1 Mejor terapia concomitante a radioterapia

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO								
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de la monoterapia con cisplatino	En general, la evidencia mostró una discreta superioridad en el uso de la gemcitabina más cisplatino para el manejo de las pacientes, en términos de progresión de la enfermedad, recaída a distancia y supervivencia global, en comparación con el cisplatino y a diferencia de lo observado para otras alternativas de tratamiento, como el docetaxel y el carboplatino. Sin embargo, también fue más frecuente observar mayor frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento con gemcitabina los cuales, aunque de bajo grado y de fácil manejo, en opinión de los autores de la evidencia. En relación con los eventos adversos grado 3-4, aunque fueron de baja frecuencia, fueron más frecuentes en manejo con gemcitabina, docetaxel y paclitaxel.								
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad global de la evidencia se consideró muy baja debido a riesgo de sesgos e imprecisión en los ensayos clínicos.								
Valores y preferencias	A favor de la monoterapia	Los expertos creen que las pacientes le dan un mayor valor a la curación que a la prevención de efectos adversos. No obstante, dada la baja adherencia y la mínima ventaja de la terapia combinada, asumen que la preferencia en este caso sería la monoterapia.								
Uso de recursos	<table border="0"> <tr> <td>Gemcitabine</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>Taxol más carboplatino</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>Taxol más cisplatino</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>Carboplatino</td> <td>3.4</td> </tr> </table>	Gemcitabine	3.4	Taxol más carboplatino	3.4	Taxol más cisplatino	3.5	Carboplatino	3.4	Se considera que las opciones combinadas son inherentemente más costosas que las estrategias de quimioterapia en monoterapia. Se requiere de evaluación económica para definir si las diferencias observadas son costoefectivas.
Gemcitabine	3.4									
Taxol más carboplatino	3.4									
Taxol más cisplatino	3.5									
Carboplatino	3.4									
Consideraciones de implementación	<table border="0"> <tr> <td>Gemcitabine</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>Taxol más carboplatino</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>Taxol más cisplatino</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>Carboplatino</td> <td>3.5</td> </tr> </table>	Gemcitabine	3.3	Taxol más carboplatino	3.4	Taxol más cisplatino	3.5	Carboplatino	3.5	Los expertos resaltaron que los regímenes de quimioterapia combinada no tienen aprobación por parte del INVIMA para esta indicación específica, lo cual afectaría su implementación. También destacaron el difícil acceso a centros oncológicos en regiones remotas.
Gemcitabine	3.3									
Taxol más carboplatino	3.4									
Taxol más cisplatino	3.5									
Carboplatino	3.5									

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Síntesis		Considerando el potencial impacto negativo del perfil de seguridad en la adherencia de tratamiento, además de los retos en términos de implementación, el panel considera que la estrategia de cisplatino en monoterapia es favorable para mejorar la supervivencia libre de progresión y de muerte, con baja tasa de recaída local o a distancia y baja frecuencia de eventos adversos. Por otra parte, la estrategia de tratamiento combinado de gemcitabina más cisplatino también puede impactar estos desenlaces, pero teniendo en cuenta el perfil de seguridad y los retos en la implementación, su elección como estrategia de manejo debe individualizarse.

### 3.4.8.2 Quimioterapia en falla renal

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de carboplatino	La evidencia no fue consistente en mostrar las diferencias significativas en el perfil de efectividad y seguridad de ninguna de las alternativas evaluadas para el manejo de las pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino con falla renal. Sin embargo, los estudios observacionales mostraron que la opción de carboplatino en pacientes con falla renal ha sido usada previamente con relativo éxito a favor de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad y la recaída local y a distancia, con un perfil de seguridad aceptable.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja al provenir de estudios observacionales con evidencia indirecta.
Valores y preferencias	Alta variabilidad	Los expertos creen que las pacientes le dan un mayor valor a la curación que a la prevención de efectos adversos. Si todas las opciones se consideran de igual eficacia, se asume que las pacientes preferirán la opción que minimice los efectos adversos.
Uso de recursos	Gemcitabine 3.4 5-Fluoracilo 3.4 Carboplatino 3.4	Las tres alternativas fueron consideradas similares por el panel en términos de uso de recursos.
Consideraciones de implementación	Gemcitabine 3.3 5-Fluoracilo 3.5 Carboplatino 3.5	La ausencia de indicaciones INVIMA específicas fue identificada por el panel como la principal barrera de implementación. También destacaron el difícil acceso a centros oncológicos en regiones remotas.
Síntesis		Debido a que la evidencia es fundamentalmente indirecta y de baja calidad, se considera que no es posible generar una recomendación basada en la evidencia. De acuerdo a la experiencia registrada en los estudios observacionales evaluados y a la del panel, se considera que el carboplatino es una opción de tratamiento que muestra un aceptable rendimiento en términos de efectividad con adecuada seguridad, especialmente para evitar el empeoramiento de la función renal.

### 3.4.8.3 Quimioterapia neoadyuvante

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de hacer neoadyuvancia.	La evidencia mostró resultados a favor de la neoadyuvancia en algunos estudios para la mayoría de desenlaces, incluyendo supervivencia global.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad global de la evidencia se consideró muy baja debido a riesgo de sesgos e inconsistencia de los resultados.
Valores y preferencias	A favor de neoadyuvancia	Los expertos creen que los valores de las pacientes se inclinan hacia la opción que permita la realización de cirugía, la cual se considera una opción que permite una mayor probabilidad de curación.  No obstante, la decisión debe ser siempre informada, previa explicación detallada de los beneficios y los daños. Debe garantizarse un tratamiento oportuno.
Uso de recursos	En contra de realizar neoadyuvancia	No se evaluó este aspecto en la encuesta pre-consenso debido a la variedad de esquemas existentes para neoadyuvancia. No obstante, el panel consideró que realizar neoadyuvancia es inherentemente más costoso, y se requeriría una evaluación económica para determinar su relación costo-efectividad.
Consideraciones de implementación	A favor de realizar neoadyuvancia	No se evaluó este aspecto en la encuesta pre-consenso debido a la variedad de esquemas existentes para neoadyuvancia. La mayoría de esquemas de neoadyuvancia se basan en cisplatino, el cual tiene registro INVIMA y está incluido en el plan de beneficios.
Síntesis	A pesar de los resultados obtenidos que favorecen la realización de neoadyuvancia y las pocas barreras de implementación identificadas, el panel consideró que se requiere mayor información para emitir una recomendación a favor, en especial dada las implicaciones de costo y la inconsistencia de los resultados. Los expertos prefieren esperar los resultados de los estudios en curso, y mientras tanto no recomendar el uso de la neoadyuvancia de forma rutinaria, sino decidir sobre su uso en el contexto de una junta multidisciplinaria.	

### 3.4.8.4 Persistencia o recaída

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balance de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de bevacizumab	El balance clínico favorece al bevacizumab respecto a los demás esquemas en los que se encontró evidencia, gracias a sus efectos benéficos en supervivencia y tolerabilidad.
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Moderada	La calidad global de la evidencia fue considerada moderada al provenir de ensayos clínicos aleatorizados, con problemas de riesgo de sesgo para algunos desenlaces e imprecisión para otros.
Valores y preferencias	A favor del bevacizumab	Los expertos creen que las pacientes le dan un mayor valor a la curación que a la prevención de efectos adversos.

Uso de recursos	En contra de bevacizumab	Los resultados de la evaluación económica concluyeron que el tratamiento con bevacizumab es más efectivo pero mucho más costoso, con más de 200 millones de pesos por año de vida ganado adicional, lo que está muy por encima del umbral nacional.
Consideraciones de implementación	A favor de mejor soporte	Además del costo, para los distintos esquemas se identificaron barreras relacionadas con la inclusión en el plan de beneficios y el acceso a centros oncológicos en regiones apartadas.
Síntesis	Las consideraciones de implementación y especialmente las de costo orientan el balance global hacia una recomendación en contra. No obstante, los resultados en los desenlaces relevantes y la evidencia que los sustenta impulsaron a los expertos del panel a solicitar una recomendación a favor, la cual por los aspectos previamente mencionados sería débil.	

### 3.4.9 Recomendaciones

 <b>RECOMENDACIÓN 11.1</b>	Se sugiere el uso de cisplatino concurrente con radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino localmente avanzado con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕⊕○○

<b>RECOMENDACIÓN 11.2</b>	Se sugiere el uso de quimioterapia en combinación con gemcitabina concurrente a la radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

 <b>RECOMENDACIÓN 12.1</b>	Se sugiere el uso de carboplatino concurrente con radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino localmente avanzado y falla renal; con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad sin causar morbilidad renal.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○
 <b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>	Se debe evaluar la posibilidad de nefrostomía en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico con falla renal, con el fin de reducir la morbilidad renal durante el tratamiento de la enfermedad.

 <b>RECOMENDACIÓN</b>	No se sugiere el uso de quimioterapia neoadyuvante a cirugía en la pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios IB2, IIA y IIB con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad
---	--

<b>13.1</b>	
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil en contra</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕⊕○○

### Detalles de la recomendación

Puede realizarse quimioterapia neoadyuvante a cirugía en casos muy excepcionales a criterio de una junta.

 <b>RECOMENDACIÓN</b> <b>14.1</b>	Se sugiere usar bevacizumab en pacientes con cáncer de cuello uterino en persistencia o recaída sistémica.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕⊕⊕○

### Detalles de la recomendación

La elección de la terapia a realizar en recaída debe hacerse de forma personalizada teniendo en cuenta aspectos como el tipo de recaída y el tratamiento previo recibido, entre otros.

### Implicaciones de investigación

Son necesarios ensayos clínicos de mayor calidad que evalúen las alternativas de tratamiento al cisplatino, como son el tratamiento combinado con Gemcitabina, con mayor tiempo de seguimiento y mejor rendimiento en términos de calidad, así como de estudios económicos para determinar la relación costo-efectividad de ésta intervención.

Asimismo, se requieren series de casos locales donde se muestre el pronóstico renal y oncológico de las pacientes con falla renal que son tratadas con diferentes esquemas de quimioterapia, con o sin nefrostomía.

Para definir el beneficio del uso de quimioterapia neoadyuvante a la cirugía es necesario contar con resultados de nuevos estudios que la comparen con el tratamiento quirúrgico primario, y que estos estudios cuenten con mayores tamaños de muestra que los ya publicados, y arrojen información sobre eventos adversos secundarios y calidad de vida.

### Referencias

1. Ferlay J, Dikshit R, Elser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM. Globocan 2012. CancerBase No11 [Internet].
2. Rötman M, Sedlis A, Piedmonte M, Bundy B, Lentz S, Mudderspach L, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):169-76.
3. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin B, Creasman W, 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. *Gynecol Oncol.* 1990;38(3):352-7.
4. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 20 (1).
5. Kim Y, Shin S, Nam J, Kim Y, Kim YM, Kim JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):195-200.

6. Logsdon, P.J. Eifel. FIGO IIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999;43(4):763-75.
7. Nam EJ, Lee M, Yim GW, Kim JH, Kim S, Kim SW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. *Oncologist*. 2013;18(7):843-9.
8. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Dueñas-González A. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs*. 2004;15(8):761-6.
9. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(2):115-24.
10. Ye Q, Yuan HX, Chen HL. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(11):1887-98.
11. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4649-55.
12. Kitagawa L, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505). *J Clin Oncol*. 2012;30:Abstr 5006.
13. I Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734-43.
14. Phippen NT, Leath CA 3rd, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: Is it cost-effective? *Gynecol Oncol*. 2014 Nov 9. pii: S0090-8258(14)01416-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.003. [Epub ahead of print]
15. Duenas-Gonzalez A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniell C, Gonzalez-Enciso A, Gomez-Gonzalez E, Rivera-Rubi L, et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):817-23.
16. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1678-85.
17. Verma AK, Arya AK, Kumar M, Kumar A, Gupta S, Sharma D, et al. Weekly cisplatin or gemcitabine concomitant with radiation in the management of locally advanced carcinoma cervix: results from an observational study. *J Gynecol Oncol*. 2009;20(4):221-6.
18. Hashemi FA, Akbari EH, Kalaghchi B, Esmati E. Concurrent chemoradiation with weekly gemcitabine and cisplatin for locally advanced cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(9):5385-9.
19. Umanzor J, Aguiluz M, Pineda C, Andrade S, Erazo M, Flores C, et al. Concurrent cisplatin/gemcitabine chemotherapy along with radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2006;100(1):70-5.
20. Zarba JJ, Jaremtchuk AV, Gonzalez Jazey P, Keropian M, Castagnino R, Mina C, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol*. 2003;14(8):1285-90.
21. Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Therasakvichya S, Ieumwananontachai N, Thephamongkhon K. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001;81(3):404-7.
22. Pu J, Qin SS, Ding JX, Zhang Y, Zhu WG, Yu CH, et al. A randomized controlled study of single-agent cisplatin and radiotherapy versus docetaxel/cisplatin and radiotherapy in high-risk early-stage cervical cancer after radical surgery. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(4):703-8.
23. Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, et al. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2259-64.
24. Geara FB, Shamseddine A, Khalil A, Abboud M, Charafeddine M, Seoud M. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer. *Radiat Oncol*. 2010;5:84.
25. de Vos FY, Bos AM, Gietema JA, Pras E, Van der Zee AG, de Vries EG, et al. Paclitaxel and carboplatin concurrent with radiotherapy for primary cervical cancer. *Anticancer Res*. 2004;24(1):345-8.
26. Katanyoo K, Tangjitgamol S, Chongthanakorn M, Tantivatana T, Manusirivithaya S, Rongsriyam K, et al. Treatment outcomes of concurrent weekly carboplatin with radiation therapy in locally advanced cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):571-6.
27. Au-Yeung G, Mileschkin L, Bernshaw DM, Kondalsamy-Chennakesavan S, Rischin D, Narayan K. Radiation with cisplatin or carboplatin for locally advanced cervix cancer: the experience of a tertiary cancer centre. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013;57(1):97-104.
28. Ghaemmaghami F, Behtash N, Yarandi F, Moosavi A, Modares M, Toogeh G, et al. First-line chemotherapy with 5-FU and platinum for advanced and recurrent cancer of the cervix: a phase II study. *J Obstet Gynaecol*. 2003;23(4):422-5.
29. Ryzdzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD007406.
30. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(2):115-24.

31. Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Oza AM. Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Nov;17(6):1194-204.
32. Long HJ, III, Bundy BN, Grendys EC, Jr., Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005 Jul 20;23(21):4626-33.
33. Cadron I, Jakobsen A, Vergote I. Report of an early stopped randomized trial comparing cisplatin vs cisplatin/ifosfamide/ 5-fluorouracil in recurrent cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(3):126-9.
34. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004 Aug 1;22(15):3113-9.
35. Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, Mannel RS, Rader JS, Sood AK, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2002 Apr 1;20(7):1832-7.
36. Vermorken JB, Zanetta G, De Oliveira CF, van der Burg ME, Lacave AJ, Teodorovic I, et al. Randomized phase III trial of bleomycin, vindesine, mitomycin-C, and cisplatin (BEMP) versus cisplatin (P) in disseminated squamous-cell carcinoma of the uterine cervix: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group study. *Ann Oncol* 2001 Jul;12(7):967-74.
37. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997 Jan;15(1):165-71.
38. Lira-Puerto V, Silva A, Morris M, Martinez R, Groshen S, Morales-Canfield F, et al. Phase II trial of carboplatin or iproplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28(5):391-6.
39. McGuire WP, III, Arseneau J, Blessing JA, DiSaia PJ, Hatch KD, Given FT, Jr., et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1989 Oct;7(10):1462-8.
40. Alberts DS, Kronmal R, Baker LH, Stock-Novack DL, Surwit EA, Boutselis JG, et al. Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987 Nov;5(11):1791-5.
41. Bezwoda WR, Nissenbaum M, Derman DP. Treatment of metastatic and recurrent cervix cancer with chemotherapy: a randomised trial comparing hydroxyurea with cisdiaminedichloro-platinum plus methotrexate. *Med Pediatr Oncol* 1986;14(1):17-9.
42. Wallace HJ, Jr., Hreshchshyn MM, Wilbanks GD, Boronow RC, Fowler WC, Jr., Blessing JA. Comparison of the therapeutic effects of adriamycin alone versus adriamycin plus vincristine versus adriamycin plus cyclophosphamide in the treatment of advanced carcinoma of the cervix. *Cancer Treat Rep* 1978 Oct;62(10):1435-41.
43. Greenberg BR, Kardinal CG, Pajak TF, Bateman JR. Adriamycin versus adriamycin and bleomycin in advanced epidermoid carcinoma of the cervix. *Cancer Treat Rep* 1977 Oct;61(7):1383-4.
44. Barlow JJ, Piver MS, Chuang JT, Cortes EP, Onuma T, Holland JF. Adriamycin and bleomycin, alone and in combination, in gynecologic cancers. *Cancer* 1973 Oct;32(4):735-43.
45. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1;27(28):4649-55.

### 3.5 Radioterapia

15. En mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia pélvica, ¿cuál es la técnica de radioterapia externa más indicada (IMRT, 3DCRT, EBRT convencional)?

#### Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia pélvica	IMRT	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	3D CRT	
	EBRT convencional	

16. En mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia de ganglios para-aórticos, ¿cuál es la técnica de radioterapia externa más indicada (IMRT, 3DCRT, EBRT convencional)?

#### Estructura PICO

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia en ganglios para – aórticos	IMRT	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	3D CRT	
	EBRT convencional	

#### 3.5.1 Introducción

La radioterapia hace parte del tratamiento estándar y multimodal del cáncer de cuello uterino, ya sea como terapia primaria concomitante con quimioterapia en los tumores localmente avanzados (IB2, IIA2, IIB, III y IV) o como terapia adyuvante sola o concomitante con quimioterapia en aquellas pacientes con estadios tempranos (IA1, IA2, IB1, IIA1) llevadas a cirugía pero con factores de mal pronóstico para recaída.

Históricamente la planificación del tratamiento con radioterapia era realizada con imágenes de rayos X que aportaba datos en dos dimensiones para así determinar las áreas a tratar mediante el uso de referencias óseas y el uso de protecciones de plomo de diferentes tamaños y formas para proteger los órganos sanos adyacentes. Específicamente en cáncer de cuello uterino se utiliza la técnica en caja con cuatro campos (anterior, posterior y laterales opuestos) y protecciones de plomo en las crestas iliacas y cabezas femorales.

Con la introducción de softwares de planificación más avanzados y ordenadores más potentes, el proceso de planificación y administración de la radioterapia cambió, incorporando a dicho software información a partir de imágenes como la tomografía axial computarizada, resonancia magnética y otros permitiendo la identificación tridimensional del tumor y de los órganos a riesgo (radioterapia conformacional 3DCRT). Sin embargo, a pesar de estos avances, la entrega de la radiación mediante los campos de tratamiento era similar a la convencional y las dosis recibidas

en los órganos sanos seguían siendo significativas por lo que fue necesario el desarrollo de nuevos sistemas de planificación para lograr una mejor precisión en la entrega del tratamiento, dar las dosis adecuadas para lograr erradicar el tumor sin dañar los órganos sanos. El desarrollo de la IMRT (radioterapia de intensidad modulada) cumple con estos objetivos, pero exige un nivel de complejidad e infraestructura diferente a las otras técnicas, lo cual tiene implicaciones de recursos significativos para los departamentos de oncología radioterápica.

Eifel *et al* en un estudio retrospectivo de 1784 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioterapia convencional informó toxicidad grado 3 a 3 y 5 años de 7.7 y 9.3% respectivamente y un aumento de la incidencia de complicaciones de 0.34 % por año hasta 10 a 20 años después de finalizado el tratamiento (1). La evidencia disponible cuando comparan las diferentes técnicas de tratamiento informan desenlaces oncológicos similares, sin embargo existen diferencias en la disminución de la toxicidad aguda y tardía gastrointestinal y genitourinaria.

Munt *et al* (2) informó una disminución en toxicidad aguda grado 2 genitourinaria DE 91 a 60% y crónica de 20 a 3% con el uso de IMRT pero desenlaces oncológicos similares. Chen *et al* (3) reportó disminución de la toxicidad aguda gastrointestinal de 36 vs 80% ( $p=0.00012$ ) y genitourinaria 30 vs 60% ( $p=0.022$ ) toxicidad tardía gastrointestinal 6 vs 34% ( $p=0.002$ ) genitourinaria 9 vs 23% ( $p: 0.231$ ) a favor de la IMRT en pacientes con cáncer de cuello uterino postoperatorio. Kidd *et al* en un estudio prospectivo estudio 452 pacientes comparando la técnica convencional de 4 campos vs IMRT en pacientes con cérvix intacto y postoperatoria Toxicidad gastrointestinal Y genitourinaria de 6% vs 17% ( $p=0.0017$ ) a favor del grupo de la IMRT. Hasselle *et al* reporta iguales tasas de control loco-regional en el grupo de IMRT vs no IMRT con tasas de toxicidad grado 3 o mayor del 2% y 7% respectivamente.

RTOG 0418, un estudio fase II realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino y endometrio postoperatorio reporta una reducción de 12% de toxicidad grado II gastrointestinal a favor de al IMRT comparada con una cohorte histórica de radioterapia convencional (6). En el mismo estudio en un reporte preliminar publicado en el 2013 informan reducción de toxicidad hematológica con el uso de IMRT postoperatoria en pacientes con cáncer ginecológico (7).

Sin embargo Wright *et al* en un análisis retrospectivo desde el 2001 – 2007 de la base de datos SEER – medicare encontró 328 de 3555 pacientes con cáncer ginecológico que recibieron IMRT y no logró demostrar una reducción de las tasas finales de toxicidad con el uso de esta técnica (8)

Existen dos estudios en curso fase III que buscan responder a la pregunta si la IMRT es el estándar de tratamiento en el cáncer ginecológico RTOG TIME-C Trial y el INTERTECC trial. (9, 10)

En conclusión, cuando se comparan las diferentes técnicas de radioterapia en el manejo de cáncer ginecológico no se encuentran diferencias significativas en desenlaces oncológicos, sin embargo si se reporta disminución en toxicidad aguda y crónica gastrointestinal, genitourinaria y hematológica cuando se utiliza IMRT principalmente en el tratamiento postoperatorio.

Por todo lo anterior se recomienda el uso de IMRT en pacientes con compromiso para-aórtico y en el escenario postoperatorio. En pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado con cérvix intacto se considera el uso de técnica convencional y 3DCRT hasta que no contemos con los resultados de los estudios fase III en curso.

### 3.5.2 Resumen de la evidencia: ganglios pélvicos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos electrónicas, sobre técnicas de radioterapia usadas en pacientes con cáncer de cuello uterino infiltrante con compromiso de cadena para-aórtica. La estrategia de búsqueda de evidencia se encuentra en el Anexo 4 y en el Anexo 5 se presenta el flujograma de detección, revisión y selección de la evidencia resultante de este proceso. Se encontraron tres estudios (4, 11-12) que compararon la toxicidad y supervivencia de la Radioterapia Externa Convencional (CRT) y la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) en mujeres con carcinoma infiltrante. De estos tres estudios sólo el estudio de Gandhi *et al* (12) correspondió a un ensayo clínico aleatorizado, por lo que éste fue elegido para la descripción y calificación de evidencia mediante la metodología GRADE.

El estudio seleccionado (12) evaluó la toxicidad y los resultados clínicos de la CRT en comparación con la IMRT en 44 pacientes con carcinoma de cuello uterino localmente avanzado confirmado mediante patología, cuya severidad de la enfermedad según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, fuera carcinoma escamocelular estadios IIB-IIIB, con edades entre los 25 a los 65 años, con un Karnofsky  $\geq 70$ , pruebas hematológicas y de función hepáticas dentro de límites normales y sin presencia de compromiso de nódulos para-aórticos o de metástasis distales, o que presentaran malignidad de tipo sincrónico-metacrónico. La CRT de pelvis completa utilizó un sistema de “caja” de 4 campos opuestos (anteroposterior, posteroanterior y campos laterales), con 5 marcaciones (1- bifurcación de la aorta, 2- 1.5 cm laterales al borde verdadero de la pelvis, 3- 3cm más abajo del extremo inferior del marcador cervical, 4- sínfisis púbica anterior y 5- la unión de S2/S3 o el hueso sacro, dependiendo de la extensión de la enfermedad.). La IMRT de pelvis completa consideró como el volumen clínico blanco el sitio del tumor primario (útero, cuello uterino, parametrio y la vagina hasta 3 cm por debajo del marcador) y los ganglios linfáticos regionales (nodos: común ilíaca, ilíaca externa e interna, obturador, y nodos presacros, con inclusión de ganglios linfáticos inguinales en casos de afectación vaginal inferior), con un volumen blanco planeado definido como la expansión isotrópica de 1 cm del volumen clínico blanco; los órganos a riesgo (intestino delgado, vejiga, médula ósea) también fueron contorneados. El desenlace principal del estudio fue la toxicidad gastrointestinal Grado 2 y 3 medida hasta los 90 días con los Criterios de la Terminología Común Para Eventos Adversos, tercera versión, y después de los 90 días con los criterios del Grupo de Radioterapia Oncológica. Los desenlaces secundarios fueron la toxicidad genitourinaria, la toxicidad hematológica, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Las características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 3.5.1.

#### 3.5.2.1 Calidad de la evidencia

La evaluación del riesgo de sesgos del estudio de Gandhi *et al* se realizó mediante los criterios propuestos por la Colaboración Cochrane en su Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. La evaluación mostró un bajo riesgo de sesgo en los dominios de aleatorización, reporte incompleto de los resultados, reporte selectivo de los resultados y otras fuentes de sesgo, y riesgo incierto en los dominios de ocultamiento de la asignación y cegamiento de los pacientes, el personal o en el análisis. La calidad de la evidencia realizada con la metodología GRADE fue baja por presencia de limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados.

### 3.5.2.2 Resumen de resultados

#### 3.5.2.2.1 Toxicidad

De acuerdo a lo reportado por Gandhi y cols (12), el grupo que recibió IMRT presentó una menor frecuencia de eventos adversos gastrointestinales y genitourinarias, siendo estadísticamente significativas las diferencias en la toxicidad crónica gastrointestinal (RR estimado: 0.28 IC95% 0.09 a 0.84 a favor del IMRT) y no significativas en las toxicidades agudas gastrointestinales y genitourinaria (Toxicidad Aguda Gastrointestinal Grado 2 RR estimado: 0.57 IC95% 0.28 a 1.14, Toxicidad Aguda Gastrointestinal Grado 3 RR estimado: 0.17 IC95% 0.02 a 1.27, Toxicidad Aguda Genitourinaria Grado 2 RR estimado: 0.71 IC95% 0.27 a 1.91, Toxicidad Aguda Genitourinaria Grado 3: IMRT: 0%, CRT: 13.6% diferencia de riesgos: 0.136 IC95% - 0.019 a 0.291). La toxicidad hematológica grado 2 fue mayor en el grupo de los pacientes que recibieron IMRT, en comparación con el grupo que recibió CRT (IMRT: 72.7% CRT: 54.5% , p reportada=0.174) y toxicidad grado 3 fue similar en ambos grupos (IMRT: 13.6% CRT: 18.2% p reportada=0.50), aunque ninguno de los dos resultados fue estadísticamente significativo.

#### 3.5.2.2.2 Supervivencia General y libre de enfermedad

En lo referente a la supervivencia, Gandhi y cols no encontraron diferencias significativas entre los grupos en la supervivencia general (IMRT: 85.7% CRT: 76% p= 0.645 RR estimado: 1.11 IC95% 0.84 a 1.48) ni en la supervivencia libre de enfermedad (IMRT: 60% CRT: 79.4% p=0.651 RR estimado: 0.76 IC95% 0.50 a 1.14) (12).

#### 3.5.2.2.3 Recidiva de la enfermedad – Respuesta al tratamiento

Este desenlace no fue considerado por el estudio.

**Tabla 3-15. Características de los estudios incluidos para radioterapia**

Estudio/Año/País		Du 2010, China	Gandhi 2003, India
Diseño		Estudio prospectivo con dos grupos de comparación	Ensayo Clínico Aleatorizado
Población	N	60	44
	Edad	Mediana (rango): 48.5 (38-62) intervención, 50 (32-70) control.	Mediana (rango): 45 (35-65) CRT, 50 (35-65) IMRT
	Criterios de inclusión	Pacientes recién diagnosticadas con metástasis de nódulos para aórticos debido a cáncer de cuello uterino	FIGO IIB-IIIB, Karnofsky $\geq$ 70, Hgb $\geq$ 10g/dl, Leuc: $\geq$ 3000, Neu: $\geq$ 1500, PLT $\geq$ 100.000, Depuración de creatinina $\geq$ 50ml/min, pruebas de función hepáticas normales.
	Seguimiento	Primer año: c/3 meses Segundo y tercer año: c/6 meses. Luego anualmente	2 años (Enero 2010 a Enero 2012)
Intervención		IMRT. Dosis programada de 58-68 Gy	WP-IMRT. Radioterapia modulada por intensidad completa de pélvis.
Comparación		Radioterapia para-aórtica. Dosis programada de 45-50 Gy	WP-CRT. Radioterapia convencional completa de pelvis.
Desenlaces clínicos		Supervivencia, respuesta al tratamiento	Supervivencia global y libre de enfermedad

<b>Desenlaces de seguridad</b>	Toxicidad	Toxicidad gastrointestinal grado 2 y 3 a 90 días, toxicidad aguda de aparato genitourinario y hematológico, toxicidad gastrointestinal crónica.
--------------------------------	-----------	---

### 3.5.3 Resumen de la evidencia: ganglios para-aórticos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos electrónicas, sobre técnicas de radioterapia usadas en pacientes con cáncer de cuello uterino infiltrante con compromiso de cadena para-aórtica. La estrategia de búsqueda de evidencia se encuentra en el Anexo 4 y en el Anexo 5 se presenta el flujograma de detección, revisión y selección de la evidencia resultante de este proceso. Se encontró un estudio que comparó la toxicidad, la supervivencia y la respuesta al tratamiento de la radioterapia externa para-aórtica y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en mujeres con carcinoma de cuello uterino infiltrante con compromiso de cadena para-aórtica (13). Las características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 3.5.1.

El estudio de Du y cols (13) tuvo como objetivo comparar la respuesta terapéutica, y la toxicidad de la IMRT en comparación con la Radioterapia de campo para-aórtico en 60 pacientes con carcinoma de cuello uterino cuya metástasis de nódulos linfáticos para-aórticos fuera recién diagnosticada, que hubieran recibido previamente radioterapia convencional o cirugía, un Karnofsky  $\geq 70$ , sin la presencia de metástasis a distancia. La planeación de la RT consistió en un plano de campo antero-posterior y postero-anterior, con una dosis de 40Gy en 20 fracciones con un cambio a 2 campos anteriores para completar una dosis de 45-50Gy, administrada a 2Gy/fracción y 5 fracciones por semana. La IMRT fue planeada de acuerdo al sistema de planeación de tratamiento ADAC Pinnacle3, con la estimación del Volumen Clínico Blanco como el Volumen Blanco Bruto más un margen de 2-5 cm sobre la mayor extensión del tumor, un margen 4-5cm por debajo de la más baja extensión del tumor y un margen radial de 2cm; el volumen blanco planeado fue calculado como el volumen clínico blanco más un margen de 5mm; la dosis administrada a las pacientes que recibieron IMRT se encontró entre los 58 a los 68 Gy, administrados con rayos de 15MV. Los desenlaces evaluados por los autores fueron toxicidad aguda y crónica definida y clasificada de acuerdo a los criterios del Grupo de Radioterapia Oncológica, respuesta de los nódulos linfáticos metastásicos determinada con criterios imaginológicos y la supervivencia global.

#### 3.5.3.1 Calidad de la evidencia

La evaluación del riesgo de sesgos del estudio de Du y cols. se realizó mediante la herramienta propuesta por la Red Escocesa Intercolegial de Guías (SIGN). La evaluación global fue inaceptable, debido a alto riesgo de sesgo en aleatorización, ocultamiento, confusión, pérdidas al seguimiento y reporte de resultados, además de ser un estudio con bajo poder estadístico. La calidad de la evidencia realizada con la metodología GRADE fue muy baja por presencia de limitaciones en el riesgo de sesgos de estudios no aleatorizados, el alto riesgo de sesgo de confusión y la precisión de los resultados.

### 3.5.3.2 Resumen de resultados

#### 3.5.3.2.1 Toxicidad

De acuerdo a lo reportado por Du y cols (13), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad gastrointestinal (RR enteritis aguda estimada con la información reportada: 0.19 IC95% 0.02 a 1.49), y hematológica (RR leucopenia estimada con la información reportada: 0.19 IC95% 0.02 a 1.49). En lo concerniente a la toxicidad de los órganos a riesgo, el promedio de radiación recibida por los órganos a riesgo fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron IMRT (radiación recibida por cordón espinal: IMRT: 26.1±9.8 Gy RT: 46.3±30.8 Gy p= 0.001; radiación recibida por riñón: IMRT: 15.8±4.1 Gy RT: 21.5±11.8Gy p= 0.041; radiación recibida por intestino delgado: IMRT: 21.7±8.9G y RT: 34.5±17.2 p= 0.001).

#### 3.5.3.2.2 Supervivencia global.

En lo referente a la supervivencia global, Du y cols (13), encontraron que las tasas de supervivencia global (medias mediante método actuarial) fueron significativamente mayores en el grupo que recibió IMRT a los 2 años (IMRT: 58.8 RT: 15% p=0.019) y a los 3 años (IMRT: 36.4% RT: 15.6 p=0.016), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global al año (IMRT: 67.7% RT: 51.3% p=0.201)

#### 3.5.3.2.3 Recidiva de la enfermedad – Respuesta al tratamiento.

Según los resultados reportados por Du y cols (13), el grupo que recibió IMRT presentó una mejor respuesta al tratamiento, encontrando diferencias significativas en la respuesta completa (RR estimado: 2.03 IC95% 1.07 a 3.85, p=0.023) y respuestas completas o parciales (RR estimado: 2.2 IC95% 1.41 a 3.42, p=0.001), sin encontrar diferencias significativas estadísticamente en respuesta parcial al tratamiento (RR estimado con información reportada: 2.57 IC95% 0.89 a 7.44, p estimado con información reportada=0.0654).

### 3.5.4 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Balace de los desenlaces deseables e indeseables	A favor de IMRT. Segunda opción: 3D-CRT	Las principales diferencias clínicas encontradas fueron en los desenlaces de seguridad
Confianza en los estimadores del efecto (calidad de la evidencia)	Muy baja	La calidad de la evidencia fue considerada muy baja por diseño, riesgo de sesgos e imprecisión.
Valores y preferencias	En contra de la radioterapia convencional	En el escenario de igual eficacia, los expertos creen que las pacientes preferirán la alternativa con menor toxicidad. La radioterapia convencional sería una última opción

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
Uso de recursos	RT convencional 3.7 3D-CRT 2.4 IMRT 2.0	La radioterapia conformacional y la IMRT representan costos 50 y 100% superiores respectivamente respecto a la convencional. Igualmente, ninguna de las dos nuevas tecnologías se encuentra en el plan de beneficios.
Consideraciones de implementación	RT convencional 3.6 3D-CRT 2.4 IMRT 2.3	Si bien los equipos de radioterapia convencional quedarán obsoletos eventualmente, es actualmente la más disponible en el país. Existen menos de 20 centros en el país habilitados para realizar IMRT, haciendo la tecnología muy poco accesible. Los requerimientos locativos y en particular la necesidad de capacitación de personal hacen que las nuevas tecnologías sean muy difíciles de implementar.
Síntesis	Pese a las consideraciones de implementación y costos, el balance clínico fue considerado por los expertos como criterio suficiente para recomendar la 3D-CRT como tratamiento estándar en pacientes con cáncer de cuello uterino. La IMRT es deseable donde esté disponible, siempre y cuando se cumplan con los requisitos tecnológicos y de personal, así como las indicaciones clínicas puntuales. La amplia distribución sin mayores diferencias en desenlaces de eficacia justifican una recomendación a favor de la radioterapia convencional.	

### 3.5.5 Recomendaciones

 <b>RECOMENDACIÓN 15.1</b>	Se recomienda el uso de la radioterapia conformacional (3DCRT) como tratamiento estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad, reduciendo la toxicidad a tejidos aledaños.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕⊕○○

<b>RECOMENDACIÓN 15.2</b>	Se sugiere el uso de la radioterapia convencional (EBRT) en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino donde no se encuentre disponible la radioterapia conformacional o en estadios avanzados (IIIB en adelante) donde es necesario incluir los ganglios pre-sacos en la región a tratar.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

#### Detalles de la recomendación

Deben seguirse las indicaciones puntuales de IMRT establecidas en los protocolos institucionales o por las juntas multidisciplinarias.

#### Necesidades de la investigación

Se requieren ensayos clínicos locales que comparen la radioterapia convencional con la radioterapia conformacional y la de intensidad modulada en desenlaces de eficacia y seguridad.

Se requiere una evaluación económica para calcular la razón de costo-efectividad de la 3D-CRT y la IMRT respecto a la radioterapia convencional y enfrentarlo con el umbral de disposición a pagar del país.

 <b>RECOMENDACIÓN</b> <b>16.1</b>	Se sugiere hacer radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino con tratamiento quirúrgico previo o compromiso de ganglios pélvicos o para-aórticos. La IMRT se prefiere en los casos donde la tecnología se encuentre disponible (centros habilitados con instalaciones certificadas) y exista personal con capacitación adecuada para realizar el procedimiento.
<b>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	<i>Débil a favor</i>
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	⊕○○○

### Detalles de la recomendación

Deben seguirse las indicaciones puntuales de IMRT establecidas en los protocolos institucionales o por las juntas multidisciplinarias.

### Necesidades de la investigación

Se requieren ensayos clínicos locales que comparen la radioterapia convencional con la radioterapia conformacional y la de intensidad modulada en desenlaces de eficacia y seguridad.

Se requiere una evaluación económica para calcular la razón de costo-efectividad de la 3D-CRT y la IMRT respecto a la radioterapia convencional y enfrentarlo con el umbral de disposición a pagar del país.

### Referencias

1. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswald MJ. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995
2. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1330e1337.
3. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, et al. Clinical outcome in post-hysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1438e1444.
4. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1085e1091.
5. Hasselle. Clinical outcomes of intensity modulated pelvic radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Vol 80 No 5 1436 – 1446 2011
6. A phase II study of intensity modulated radiation therapy (IMRT) to the pelvis +/- chemotherapy for post operative patients with endometrial or cervical carcinoma. Radiation therapy Oncology Group. RTOG 0418.
7. Ann Klopp. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013.
8. Jason Wright. Uptake and outcomes of intensity modulated therapy for uterine cancer. *Gynecologic Oncology*. 130 (2013) 43 – 48.
9. RTOG TIME –C Trial: phase III study of conformal vs IMRT pelvic RT for post-op cervical/endometrial ca.
10. INTERTECC Trial: phase III clinical trial of intensity modulated radiation therapy with concurrent cisplatin for stage I-IVA cervical carcinoma.
11. Gao, W., Thawani, N., Mutyala, S., Phaeton, R., Yaparpalvi, R., Vainshtein, J, et al. Comparison of early outcomes of concomitant chemoradiotherapy using intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiotherapy for treatment of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;112(2):S42.

12. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Nov 1;87(3):542–8.
13. Du X, Sheng X, Jiang T, Yu H, Yan Y, Gao R, et al. Intensity-modulated Radiation Therapy Versus Para-aortic Field Radiotherapy to Treat Para-aortic Lymph Node Metastasis in Cervical Cancer: Prospective Study. *Croat Med J.* 2010 Jun;51(3):229–36.



## 4 Evaluación económica

### 4.1 Resumen ejecutivo

**Antecedentes:** el tratamiento de cáncer de cuello uterino en estadios avanzados está dominado por el uso de radioterapia más quimioterapia (esquema de platino), sin embargo, el advenimiento de alternativas como el bevacizumab, el cual ha mostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad y global en este grupo de pacientes, plantea nuevas alternativas de tratamiento prometedoras, sin embargo el alto costo de éste tratamiento genera la necesidad de comparar si los resultados en salud obtenidos justifican los costos adicionales de su uso.

**Objetivo:** este estudio tiene como objetivo evaluar la costo-efectividad de uso de bevacizumab en el tratamiento de mujeres con cáncer de cuello uterino (CCU) metastásico.

**Metodología:** se desarrolló un análisis de costo-efectividad desde la perspectiva del tercer pagador para determinar la relación entre los costos y resultados en salud, de la adición del bevacizumab a la quimioterapia, en el manejo de mujeres con CCU metastásico en Colombia. Los años de vida ganados (AVG) fueron usados como medida de resultado en salud. Se tomó como horizonte temporal 5 años y se aplicó una tasa de descuento para los resultados en salud y los costos del 3,5%. Para la evaluación se diseñó un modelo de Markov que simula la historia natural del CCU metastásico. Se calcularon razones de costo efectividad incremental (RCEI) y se realizaron análisis de sensibilidad de una vía y probabilísticos.

**Resultados:** la adición del bevacizumab a la quimioterapia en mujeres con CCU metastásico fue la estrategia más costosa y más efectiva, el costo por AVG adicional fue de \$202.645.448,94, resultado que es superior al umbral definido por tres veces el PIB per cápita (\$45.026.379), lo cual indicaría que esta alternativa no sería costo-efectiva para Colombia. En los análisis de sensibilidad se encontró que este sería costo-efectivo si el costo por ciclo es de \$3.412.000 o si la disponibilidad a pagar por AVG adicional en mayor a \$200.000.000.

**Discusión y conclusiones:** la adición de bevacizumab a la quimioterapia en mujeres con CCU metastásico no sería costo-efectiva para Colombia si se toma como umbral tres veces el PIB per cápita del país. Éste sería costo-efectivo si el costo por ciclo es de \$3.412.000.

### 4.2 Introducción

El cáncer de cuello uterino (CCU), se origina en las células que revisten el cuello del útero. Los dos tipos principales de células que cubren dicha área son las células escamosas y las células glandulares, ubicadas en un punto llamado zona de transformación debido al cambio que se produce a razón del envejecimiento o del hecho de haber dado a luz. La mayoría de los cánceres de cuello uterino se origina en las células de la zona de transformación (1) manifestándose inicialmente a través de lesiones pre cancerosas de lenta y progresiva evolución, que pueden ser precedidos por etapas de displasia leve, moderada y severa (2).

El CCU ha sido reconocido ampliamente como una de las enfermedades de mayor carga en todo el mundo debido a las altas cifras de incidencia y mortalidad que presenta. Es el tercer tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres a nivel global, ocupa uno de los lugares de mayor importancia dentro de las causas de muerte para dicha población, (3) y es la mayor causa de años de vida perdidos (por cáncer) entre las mujeres de América Latina y el Caribe.(4)

En Colombia, según lo reportado por el Instituto Nacional de cancerología (INC) para el periodo 2002-2006, el cáncer de cuello uterino se ubicó como la primera causa de muerte y como el segundo tipo de cáncer más incidente dentro de la población de mujeres adultas del país, con una tasa cruda anual de incidencia de 26,1 por cada 100000 habitantes, antecedido únicamente por el cáncer de mama.(5)

El principal factor de riesgo asociado a la ocurrencia de CCU se atribuye a la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) que constituye la infección de transmisión sexual (ITS) más común entre las mujeres, mostrando una mayor prevalencia en las mujeres jóvenes, y en las mayores de 65 años de edad (6). Aunque los VPH, etiológicamente se relacionan en mayor medida con la ocurrencia de casos de CCU, también se les atribuye el desarrollo de neoplasias extra-cervicales, sin embargo, su incidencia en este grupo es de solo del 12% del total de los cánceres asociados a este virus.(7) Razón por la cual, el CCU representa el mayor foco de atención y constituye uno de los escenarios de mayor cubrimiento por parte de los diferentes sistemas de salud.

El diseño y ejecución de programas o estrategias de prevención secundaria y tratamiento implementadas durante las últimas 3 décadas, han logrado disminuir las tasas de incidencia y mortalidad de esta enfermedad en países desarrollados. Sin embargo, la situación en países en vía de desarrollo difiere bastante, dado que las tasas que describen su comportamiento se mantienen o incluso muestran un aumento en el número de casos nuevos diagnosticados.(8)

Del mismo modo, la supervivencia del CCU en países como Colombia, difiere considerablemente de lo logrado en países desarrollados, lo cual se justifica entre otros factores, a la ineficacia de los programas de tamización que consecuentemente se atribuye a los altos costos operativos que conlleva su implementación, al recurso humano necesario para el manejo de la enfermedad, y al tratamiento y seguimiento de las mujeres con anomalías citológicas que de no ser efectivo conduce a un diagnóstico tardío de la enfermedad (9).

En las mujeres con CCU invasor, la cirugía y la radiación han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad en estadios tempranos. Sin embargo, en el cáncer avanzado la capacidad para manejar con éxito la enfermedad es limitada. La radioterapia más quimioterapia (esquemas de platino), constituye el tratamiento de elección en este grupo de pacientes debido a las ventajas que ha demostrado en la supervivencia global cuando se compara con la radioterapia sola (10).

No obstante, en las mujeres que presentan recurrencia de la enfermedad las opciones de tratamiento son restringidas. Un estudio reciente, muestra que el uso del anticuerpo monoclonal humanizado, bevacizumab, sugiere una mejora en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global cuando se compara con la quimioterapia sin bevacizumab (11). Sin embargo, este tratamiento supone un alto costo y en un escenario de recursos limitados, los tomadores de decisión deben conocer la relación entre los costos y resultados en salud de dicha alternativa, de forma tal que se pueda determinar si tales resultados justifican los costos adicionales que se derivan al usar este tratamiento. Razón por la cual, este estudio tiene por objetivo evaluar la costo-efectividad de la adición de bevacizumab a la quimioterapia convencional en el tratamiento del CCU metastásico para Colombia.

### 4.3 Justificación de la evaluación

El CCU es una enfermedad de progresión lenta y generalmente silenciosa, razón por la cual, en muchas ocasiones el establecimiento del diagnóstico se realiza en etapas ya avanzadas de la enfermedad.

Durante la década de los 90, la quimioterapia concomitante a la radioterapia se estableció como el tratamiento estándar para la enfermedad intermedia y localmente avanzada, y en un intento

por mejorar los resultados para pacientes con un compromiso aún mayor, la investigación ha estudiado la adición de agentes biológicos a la quimioterapia en el manejo de CCU metastásico y no metastásico, ofreciendo resultados esperanzadores dentro de los que sobresale el uso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) que se ha descrito asociado al desarrollo y la progresión de la enfermedad. (12) (13)

El advenimiento de nuevas alternativas en el manejo de CCU en etapas avanzadas de la enfermedad, parecen ofrecer resultados prometedores, sin embargo, los costos asociados a dichas tecnologías suelen ser bastante altos (14), y dada la limitada disponibilidad de recursos en países como el nuestro, la estimación de la efectividad y de los costos de estas alternativas, constituye para los tomadores de decisiones una herramienta fundamental en la tarea de establecer cuál de las diferentes estrategias ofrece la mejor relación entre ambos indicadores.

Las condiciones particulares de cada localización geográfica hacen que los resultados de estudios económicos desarrollados en otros países encaminados a establecer la razón de costo-efectividad, costo-beneficio o costo-utilidad para cada una de las tecnologías emergentes no puedan ser generalizadas o extrapolables al contexto local, razón por la cual, este tipo de investigaciones deben ser desarrollados para cada contexto usando datos locales y considerando las características particulares de cada caso, de manera que los resultados puedan ser lo más aproximados a la realidad del medio en que son evaluadas. Por las razones anteriormente mencionadas se justifica la realización de la evaluación económica del uso de bevacizumab en mujeres con CCU metastásico ajustada al contexto colombiano.

Evaluar la costo-efectividad del uso de bevacizumab en el tratamiento de mujeres con cáncer de cuello uterino (CCU) metastásico en Colombia.

## 4.4 Descripción de la tecnología de interés

### 4.4.1 Bevacizumab

El papel de la quimioterapia en pacientes con enfermedad avanzada suele ser paliativo y tiene como propósito principal aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. La combinación de paclitaxel más topotecan se presenta como el tratamiento de elección actual, siendo el cisplatino (o carboplatino) y paclitaxel el régimen preferido según lo indica la opinión de expertos.(10)

La incorporación de técnicas de biología molecular e ingeniería genética y proteica han permitido el desarrollo de mecanismos y alternativas terapéuticas para diferentes tipos de patologías dentro de las que sobresalen los anticuerpos monoclonales, ampliamente usados en el manejo y control del cáncer. El uso clínico de dicha herramienta, surge en la década de los 70, gracias a los estudios realizados por Georges Köhler y César Milstein. (15)

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas del sistema inmune, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). La propiedad de los anticuerpos de unirse a una molécula diana, permite su utilización como herramientas esenciales en investigación biomédica y clínica.(16)

Bevacizumab, hace parte del grupo de anticuerpos monoclonales. Dicho agente, se une a al factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF) reduciendo la vascularización de los tumores tras la inhibición de su crecimiento que consecuentemente bloquea el aporte de nutrientes y oxígeno que requiere el tumor (16)(17). Su uso ha sido reconocido en el tratamiento del cáncer de colon y recto (metastásico, en combinación con la quimioterapia); mama (metastásico, en combinación con la quimioterapia); pulmonar (metastásico o recurrente, en combinación con la quimioterapia); riñón (metastásico o avanzado, en combinación con interferón alfa); y ovario,

trompa de Falopio y peritoneo (tanto avanzado como recurrente, en combinación con la quimioterapia).

Recientemente, el bevacizumab ha sido sometido a investigaciones diversas que sugieren su efectividad en el tratamiento de CCU metastásico o recurrente en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan. Bevacizumab se administra vía intravenosa (IV) mediante la infusión de 15 mg / kg cada 21 días en combinación con quimioterapia, hasta la progresión de la enfermedad. (10)

Los efectos adversos reconocidos comunes de bevacizumab ( $\geq 10\%$ ) incluyen la insuficiencia ovárica, anorexia, disgeusia, dolor de cabeza, disartria, trastornos oculares, aumento del lagrimeo, hipertensión, disnea, epistaxis, rinitis, estreñimiento, estomatitis, hemorragia rectal, diarrea, dermatitis exfoliativa y piel seca, decoloración de la piel, artralgia, proteinuria, pirexia, astenia, dolor e inflamación de la mucosa. (10)

El bevacizumab tiene registro sanitario vigente en Colombia para las siguientes indicaciones: tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2<sup>a</sup>; tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (cpnm), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente; tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa y en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario avanzado (anexo 10).

## 4.5 Revisión sistemática de efectividad y seguridad

### 4.5.1 Pregunta de evaluación

¿Es efectivo el uso de bevacizumab asociado a la quimioterapia en el tratamiento de mujeres con CCU metastásico?

**Tabla 4-1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT. Eficacia y seguridad**

<b>P</b>	Mujeres con CCU metastásico.
<b>I</b>	Bevacizumab + quimioterapia
<b>C</b>	Esquema de quimioterapia estándar
<b>O</b>	Porcentaje de remisión Período libre de enfermedad Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
<b>T</b>	Revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados.

### 4.5.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia

#### 4.5.2.1 Criterios de inclusión

La unidad de análisis de la revisión fueron artículos publicados en revistas científicas:

- a) Revisión sistemática
- b) Ensayos clínicos aleatorizados fase III
- c) Publicaciones en el idioma inglés o español

#### **4.5.2.2 Criterios de exclusión**

No se incluyeron revisiones no sistemáticas de la literatura, resúmenes o cartas al editor.

#### **4.5.2.3 Búsqueda de evidencia**

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda (lenguaje natural), correspondientes a la condición de salud o área de interés (CCU). Posteriormente se construyó una estrategia de búsqueda de base, compuesta por vocabulario controlado.

A partir de la estrategia de base, se adaptaron particularidades de búsqueda para los diferentes recursos bibliográficos. Las estrategias de búsqueda utilizadas se muestran en el anexo 11.

La búsqueda sistemática se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane Library y Embase.

#### **4.5.2.4 Tamización de referencias y selección de estudios**

Dos revisores (OAG, AMG) realizaron las estrategias de búsqueda (30 de Noviembre 2014) e independientemente decidieron la elegibilidad de los artículos, cualquier diferencia fue resuelta por consenso entre ambos evaluadores. Con base en los resultados de las estrategias de búsqueda diseñadas, se conformó una base de datos de posibles documentos que cumplieran con los criterios antes mencionados. Los documentos seleccionados fueron descargados en texto completo y analizados detalladamente para finalmente seleccionar los estudios definitivos.

#### **4.5.2.5 Extracción de datos y síntesis de la evidencia**

Se conformó una base de datos donde se documentaron las características de los estudios incluidos, los resultados de interés hallados en cada publicación y observaciones pertinentes para propósitos de la evaluación económica en desarrollo.

#### **4.5.2.6 Evaluación de sesgos**

Con el propósito de evaluar la existencia de particularidades que pudiesen haber influido en los resultados reportados en el informe, se aplicó la herramienta para detección de «riesgo de sesgo» de la Colaboración Cochrane.

### **4.6 Resultados revisión sistemática de efectividad y seguridad**

#### **4.6.1 Búsqueda de evidencia**

El diagrama de flujo con los resultados por base de datos se observan en el anexo 12.

#### **4.6.2 Tamización de referencias y selección de estudios**

De los estudios potencialmente relevantes se descartaron 57 publicaciones por Título y 18 más por resumen. Para análisis de texto completo se seleccionaron 5 estudios de los cuales solo uno cumplió con los criterios de inclusión para la revisión. Tewari, 2014. (11)

El detalle de los estudios incluidos y excluidos se encuentra en los anexos 13 y 14.

### 4.6.3 Descripción de los estudios

El estudio seleccionado como definitivo, corresponde a un ensayo clínico aleatorizado en el que se evaluó la efectividad de bevacizumab asociado a quimioterapia con platino o topotecan más paclitaxel versus la quimioterapia sola, en pacientes con CCU recurrente, persistente, o metastásico. La evaluación de la calidad y las características del estudio se describen en mayor detalle en el anexo 15 y 16.

### 4.6.4 Síntesis de la evidencia

A continuación se describen los hallazgos más importantes, para propósitos de la evaluación en desarrollo, obtenidos del estudio incluido en la revisión.

**Tabla 4-2. Tewari, 2014 Quimioterapia Vs quimioterapia + Bevacizumab**

Variables	Quimioterapia sola	Quimioterapia + Bevacizumab	
Supervivencia global	13,3 meses	17,0 meses	Razón de riesgo de muerte, 0,71; 98% CI, 0,54 a 0,95
Supervivencia libre de progresión	8,2 meses	5,9 meses	Razón de riesgo de progresión de la enfermedad, 0,67; IC del 95%, 0,54 a 0,82)
Tasas de respuesta	36%	48%	Probabilidad relativa de una respuesta, 1,35; IC 95%, 1,08-1,68; p = 0,008, dos caras de prueba
Respuesta completa	14	28	(P = 0,03).

**Tabla 4-3. Tewari, 2014 Resultados por regímenes evaluados**

	Riesgo relativo de muerte	Tasa de respuesta.	Respuesta completa
Cisplatino-paclitaxel-bevacizumab	0,68 (IC del 95%,0,48-0,97)	50%	17
		p = 0,51, prueba de dos caras	
Cisplatino-paclitaxel		45%	9
		p = 0,51, prueba de dos caras	
Topotecan-paclitaxel-bevacizumab	0,74 (IC 95%, 0,53-1,05)	47%	11
		P = 0,002, prueba de dos caras	
Topotecan-paclitaxel-		27%	5
		P = 0,002, prueba de dos caras	

**Tabla 4-4 Tewari, 2014 Eventos adversos**

Evento	Quimioterapia sola (N= 219)	Quimioterapia + Bevacizumab (N= 220)	Odds Ratio	Valor P
	No de pacientes (%)			
Eventos gastrointestinales, con exclusión de las fístulas (grado ≥2)	96(44)	114 (52)	1,38 (0,93-2,04)	0,1
Fístula (grado ≥3) gastrointestinal	0	7 (3)	NA (1,90-∞)	0,02
Fístula (grado ≥3) genitourinario	1 (<1)	6 (3)	6,11 (0,73 -282,00)	0,12
Total	1 (<1)	13 (6)	13,69 (2,01-584,00)	0,002
Hipertensión (grado ≥2)	4 (2)	54 (25)	17,50 (6,23-67,50)	<0,001
Proteinuria (grado ≥3)	0	4 (2)	NA (1,90-∞)	0,12
Dolor (grado ≥2)	62 (28)	71 (32)	1,21 (0,79-1,85)	0,41
Neutropenia (grado ≥4)	57 (26)	78 (35)	1,56 (1,02-2,40)	0,04
Neutropenia febril (grado ≥3)	12 (5)	12 (5)	1,00 (0,40-2,48)	1
Tromboembolismo (grado ≥3)	3 (1)	18 (8)	6,42 (1,83-34,4)	0,001
Sangrado (grado ≥3) CNS	0	0	NA	—
Sangrado gastrointestinal (grado ≥3)	1 (<1)	4 (2)	4,4 (0,39-200,00)	0,37
Sangrado genitourinario (grado ≥3)	1 (<1)	6 (3)	6,11 (0,73-282,00)	0,12

## 4.7 Revisión sistemática de estudios de costo efectividad

### 4.7.1 Pregunta de evaluación económica

¿Cuál es la costo-efectividad de bevacizumab más quimioterapia verso la quimioterapia sola en el tratamiento de CCU metastásico?

**Tabla 4-5. Pregunta de evaluación en estructura PICOT. Costo-efectividad**

<b>P</b>	Mujeres con cáncer de cuello uterino metastásico.
<b>I</b>	Bevacizumab + quimioterapia
<b>C</b>	Esquema de quimioterapia estándar
<b>O</b>	ICER
<b>T</b>	Evaluaciones económicas

### 4.7.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia

#### 4.7.2.1 Criterios de inclusión

La unidad de análisis de la revisión fueron artículos publicados en revistas científicas:

- a) Evaluaciones económicas (Costo-efectividad, Costo utilidad o costo beneficio)
- b) Publicados en idioma inglés y español.

#### 4.7.2.2 Criterios de exclusión

Artículos de revisión, cartas al editor

### 4.7.3 Metodología para desarrollar la pregunta de evaluación

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, a través de la búsqueda de publicaciones científicas en diferentes bases de datos, a cerca de estudios en los que evaluarán la costo-efectividad, costo-utilidad o costo-beneficio del uso de bevacizumab en el tratamiento de CCU metastásico.

### 4.7.4 Búsqueda de evidencia

Las bases de datos consultadas incluyeron a Central, PubMed -Medline, Embase, Cochrane, y DARE-NHS EED-HTA obteniendo como resultado inicial 2, 7, 3 y 1 artículos respectivamente para un total de 13 artículos potencialmente relevantes (anexo 17 - 20).

### 4.7.5 Tamización de referencias y selección de estudios

Luego de una revisión detallada por título y resumen se excluyeron las publicaciones que no daban respuesta a la pregunta de investigación. Los estudios restantes fueron revisados de forma pareada por dos evaluadores quienes valoraron el contenido completo de cada publicación para determinar así los artículos definitivos.

#### **4.7.6 Evaluación de la calidad de los estudios económicos**

La evaluación de la calidad del estudio incluido en la revisión se presenta en el anexo 21

#### **4.7.7 Extracción de datos estudios económicos**

Los artículos seleccionados fueron valorados de forma pareada por dos evaluadores, quienes recopilaron las características básicas de la publicación, características del diseño y resultados de cada uno de los estudios evaluados. Las discrepancias fueron resueltas por acuerdo verbal.

### **4.8 Resultados revisión sistemática estudios de evaluación económica**

#### **4.8.1 Búsqueda de evidencia**

El diagrama de flujo con los resultados por base de datos se muestra en el anexo 18.

#### **4.8.2 Tamización de referencias y selección de estudios**

Cinco publicaciones fueron excluidas una vez examinados los títulos de los 13 artículos inicialmente identificados por la búsqueda, (1 por duplicado, 3 por tipo de estudio y 1 por la tecnología evaluada). Siete artículos más fueron descartados luego de la lectura del resumen, dado que no correspondían a estudios económicos (3), no se incluía la tecnología de interés (1) o solo se halló disponible el resumen (se presentan como poster o resúmenes expuestos en eventos académicos) (3).

De esta forma, finalmente se incluyó un solo estudio que cumplió con los criterios de inclusión de forma completa (18)

#### **4.8.3 Calidad de la evidencia**

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se presenta en detalle en el anexo 21

#### **4.8.4 Síntesis de estudios económicos**

El estudio seleccionado buscó determinar si la adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar es rentable cuando se utiliza en el tratamiento para el cáncer de cuello uterino recurrente, persistente o avanzado.

El contexto geográfico en que se desarrolló el estudio obedece a un país desarrollado (EEUU).

La realización del análisis fue llevada a cabo el presente año con base en los resultados del ensayo clínico analizado e incluido en la revisión de eficacia realizada en el presente documento.

La perspectiva seleccionada para la elaboración de la EE no se reporta, sin embargo se asume que es la del tercer pagador. El análisis fue desarrollado mediante el diseño de un árbol de decisión en el programa TreeAge Pro (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA)

El estudio reportó, que la adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar presentó una relación de coste-efectividad incremental (ICER) de \$ 155K por año de vida ajustado por calidad

(AVAC) lo cual sobre pasa al umbral usado en los Estados Unidos que determina la costo-efectividad de una tecnología sanitaria.

Para ver la calidad y características del estudio en mención, ver anexo 21 y 22

## **4.9 Evaluación económica**

Como parte fundamental en el desarrollo de cualquier evaluación de tecnología sanitaria, es necesario definir de manera minuciosa y según las particularidades de la tecnología en evaluación, cuáles serán los aspectos y características de la metodología a desarrollar. A continuación se presenta la enmarcación realizada para la evaluación económica en mención.

### **4.9.1 Metodología:**

#### **4.9.1.1 Problema de decisión**

El desarrollo de la evaluación económica está dirigido a ofrecer un sustento científico respecto a la costo-efectividad de bevacizumab en el tratamiento de CCU metastásico.

#### **4.9.1.2 Población objetivo**

Mujeres con CCU metastásico, recurrente o persistente. No se incluyen subgrupos

#### **4.9.1.3 Intervención**

- Bevacizumab vía intravenosa (IV) mediante la infusión de 15 mg / kg cada 21 días en combinación con cisplatino 50 mg por metro cuadrado de superficie corporal (MCSC) + paclitaxel 175 mg por MCSC, aplicados el día 1 del ciclo de quimioterapia

#### **4.9.1.4 Comparadores**

- Cisplatino 50 mg por metro cuadrado de superficie corporal (MCSC) + paclitaxel 175 mg por MCSC, aplicados el día 1 del ciclo de quimioterapia

#### **4.9.1.5 Desenlaces**

Los años de vida ganados (AVG) fueron usados como medida de resultado en salud.

Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) no fueron usados como desenlace, dado que en el contexto local, no se cuenta con la valoración de los pesos de estados de salud para CCU necesarios para el cálculo de dicha medida.

#### **4.9.1.6 Horizonte temporal**

Dado que la tasa de supervivencia a cinco años en mujeres con CCU avanzado es de sólo el 17% y teniendo en cuenta que objetivo de la evaluación incluye valorar los costos y resultados en salud de la tecnología evaluadas, se utilizó un horizonte de 5 años, tiempo suficiente para determinar los costos y resultados en salud del bevacizumab en el tratamiento del CCU.

#### **4.9.1.7 Perspectiva**

Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica y considerando que el CCU supone un costo significativo para el sistema de salud, la perspectiva utilizada fue la del tercer pagador.

#### **4.9.1.8 Tasa de descuento**

Los resultados en salud y los costos fueron descontados a una tasa anual del 3,5%, realizando análisis de sensibilidad para tasas del 0%, 3%, 7% y 12%.

#### **4.9.1.9 Costos:**

La perspectiva usada fue la del tercero pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos.

La metodología usada en la estimación se muestra a continuación:

##### **4.9.1.9.1 Identificación, cuantificación y valoración de recursos.**

Se estimaron los costos directos asociados a las tecnologías en evaluación y al manejo de los eventos adversos secundarios al uso de éstas. Los costos asociados al tratamiento incluyeron: los medicamentos, la preparación (antieméticos), los costos de administración y el tratamiento de las complicaciones. Los costos de los eventos adversos fueron estimados a partir de la literatura (GPC previamente publicadas) y para los eventos en los cuales no se encontró información de costos publicada, éstos fueron estimados usando la metodología de casos tipo en la cual se identificaron, cuantificaron y valoraron los eventos generadores de costos como se explica a continuación.

##### **4.9.1.9.2 Identificación**

La identificación de los eventos generadores de costos fue realizada a través de la opinión de expertos (ginecología oncológica, oncología y radioterapia), los cuales identificaron los procedimientos de diagnóstico y tratamiento (médico o quirúrgico) necesarios para el manejo de las complicaciones relacionadas al uso de las tecnologías en evaluación.

##### **4.9.1.9.3 Cuantificación**

Para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se utilizó la opinión de expertos. El panel de expertos estuvo conformado por un ginecólogo oncólogo, un oncólogo clínico y un radioterapeuta.

##### **4.9.1.9.4 Valoración monetaria**

La valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 + 30% y SOAT (19) (20) . La información reportada por el SISMED (21) y las circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014, fueron usadas para la valoración de los medicamentos. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del Instituto Nacional de Cancerología.

Los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS y el número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS 2001, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2014 (\$20.533).

En la estimación de los costos de los medicamentos, se realizaron los siguientes procedimientos: 1) se extrajo la información de los medicamentos que no tenían topes de precio informados en las circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014; 2) los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC); 3) dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento, usando como ponderador las unidades reportadas; 4) se estimó el costo por unidades del medicamento.

El costo ponderado por dosis se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

c<sub>i</sub> es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2, ..., n

n<sub>i</sub> = número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2, ..., n

N= total de unidades reportadas para el medicamento

Se estimaron los costos totales para cada evento adverso como se muestra a continuación:

$$\text{Costo por evento} = \sum_{i=1}^n c_i * q_i * f_i$$

Donde

n = número de procedimientos (diagnóstico o terapéuticos) o medicamentos

c<sub>i</sub> es el costo del i-ésimo procedimiento o medicamento, con i = 1, 2, ..., n

q<sub>i</sub> es la cantidad del i-ésimo procedimiento o medicamento, con i = 1, 2, ..., n

f<sub>i</sub> es la frecuencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con i = 1, 2, ..., n

En los medicamentos el precio medio corresponde a la información de la columna precios del canal institucional, el precio mínimo y máximo corresponde a las columnas mínimo y máximo del mismo canal. Los medicamentos con precio tope éste fue usado como máximo.

En el caso de los procedimientos el precio medio corresponde a la información del manual ISS 2001 + 30%. El mínimo y máximo corresponde a la información del manual ISS 2001 sin ajuste y al manual SOAT respectivamente.

Los costos usados en el análisis se muestran en las tablas 4-6 y 4-7.

**Tabla 4-6. Costos usados en el análisis**

Variable	Medio (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)	Distribución	Parámetros
Costo fístula (gastrointestinal o genitourinaria)*	5.171.895,638	3.978.381,26	10.255.040,34	LogNormal	$\mu=15,413$ $sd=0,303$
Costo hipertensión <sup>¥</sup>	2.213.218,914	2.019.801,17	3.403.694,335	LogNormal	$\mu=14,597$ $sd=0,159$
Costo tromboembolismo <sup>£</sup>	38.244.214,41	30.595.371,53	45.893.057,29	LogNormal	$\mu=17,454$ $sd=0,102$
Costo recaída <sup>¶</sup>	13.207.762,93	10.284.823,18	25.163.051,36	LogNormal	$\mu=;$ 12694026 $sd=16,36$

\*Corresponde al costo ponderado por la frecuencia de presentación de las dos fístulas evaluadas 54% para la fístula recto-vaginal y 46% para vesico-vaginal. Costo fístula recto-vaginal= \$ 7.993.579,41 (\$ 6.148.907,24 a \$ 15.776.484,01), Costo fístula vesico-vaginal = \$ 1.859.484,25 (\$ 1.430.372,50 a \$ 3.773.345,59).

¥ Tomado y actualizado a 2014 de la GPC de hipertensión arterial primaria (22)

£ Tomado y actualizado a 2014 de la GPC de cáncer de colon y recto (23)

¶ Corresponde al diagnóstico y al tratamiento con quimioterapia (topotecan 4 mg /MCSC días 1 , 8 y 15 cada 28 días (en promedio 4 ciclos)

**Tabla 4-7. Costo por ciclo de los esquemas de quimioterapia evaluados**

Quimioterapia			
Medicamento	Base (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)
Cisplatino	30.390,11	26.647,36	41.822,23
Paclitaxel	99.471,17	81.608,10	157.149,06
Preparación	1.567.879,26	1.159.722,91	3.703.961,93
Poliquimioterapia de alto riesgo	321.691,50	247.455,00	321.691,50
Insumos	256.101,78	256.101,78	256.101,78
TOTAL	2.275.533,82	1.771.535,16	4.480.726,50
Quimioterapia + bevacizumab			
Bevacizumab*	7.651.193,00	6.600.000,00	8.316.521,10
Cisplatino	30.390,11	26.647,36	41.822,23
Paclitaxel	99.471,17	81.608,10	157.149,06
Preparación	1.567.879,26	1.159.722,91	3.703.961,93
Poliquimioterapia de alto riesgo	321.691,50	247.455,00	321.691,50
Insumos	256.101,78	256.101,78	256.101,78
TOTAL	9.926.726,82	8.371.535,16	12.797.247,60

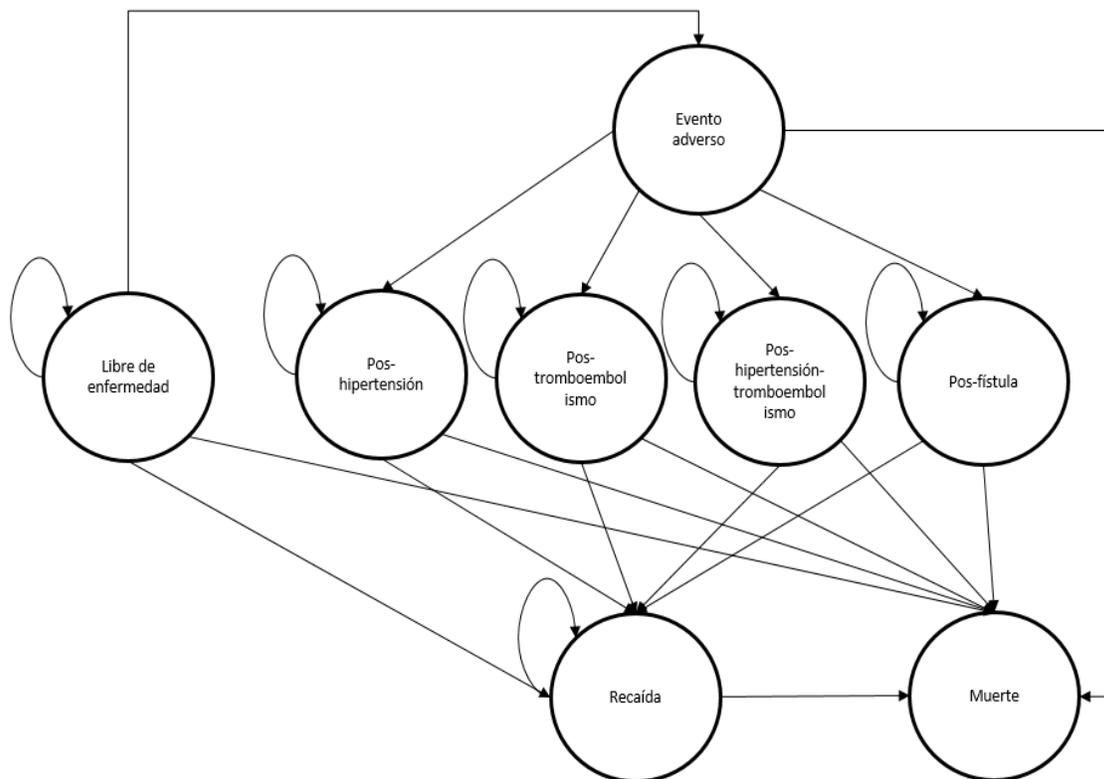
\*Costo vial de 100mg en 4 ml = \$695.563,00 (\$600.000,00 a \$756.047,37)

#### 4.9.1.10 Modelo matemático

##### 4.9.1.10.1 Diseño del modelo

Se desarrolló un modelo de Markov de la historia natural del CCU metastásico, el cual está compuesto por ocho estados: libre de enfermedad, evento adverso, libre de enfermedad poshipertensión, libre de enfermedad postromboembolismo, libre de enfermedad poshipertensión y tromboembolismo, libre de enfermedad posfístula, recaída y muerte. Se realizó simulación de cohorte, las mujeres inician en el estado libre de enfermedad y pueden transitar a los diferentes estados de acuerdo a las probabilidades mensuales de transición. Los tratamientos de quimioterapia evaluados en el modelo se suministraron hasta la primera recaída de la enfermedad o hasta el desarrollo del evento adverso fístula en el caso de bevacizumab. Una vez se alcanzara el estado recaída se usó el mismo esquema de quimioterapia (topotecan) independientemente del esquema evaluado. En la figura 4-1 se muestra el modelo de historia natural construido para el estudio.

**Figura 4-1. Historia natural del cáncer de cuello uterino**



Las flechas indican las transiciones entre los diferentes estados. El modelo inicia en el estado libre de enfermedad, desde el cual se puede pasar a los diferentes estados de acuerdo a las probabilidades de transición mensuales. Una vez en el estado recaída solo se puede permanecer en este estado o transitar al estado muerte.

##### 4.9.1.10.2 Supuestos del modelo

- Se simuló solo una primera línea con bevacizumab, una vez la mujer presentara recaída de la enfermedad el tratamiento se suspende y se da una segunda línea de tratamiento quimioterapéutico con topotecan.

- En el esquema con quimioterapia sin bevacizumab, después de la primera recaída el tratamiento se suspende y se inicia una segunda línea de tratamiento con topotecan.
- Solo después de presentarse el evento adverso fístula (recto-vagina o vecico-vaginal) se suspende el tratamiento con bevacizumab, para los otros eventos adversos incluidos (hipertensión arterial y tromboembolismo), éstos son tratados sin suspender el tratamiento.
- Solo se simuló la primera recaída de la enfermedad, una vez en ese estado solo se podía transitar a la muerte o permanecer en el mismo estado.

#### 4.9.1.10.3 Datos incluidos en el modelo

Los datos incluidos en el modelo se obtuvieron del estudio de Tewari KS. y et al. (11). Se parametrizaron funciones de supervivencia, tipo weibull y exponencial, para la mortalidad y la recaída de la enfermedad, usando la información reportada de las mujeres que no recibieron bevacizumab. La función seleccionada fue aquella que produjera el menor error cuadrático medio y no rechazará la hipótesis nula de igualdad de distribuciones de la prueba de kolmogorov smirnov. El error cuadrático medio se estimó como:

$$ECM = (\text{Valor observado} - \text{valor estimado})^2 / \text{número de observaciones}$$

La función de supervivencia tipo weibull fue seleccionada para la mortalidad. Los parámetros de ésta se estimaron como se muestra a continuación:

- Definimos la función de supervivencia global como:
- $S(t) = e^{(-\lambda t)^\Gamma}$  (1)
- A través de transformaciones monótonas se obtiene:
- $\ln(-\ln(S(t))) = \Gamma \ln \lambda + \Gamma \ln(t)$  (2)
- Que corresponde a la ecuación de una línea recta
- $y = c + m * \ln(t)$  (3)
- Donde
- $m = \Gamma$ , parámetro gamma de la función weibull
- $\lambda = e^{(c/\Gamma)}$ , parámetro lambda de la función weibull

En la tabla 4-8, se muestran los parámetros estimados.

**Tabla 4-8. Parámetros de la función de supervivencia tipo weibull para supervivencia global**

Parámetros	Valor	Distribución	Fuente
$\lambda$ (escala)	0,060650345	weibull	Estimado* (11)
$\gamma$ (forma)	1,496028425	weibull	

\* Es estimado a partir de los datos obtenidos en el artículo Tewari et al.

La probabilidad mensual de muerte se calculó como:

$$P_{muerte} = 1 - \frac{e^{-1(t(\frac{\lambda}{12}))^\Gamma}}{e^{-1(t-1)(\frac{\lambda}{12})^\Gamma}} \quad (4)$$

La recaída siguió una distribución exponencial de la forma:

$$S(t) = e^{-\lambda t} \quad (5)$$

Donde S (t) corresponde a la supervivencia al tiempo t. De la información reportada se tomó el tiempo al cual el 50% de las mujeres han muerto (mediana de supervivencia). Despejando en la ecuación 5 encontramos que el parámetro lambda corresponde a la tasa mensual de recaída como se muestra a continuación:

$$\lambda = -\ln(50\%)/EM \quad (6)$$

Donde EM corresponde a la mediana de supervivencia. En la tabla 4-9 se muestran los parámetros lambda estimados para el riesgo de recaída.

**Tabla 4-9. Parámetro lambda de la función de supervivencia exponencial para la supervivencia libre de recaída**

Parámetros	Valor	Distribución	Fuente
$\lambda$ (escala)	0,117502492	exponencial	Estimado* (11)

\* Es estimado a partir de los datos obtenidos en el artículo Tewari et al.

Por lo tanto la probabilidad mensual de recaída estaría dada por:

$$P_{recaída} = 1 - \frac{e^{-\lambda * t}}{e^{-\lambda * t - 1}} \quad (7)$$

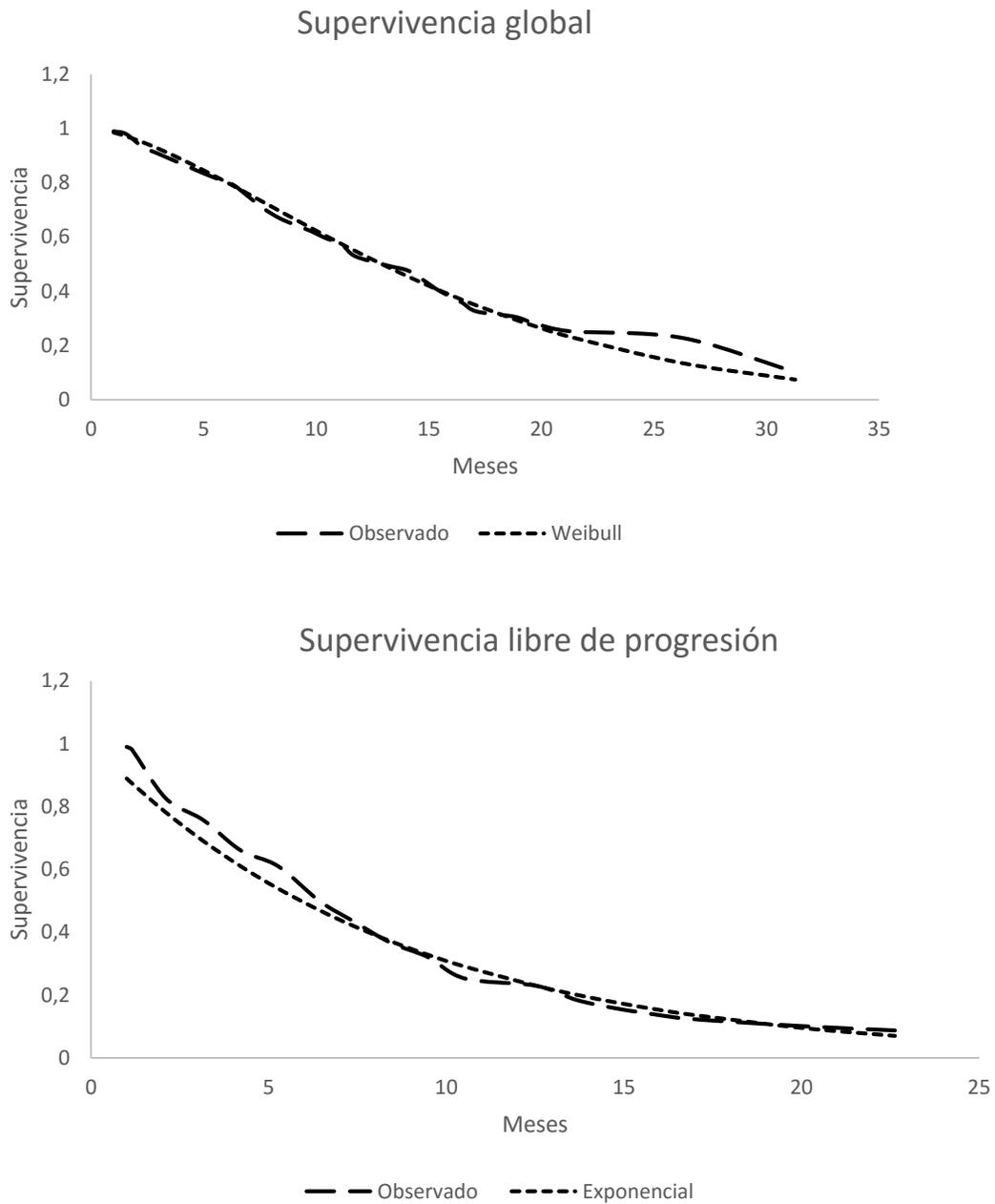
Las probabilidades mensuales de recaída y muerte con bevacizumab se estiman como:

$$P_{recaída} = 1 - \frac{e^{-HRrec * \lambda * t}}{e^{-HRrec * \lambda * t - 1}} \quad (8)$$

$$P_{muerte} = 1 - \frac{e^{-HRmor * (t(\frac{\lambda}{12}))^\Gamma}}{e^{-HRmor * (t-1)(\frac{\lambda}{12})^\Gamma}} \quad (9)$$

Donde HRrec y HRmor corresponden a los hazard ratios para recaída y muerte respectivamente, de la quimioterapia con bevacizumab versus sin bevacizumab. En la figura 4-2, se muestran las supervivencias libre de progresión y global simuladas y observadas.

**Figura 4-2. Supervivencia libre de progresión y global observadas y estimadas**



En la tabla 4-10 se muestran los datos usados en el análisis.

**Tabla 4-10. Datos usados en el análisis**

Variable	Media	Inferior	Superior	Distribución	Parámetro	Fuente
Riesgo fístula (gastrointestinal o	0,000381316	9,63384E-06	0,002122716	Beta	$\alpha=0.50$ ; $\beta=1311.27$	(11)

genitourinaria) quimioterapia						
Riesgo hipertensión arterial quimioterapia	0,001534963	0,000417491	0,003925521	Beta	$\alpha=2.94;$ $\beta=1910.77$	(11)
Riesgo tromboembolismo quimioterapia	0,001148783	0,000236466	0,003353595	Beta	$\alpha=2.08;$ $\beta=1812.60$	(11)
HR supervivencia libre de enfermedad bevacizumab	0,71	0,54	0,95	LogNormal	$\mu=-0,353$ $sd=0,147$	(11)
HR supervivencia global bevacizumab	0,67	0,54	0,82	LogNormal	$\mu=-0,406$ $sd=0,106$	(11)
OR fístula con bevacizumab	13,69	2,01	58	LogNormal	$\mu=2,248$ $sd=0,858$	(11)
OR hipertensión arterial bevacizumab	17,5	6,23	67,5	LogNormal	$\mu=2,569$ $sd=0,766$	(11)
OR tromboembolismo bevacizumab	6,42	1,83	34,4	LogNormal	$\mu=1,367$ $sd=0,992$	(11)

#### 4.9.1.11 Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad incremental (RCEI) definidas estas como el cociente entre la diferencia en costos y la diferencia en resultados de las alternativas en evaluación.

Se realizaron análisis de sensibilidad sobre la medida de efecto del bevacizumab, las probabilidades de eventos adversos, los costos y las tasas de descuento. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos construyendo regiones de confianza sobre el plano de efectividad y la curva de aceptabilidad.

Como umbral fue usado el producto interno bruto PIB per cápita, de acuerdo a lo recomendado por la OMS y el IETS para este tipo de estudios, que para Colombia en el 2013 fue de \$15.008.793

Se consideró que una alternativa era muy costo-efectiva si el costo por año de vida adicional ganado era menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si era mayor a 3 veces el PIB (24).

#### 4.9.2 Resultados del caso base

La adición del bevacizumab a la quimioterapia en mujeres con CCU metastásico fue la estrategia más costosa y más efectiva, el costo por AVG adicional fue de \$202.645.448,94, resultado que es superior al umbral definido por tres veces el PIB per cápita (\$45.026.379), lo cual indicaría que esta alternativa no sería costo-efectiva para Colombia (Tabla 4-11).

**Tabla 4-11. Resultados caso base**

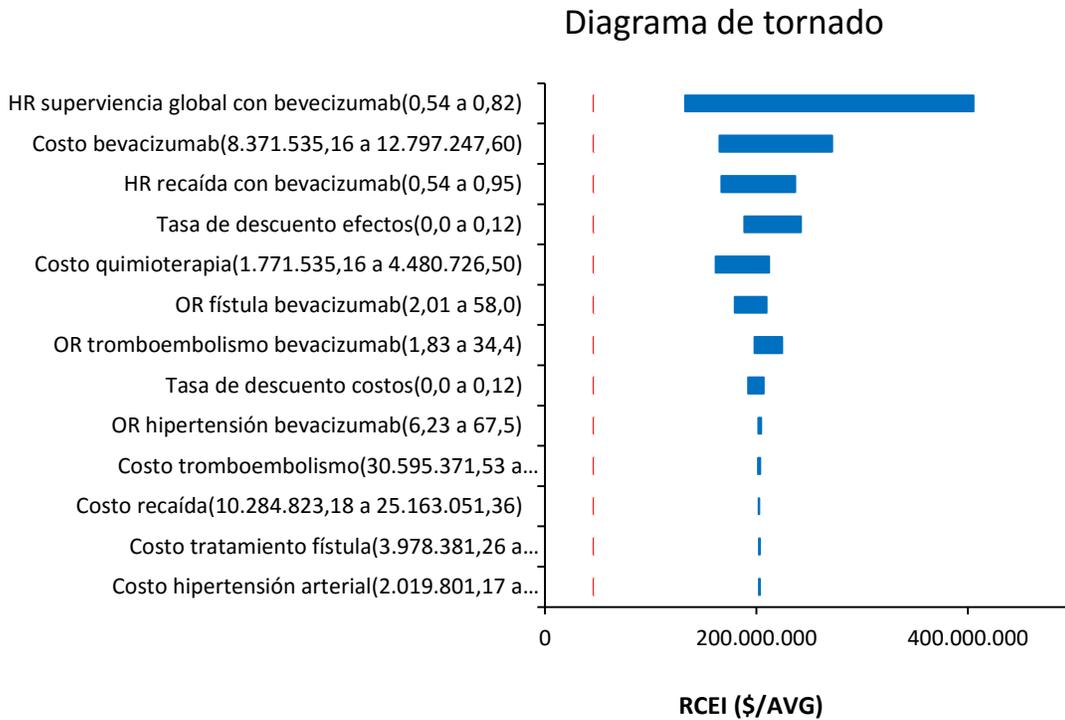
Estrategia	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCEI(\$/AVG)
Quimioterapia	23.879.879,02	0,00	1,20	0,00	0,00
Quimioterapia + bevacizumab	94.549.700,67	70.669.821,65	1,55	0,35	202.645.448,94

RCEI= razones de costo-efectividad incremental

En la figura 4-3 se muestran los análisis de sensibilidad de una vía, donde se observa que las variables que más afectan los resultados son los HR para la supervivencia global y recaída y los costos del bevacizumab, sin embargo, para ninguna de las variables analizadas el bevacizumab sería costo-efectivo si se toma como umbral tres veces el PIB per cápita. Se realizaron análisis de umbral sobre el costo del bevacizumab encontrando que este sería costo-efectivo si el costo por ciclo es de \$3.412.000.

**4.9.2.1 Análisis de sensibilidad determinístico**

**Figura 4-3. Diagrama de tornado**

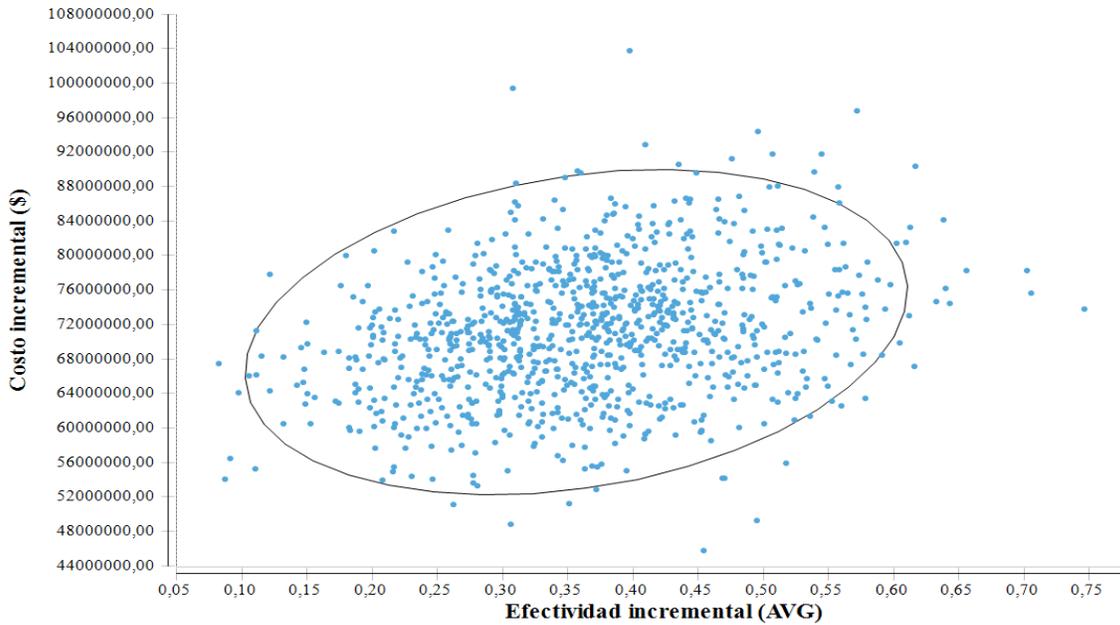


La línea roja indica el umbral definido por tres veces el PIB-per cápita (\$45.026.379)

### 4.9.2.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

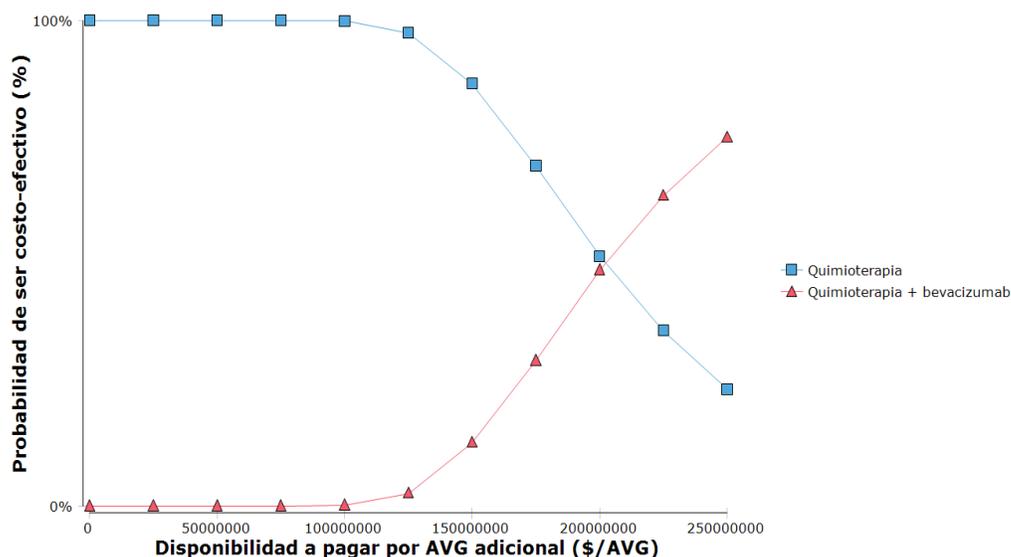
Se realizó simulación de Montecarlo (10.000 iteraciones), obteniendo en todos los escenarios simulados que el bevacizumab fue más costoso y más efectivo, sin embargo el costo por AVG adicional fue siempre superior al umbral definido por tres veces el PIB per cápita. En la figura 4-4 se muestra la región de confianza sobre el plano de efectividad.

**Figura 4-4. Región de confianza sobre el plano de efectividad**



En la figura 4-5, se muestra la curva de aceptabilidad, esta curva muestra la probabilidad de que una alternativa sea costo-efectiva para diferentes umbrales de disponibilidad a pagar por unidad adicional de resultado en salud. Se observa que el bevacizumab sería la alternativa más costo-efectiva si la disponibilidad a pagar por AVG adicional es mayor a 200.000.000, para umbrales menores la alternativa a elegir es la quimioterapia sin bevacizumab.

**Figura 4-5. Curva de aceptabilidad**



### 4.9.3 Discusión

La adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar mostró beneficios en la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global (11). Sin embargo estos beneficios en salud parecen no estar compensados por los altos costos del tratamiento como lo muestra nuestro estudio, en donde el bevacizumab no sería costo-efectivo para Colombia si se usa como umbral tres veces el PIB per cápita. Este resultado fue muy sensible al costo del medicamento, de hecho el bevacizumab sería costo-efectivo si el costo por ciclo de tratamiento es de \$3.412.000.

Phippen NT y et al. (18) en su estudio, encontraron que el costo por AVAC adicional del bevacizumab fue de US\$155.000, resultado similar al encontrado en este estudio. Este autor concluye que el bevacizumab sería costo-efectivo (umbral US\$100.000) si el costo de éste disminuye en 37,5% o la dosis se reduce de 15 a 7,5 mg / kg, una dosis que ha mostrado ser eficaz en el cáncer de ovario.

Una de las debilidades del estudio fue no usar los AVAC como medida de resultado en salud, sin embargo, en el país no se cuenta con estimaciones de pesos de estados de salud, que son necesarios, para el cálculo de éstos. En ausencia de esta medida se usaron los AVG, que son válidos, al ser una medida final en salud y por lo tanto un sustituto adecuado de los AVAC. Otra limitación del estudio fue la poca evidencia que existe alrededor del uso de esta terapia en CCU, de la revisión solo un ensayo clínico aleatorizado fase III fue encontrado, del cual se tomaron todos los datos de eficacia y seguridad usados en el modelo, esta incertidumbre alrededor de la eficacia de la intervención se ve reflejada en los análisis de sensibilidad, en donde el HR para supervivencia global fue la variable que más afectó la RCEI, siendo esta superior a los \$400.000.000 cuando el HR fue de 0,82. Al respecto, es probable que el sesgo de publicación esté relacionado con los hallazgos en las búsquedas sistemáticas desarrolladas, sin embargo, con el propósito de minimizar dicho sesgo, se realizó una amplia búsqueda en internet, además de las bases de datos científicas, y el contacto con varios autores destacados en el tema, sin encontrar fuentes adicionales.

Finalmente otra debilidad del estudio fue la estimación de costos para los eventos adversos, debido a que se basó en la opinión de expertos y no en costos reales del manejo de éstos y por

lo tanto pueden estar subestimados, sin embargo, en los análisis de sensibilidad realizados se observa poco impacto de éstos sobre la RCEI.

El bevacizumab parece ser una alternativa de tratamiento prometedora en el manejo de las mujeres con CCU metastásico, sin embargo, los costos de la misma limitan su uso generalizado. Para la implementación de esta como un manejo de rutina se requiere que su precio disminuya o que esta sea estudiada en esquemas de menores dosis, las cuales han mostrado ser efectivas en otros cánceres ginecológicos como el de ovario.

#### 4.9.4 Conclusión

La adición de bevacizumab a la quimioterapia en mujeres con CCU metastásico no sería costo-efectiva para Colombia si se toma como umbral tres veces el PIB per cápita del país (45.026.379). Ésta sería costo-efectiva si el costo por ciclo es de \$3.412.000.

#### Referencias

1. Society AC. Prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino [Internet]. [cited 2014 Nov 17]. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdecuellouterino/recursosadicionales/fragmentado/cancer-de-cuello-uterino-prevencion-y-deteccion-temprana-what-is-cervical-cancer>
2. Fuchs-Tarlovsky V, Bejarano-Rosales M, Gutiérrez-Salmeán G, Casillas M. A, López-Alvarenga JC, Ceballos-Reyes GM. Effect of antioxidant supplementation over oxidative stress and quality of life in cervical cancer. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. Aula Médica Ediciones; [cited 2014 Nov 28];26(4):819–26. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112011000400023&Ing=en&nrm=iso&tIng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112011000400023&Ing=en&nrm=iso&tIng=en)
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* [Internet]. [cited 2014 Jul 12];61(2):69–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296855>
4. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud Pública de México* [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública; 2010 Dec [cited 2014 Nov 19];52(6):544–59. Available from: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342010000600010&Ing=en&nrm=iso&tIng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342010000600010&Ing=en&nrm=iso&tIng=en)
5. Instituto Nacional de Cancerología. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006 [Internet]. Publicaciones. Bogotá, Colombia; 2007 [cited 2014 Nov 8]. p. 1–98. Available from: [http://www.cancer.gov.co/~incancer/instituto/files/libros/archivos/a9412b1cdfdfdb228e09f7d31e9e124\\_Incidencia Estimada Y Mortalidad 2002-2006.pdf](http://www.cancer.gov.co/~incancer/instituto/files/libros/archivos/a9412b1cdfdfdb228e09f7d31e9e124_Incidencia Estimada Y Mortalidad 2002-2006.pdf)
6. De La Hoz-Restrepo F, Alvis-Guzmán N, Narváez J, Chocontá-Piraquive LA. Evaluación de la Carga de Enfermedad por el Virus del Papiloma Humano en Bogotá. *Revista de Salud Pública* [Internet]. Instituto de Salud Pública, Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia; 2009 Jun [cited 2014 Nov 19];11(3):454–67. Available from: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642009000300014&Ing=en&nrm=iso&tIng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642009000300014&Ing=en&nrm=iso&tIng=en)
7. Picconi MA. Human papillomavirus detection in cervical cancer prevention. *Medicina* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 19];73(6):585–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356274>
8. Vasconcelos CTM, Damasceno MMC, Lima FET, Pinheiro AKB. Integrative review of the nursing interventions used for the early detection of cervical uterine cancer. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [Internet]. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto / Universidade de São Paulo; 2011 Apr [cited 2014 Nov 19];19(2):437–44. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692011000200028&Ing=en&nrm=iso&tIng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692011000200028&Ing=en&nrm=iso&tIng=en)
9. Pardo C, Cendales R. Survival analysis of cervical cancer patients. *Biomédica: revista del Instituto Nacional de Salud* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 Nov 28];29(3):437–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20436995>
10. Institute National for Health Research (NIHR). Bevacizumab (Avastin) for recurrent or persistent stage IVB cervical cancer – in combination with chemotherapy [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 9]. Available from: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/bevacizumab-avastin-for-recurrent-or-persistent-st/>
11. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2014 Feb 20 [cited 2014 Dec 10];370(8):734–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356274>
12. Jackson MW, Rusthoven CG, Fisher CM, Scheffter TE. Clinical potential of bevacizumab in the treatment of metastatic and locally advanced cervical cancer: current evidence. *OncoTargets and therapy* [Internet]. 2014 Jan

- [cited 2014 Dec 9];7:751–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4037327&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Vici P, Mariani L, Pizzuti L, Sergi D, Di Lauro L, Vizza E, et al. Emerging biological treatments for uterine cervical carcinoma. *Journal of Cancer* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Dec 9];5(2):86–97. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3909763&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  14. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2005 Nov 17 [cited 2014 Nov 28];353(20):2158–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291985>
  15. Arzt E. El Premio Nobel de Milstein con Köhler: Un hito histórico en la relación de la Sociedad Max Planck de Alemania con la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. Fundación Revista Medicina (Buenos Aires); [cited 2014 Dec 9];69(2):285–7. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802009000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802009000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  16. MACHADO NP, TÉLLEZ GA, CASTAÑO JC. Monoclonal antibodies: physical development and therapeutic perspectives. *Infectio* [Internet]. Asociación Colombiana de Infectología.; [cited 2014 Dec 9];10(3):186–97. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922006000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922006000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
  17. American cancer society. Bevacizumab [Internet]. 2014. Available from: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/bevacizumab>
  18. Phippen NT, Leath CA, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: Is it cost-effective? *Gynecologic oncology* [Internet]. 2014 Nov 9 [cited 2014 Dec 10]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25448456>
  19. ISS. Manual Tarifario ISS. Acuerdo 256. Colombia; 2001 [Internet]. Available from: <http://exsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>.
  20. Manual Tarifario SOAT. 2013 [Internet]. 2013. Available from: <http://www.consultorsalud.com/decretos/955-manual-tarifario-soat-2013>
  21. Tarifario SISMED. [Internet]. Available from: <http://web.sispro.gov.co/WebPublico/SISMED/LibroVirtual/index2.html>
  22. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de práctica clínica. Hipertensión arterial temprana (HTA) - 2013. Bogotá, Colombia; 2013.
  23. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Bogotá, Colombia; 2013.
  24. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the Commission on Macroeconomics and Health. 2001.



## 5 Implementación

### 5.1 Presentación

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son “conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención en salud a los pacientes”;(1) tienen como finalidad primordial la de ofrecer a los profesionales de la salud una serie de directrices con las que puede resolver, bajo los criterios de la evidencia científica, los problemas que se presentan diariamente con pacientes.

Además, con la elaboración de las GPC se busca mejorar la práctica clínica, en el sentido de que dan un soporte científico para ello, educar a los profesionales y a los pacientes ofreciéndoles las mejores evidencias científicas disponibles, disminuir la variabilidad profesional, mejorar la calidad asistencial y en definitiva la salud de la población (2)

El proceso de implementación de las Guías es un proceso complejo que “pretende interrelacionar el conocimiento con la práctica clínica mediante el uso de determinadas estrategias de comunicación efectiva y procesos tendientes a identificar y superar las posibles barreras del entorno local/ nacional/ internacional en distintos niveles de decisión, el principal propósito es poner en marcha las recomendaciones que propone la GPC”(3).

Por lo anterior, la implementación de una GPC requiere de un proceso de planificación donde hay que prestar especial atención al contexto -tanto institucional como social-, a las barreras y facilitadores que dificultarán o favorecerán el cambio en la práctica y, a la valoración de las estrategias de intervención que, atendiendo a lo anteriormente señalado, pueden resultar más efectivas y eficientes a la hora de culminar la implementación de la GPC de forma exitosa, además de desarrollarse de manera sistemática (4).

En el presente documento cuenta con un glosario con los términos más frecuentemente utilizados en implementación, una descripción de la situación actual del cáncer de cuello uterino, objetivos y alcance; de igual manera, estrategias de implementación con enfoques educativos, herramientas especializadas, identificación de barreras y facilitadores de la implementación de recomendaciones clave y procesos de evaluación con indicadores de proceso y resultado. Lo anterior, siguiendo la estructura sugerida por el “Manual de implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, en instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia”, del Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS (5).

### 5.2 Glosario <sup>b</sup>

**Conización:** Procedimiento en el que se extrae un pedazo de tejido anormal del cuello uterino en forma de cono. Se puede usar un bisturí, un bisturí láser o un alambre delgado eléctrico en forma de asa que se calienta para extraer el tejido. Luego, este tejido se examina al microscopio para

---

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Cáncer. Diccionario de cáncer. Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario?CdrID=44656>. Fecha de consulta: 23/02/2014.

determinar si hay signos de enfermedad. La conización se puede usar para verificar si hay cáncer o para tratar ciertas afecciones del cuello uterino. Los tipos de conización son el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (PEEA) y la conización con bisturí (biopsia de cono con bisturí). También se llama biopsia de cono.

**Linfadenectomía:** Procedimiento quirúrgico en el que se extraen los ganglios linfáticos y se examina una muestra del tejido bajo un microscopio para determinar si hay signos de cáncer. Durante una linfadenectomía regional, se extraen algunos de los ganglios linfáticos del área del tumor; durante una linfadenectomía radical, se extirpan la mayoría o todos los ganglios linfáticos del área del tumor. También se llama disección de ganglios linfáticos.

**Quimioterapia:** Tratamiento con medicamentos que destruyen las células cancerosas.

**Radioterapia:** Uso de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. La radiación puede venir de una máquina fuera del cuerpo (radioterapia de haz externo) o de un material radiactivo colocado en el cuerpo cerca de las células cancerosas (radioterapia interna). La radioterapia sistémica usa una sustancia radiactiva, como un anticuerpo monoclonal radiomarcado, que circula con la sangre hasta los tejidos de todo el cuerpo.

**Radioterapia conformacional:** Procedimiento para el que se usa una computadora para crear una imagen tridimensional del tumor. Esto permite que los médicos administren la dosis de radiación más alta posible al tumor y, a la vez, protejan lo más posible de la radiación al tejido normal. También se llama radioterapia tridimensional y RTC-3D.

**Radioterapia de intensidad modulada –IMRT–:** Tipo de radioterapia tridimensional que usa imágenes creadas por una computadora para mostrar el tamaño y la forma de un tumor. Se dirigen haces delgados de radiación de diferentes intensidades y desde diferentes ángulos hacia el tumor. Este tipo de radioterapia reduce el daño a las células sanas que están cerca del tumor. También se llama RTIM.

**Cobaltoterapia:** Radioterapia con Cobalto, que se usa como una fuente de radiación para tratar el cáncer.

**Traquelectomía:** Cirugía para extirpar el cuello del útero; se puede extirpar la parte superior de la vagina y ciertos ganglios linfáticos de la pelvis.

**Braquiterapia:** Tipo de radioterapia en el que se coloca un material radiactivo sellado en agujas, semillas, cables o catéteres directamente en el tumor o cerca de este. También se llama braquiterapia con radiación, radioterapia con implante, y radioterapia interna.

**Histerectomía:** Cirugía para extirpar el útero y, a veces, solo una parte de este. Cuando se extirpan el útero y el cuello uterino, se llama histerectomía total. Cuando se extirpa solo el útero, se llama histerectomía parcial.

**Histerectomía total:** Cirugía para extirpar todo el útero, incluso el cuello uterino. También se llama histerectomía completa.

**Histerectomía radical:** Cirugía para extraer el útero, el cuello del útero y parte de la vagina. También se pueden extraer los ovarios, las trompas de Falopio y los ganglios linfáticos cercanos.

**Nefrostomía:** Cirugía para hacer una abertura desde afuera del cuerpo hasta la pelvis renal (la parte del riñón que almacena la orina). Esto se hace para drenar la orina de un riñón o un uréter bloqueados en una bolsa fuera del cuerpo. También se puede hacer para observar el riñón usando un endoscopio (tubo delgado con luz conectado a una cámara), para colocar medicamentos contra el cáncer directamente en el riñón o para extirpar cálculos renales.

**Tratamiento concomitante:** También llamada quimiorradiación concomitante, que consiste en el suministro de quimioterapia y radioterapia concomitante para todas las pacientes con cáncer cervical, lo cual parece mejorar la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión para cáncer de cuello uterino localmente avanzado<sup>c</sup>.

**Laparoscopia:** Procedimiento en el que se usa un laparoscopio, insertado a través de la pared abdominal, para examinar el interior del abdomen. Un laparoscopio es un instrumento parecido a un tubo delgado, con una luz y una lente para observar. También puede tener una herramienta para extirpar tejido y examinarlo bajo un microscopio para descubrir signos de enfermedad.

## 5.3 Proceso de implementación

### 5.3.1 Antecedentes

El cáncer de cuello uterino es una de las patologías malignas más frecuentes en el mundo. Ocupa el segundo lugar en incidencia después del cáncer de mama y el tercer lugar en mortalidad (6). A nivel mundial, para el año 2012 se diagnosticaron 528 mil nuevos casos, y se presentaron 266 mil muertes. El 85% de los casos de cáncer de cuello uterino se presentan en los países con ingresos bajos; África (TAE 42.7) presenta la tasa de incidencia más alta y Australia (TAE 5.5) la más baja. (7)

En Colombia, la incidencia es de 28,2 por 100.000 para el periodo 2002-2006(8) y la tasa de mortalidad ajustada por edad a 10,1 por 100.000 (9). El comportamiento de la mortalidad en la década 1987- 1996 se mantuvo estable(10). El comportamiento de la incidencia del cáncer de cuello uterino en el país presenta variaciones con TAE por encima de 28 por 100.000 como lo son en territorios dispersos como Meta (47.1), Tolima (40.5), Arauca (38.1), y Quindío (37.3) y las tasas más bajas en Bogotá (22.9), Boyacá (20.7) y San Andrés y Providencia (16.7), lo que demuestra que aunque son variables las diferencias departamentales, las tasas de incidencia más bajas del país aún siguen siendo altas en comparación con las regiones del mundo que tienen incidencia baja.(11)

El Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) y el Instituto Nacional de Cancerología ESE, describieron 1.976 muertes por cáncer de cuello uterino durante el periodo 2000 a 2002(12). Para la década de 1997 – 2006 se observó un descenso significativo de la mortalidad a nivel del país(13), lo que puede atribuirse a múltiples factores, tales como: un incremento en la cobertura de afiliación con mayor acceso a los servicios, la disminución en la tasa de fecundidad, la

<sup>c</sup> Tomado de: Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M. Quimioterapia y radioterapia concomitante para el cáncer de cuello uterino (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

inclusión en 2004 de la colposcopia para mujeres del régimen subsidiado y no afiliadas, y un incremento en la cobertura de la citología en las últimas décadas. Como parte de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, Colombia ha fijado una meta de reducción de la tasa ajustada por edad de mortalidad por cáncer de cuello uterino que esté por debajo de 6,9 por 100.000 para el año 2020(14).

A pesar del descenso en la tasa de mortalidad, el riesgo de enfermar y morir por este cáncer continúa siendo alto, particularmente en las regiones más alejadas del país(15). Existe evidencia de problemas serios en el seguimiento y acceso al diagnóstico y tratamiento de mujeres con lesiones preinvasivas de alto grado, así como una falta de articulación entre niveles y actores del sistema y retroceso en las políticas que indudablemente hacen que la meta propuesta para el 2020, de alcanzar una tasa ajustada por edad de mortalidad por este cáncer igual o menor a 6,9 por 100.000 mujeres, requiera de esfuerzos importantes, particularmente en las regiones de alto riesgo de muerte por este cáncer(16).

El Instituto Nacional de Cancerología realizó una evaluación de la detección temprana de cáncer de cuello uterino en Colombia en varios de sus componentes: cobertura de tamización(17), oferta de servicios(18), calidad de la citología(19), seguimiento de las mujeres con lesiones intraepiteliales de alto grado(20), y efectividad de la citología(21). Para el año 2005 la cobertura de tamización era 76,6% en mujeres entre 25 y 69 años de edad, indicando que este porcentaje se había realizado una citología en los últimos tres años y 50% lo había hecho en el último año(22). En cuanto al seguimiento de mujeres con anomalías en su citología, se encontró que a los seis meses después del reporte de este examen, 27% de las mujeres con lesiones intraepiteliales de alto grado detectadas en la citología, no tenían un seguimiento apropiado bien porque no habían accedido a un diagnóstico definitivo mediante colposcopia y biopsia, o bien porque aquellas que tuvieron un diagnóstico histológico de NIC 2 o mayor no habían recibido tratamiento(23).

De tal manera que se permitió identificar dos problemáticas que pueden dar explicación a que no se esté presentando reducción en la mortalidad por cáncer de cuello uterino en el país: una atribuida a las regiones con adecuada cobertura de citología pero con fallas en el acceso a los servicios de salud y la otra a departamentos con cobertura suficiente pero que registran una mala calidad de las citologías y por lo tanto una baja efectividad de las actividades de prevención(24).

Para cáncer de cuello uterino, el pronóstico depende de varios factores, siendo el más importante el estadio clínico; adicionalmente, cuentan el tamaño tumoral, profundidad de la invasión, metástasis a ganglios linfáticos, presencia de células neoplásicas en espacios vasculares y linfáticos y el tipo histológico(25).

Un trabajo realizado en Chile(26), mediante el cual compararon entre agosto de 1999 y diciembre de 2002 la sobrevida por cáncer cérvico uterino según estadio clínico a 3 y 5 años diagnosticados en una unidad de patología cervical, encontró que la sobrevida a 3 años desde el momento del diagnóstico fue de 52% y a 5 años fue de 48 %, la cual difiere significativamente por estadio. La sobrevida para estadio I a 3 años fue de 83% y a 5 años, de 78%; para estadio II, fue de 65% y de 60%, respectivamente: en estadio III fue de 33% y 29% respectivamente; y en estadio IV la mortalidad a 3 y 5 años fue de 100% produciéndose el deceso durante los tres primeros meses desde su diagnóstico. Lo anterior, muestra cómo “la sobrevida se correlaciona directamente con el estadio clínico en el momento del diagnóstico, independiente de la edad de la paciente, debiendo aumentar la cobertura del tamizaje, mejorando los tiempos de confirmación diagnóstica y tratamiento óptimo, como también mejorando los sistemas de redes y registros”.

La supervivencia en cáncer de cuello uterino ha mostrado variaciones importantes a nivel mundial;

en los países en vías de desarrollo, los programas de tamización son ineficaces, lo cual se relaciona con los altos costos operativos que implica la infraestructura, el recurso humano, el tratamiento y el seguimiento de las mujeres con anomalías citológicas(27); por lo tanto, en los países en desarrollo los cánceres de cuello uterino suelen diagnosticarse en estadios avanzados(28).

El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos recomendó en 1999, a partir de la evidencia científica, el uso de radioquimioterapia concomitante para el tratamiento del cáncer invasor localmente avanzado, con el fin de lograr reducciones significativas en el riesgo de muerte por cáncer de cuello uterino y mejoría absoluta en la supervivencia de 10 a 15%(29). La evidencia científica ha mostrado que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante parece mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en cáncer de cuello uterino localmente avanzado. También parece reducir la recurrencia local y a distancia(30).

Estudios han estimado tasas acumuladas de supervivencia a los cinco años hasta del 73 por ciento entre las pacientes tratadas con radioterapia y quimioterapia y el 58 por ciento entre las pacientes tratadas únicamente con radioterapia. Las tasas acumulativas de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años ha sido del 67 por ciento entre las pacientes en el grupo de terapia combinada y 40 por ciento entre las pacientes en el grupo de radioterapia(31).

Por lo anterior en el presente plan de implementación se propone visibilizar a la luz de las recomendaciones de la GPC las principales barreras que podrían amenazar la implementación de la guía, es así que se plantean estrategias para minimizar dichos riesgos.

### **5.3.2 Objetivo**

Generar herramientas para facilitar la implementación de las recomendaciones de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo en los servicios de ginecología oncológica, quimioterapia, radioterapia, radiología, medicina nuclear y laboratorio de patología, entre otros servicios médicos y de apoyo, con el fin de orientar la práctica clínica de profesionales del área de salud.

### **5.3.3 Alcance**

Atención integral de mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino en cualquier estadio, teniendo en cuenta los aspectos de tratamiento quirúrgico, tratamiento no quirúrgico (quimioterapia y radioterapia), seguimiento y rehabilitación.

### **5.3.4 Funciones de los actores del sistema**

A continuación se describen las principales funciones de los actores del sistema que están involucrados frente al proceso de implementación de la Guía, asumiendo que pueden ser modificados por aspectos normativos y reglamentarios, según el Manual de implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, en instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia del Ministerio de Salud y de Protección Social del año 2014.

### **5.3.4.1 Superintendencia Nacional de Salud:**

- Realizar inspección, vigilancia y control a las EPS, prestadores y profesionales independientes, respecto a la implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo, manejo integral, reducción de barreras de acceso y atención de quejas, reclamos y requerimientos de las usuarias de los servicios de salud.

### **5.3.4.2 Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS):**

- Incorporar a los procesos de habilitación y acreditación de las instituciones de salud, el cumplimiento y seguimiento de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo desarrollada en el país bajo altos estándares de calidad.
- Definir, conjuntamente con el IETS y los Grupos desarrolladores, indicadores de seguimiento a la implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo, estableciendo mecanismos de recolección de datos y procesamiento de los mismos, que permitan calcular dichos indicadores.
- Verificar el reporte oportuno por parte de las EPS a la cuenta de alto costo, de los indicadores relacionados con el diagnóstico y manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Garantizar inclusión en el POS de todos los procedimientos y/o medicamentos que hacen parte de las recomendaciones de la GPC.
- Divulgación de la GPC a través de distintos medios con distintos blancos, especialmente privilegiando la utilización de medios virtuales.
- Fortalecer asociaciones de pacientes con la difusión de las Guías dirigidas a pacientes.
- Favorecer mesas de trabajo y jornadas de capacitación con EPS, con el fin de disminuir las barreras administrativas para la implementación de las recomendaciones de la GPC, especialmente en el tema de autorizaciones médicas.
- Seguimiento y evaluación a indicadores de las EPS respecto a oportunidad y calidad en diagnóstico, acceso y oportunidad de inicio del tratamiento, pronóstico, sobrevida, entre otros.
- Informar sobre la oferta de servicios a nivel nacional que incluya servicios de diagnóstico y tratamiento de Cáncer de cuello uterino para la implementación de las recomendaciones de la GPC.
- Incluir en el Observatorio de Calidad de la Atención en Salud la información relativa a los indicadores de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Incorporar los datos necesarios para la construcción de indicadores de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo en el sistema de información en salud SISPRO, definiendo las responsabilidades de cada uno de los actores del sistema en la obtención de los mismos.

### **5.3.4.3 Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS):**

- Desarrollar estrategias y herramientas que permitan diseminar y monitorear la implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Conformar nodos territoriales que faciliten el proceso de implementación.
- Brindar asistencia técnica a diferentes actores del SGSSS, para favorecer la implementación exitosa de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Diseñar o acompañar la realización de estudios que permitan generar evidencia sobre las mejores prácticas de implementación de GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino

invasivo en el país.

- Registrar los avances y el estado de la implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo, en asocio con el Ministerio de Salud y Protección Social.

#### **5.3.4.4 Instituto Nacional de Cancerología**

- Asesorar al Ministerio de Salud y Protección Social, en la generación de políticas planes programas y proyectos relacionados con el tema del control del cáncer de cuello uterino en el país.
- Promover la socialización e implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Elaborar y difundir en apoyo del Ministerio de Salud y Protección social, la Academia y las asociaciones científicas, las competencias técnicas para la implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Elaborar y desarrollar proyectos de investigación relacionados con la implementación de las recomendaciones para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo que evidencien la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia de la enfermedad en Colombia.
- Generar guías, protocolos, manuales, instructivos y demás material técnico educativo relacionado con la enfermedad.
- Diseñar y promover programas de capacitación a médicos, especialistas y otros profesionales del área de la salud involucrados en el tratamiento del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Promover, a través del Centro de Educación para el paciente y la familia del INC, procesos de sensibilización, educación, adherencia al tratamiento y autocuidado, relacionados con el manejo de pacientes con cáncer de cuello uterino invasivo.

#### **5.3.4.5 Instituto Nacional de Salud**

- Capacitar, asesorar y brindar asistencia técnica a las entidades territoriales y demás actores sobre la vigilancia del cáncer de cuello uterino en Colombia.
- Analizar y procesar la información generada de la vigilancia del cáncer del cuello uterino en todos los departamentos de Colombia.
- Mantener la vigilancia de la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino en el país.

#### **5.3.4.6 Entidades territoriales**

- Diseñar y ejecutar el plan de implementación local de las GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Brindar asistencia técnica y vigilar el cumplimiento del presente plan de implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo en los municipios / localidades.
- Verificar el cumplimiento de las condiciones de habilitación para servicios oncológicos que presten asistencia a pacientes con cáncer.
- Vigilar por parte de las Secretarías Departamentales, el cumplimiento de las condiciones de habilitación, para el manejo de cáncer de cuello uterino invasivo.
- Capacitar al personal de las EPS, ESE y prestadores de servicios de salud del departamento y distrito en el presente plan de implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello

uterino invasivo.

- Brindar asistencia técnica a los municipios en la implementación, monitoreo y seguimiento de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Velar por el cumplimiento de las metas establecidas en el Plan Decenal para el control del Cáncer 2012-2021, con respecto a la línea estratégica referente a la atención, recuperación y superación de los daños causados por el cáncer.

#### **5.3.4.7 Empresas Promotoras de Salud (EPS) (Régimen contributivo o Régimen Subsidiado):**

- Disponer de sistemas de información que permitan recolectar los datos para calcular los indicadores de implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo y reporte a la cuenta de alto costo.
- Diseñar y ejecutar planes de incentivos para instituciones y personal que contribuyan con la implementación efectiva de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Vigilar el cumplimiento de la implementación de la GPC, por parte de los prestadores que conforman su red de servicios.
- Promover la conformación y la articulación en red de prestadores de servicios de salud de diferentes niveles de atención para garantizar la atención integral desde la tamización hasta el tratamiento, sin barreras de acceso que afecten el diagnóstico oportuno y el inicio del tratamiento.
- Disminuir o evitar las barreras administrativas y las autorizaciones parciales para el tratamiento integral de las mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino en cualquier estadio.
- Garantizar el seguimiento a mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino en cualquier estadio.
- Reportar oportunamente en la cuenta de alto costo los indicadores relacionados con el diagnóstico y manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Implementar el presente documento y prestar asesoría a su red de servicios para desarrollar adecuadamente todas las estrategias dirigidas a la atención integral de mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino en cualquier estadio entre su población afiliada.
- Realizar el seguimiento a la atención integral de mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino en cualquier estadio, para garantizar la adherencia y continuidad en tratamiento con el fin de contribuir de manera positiva a la sobrevivida libre de enfermedad de su población afiliada.
- Contribuir a la generación de una cultura de prestación de servicios en la que la utilización de GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo como un mecanismo de auto regulación y garantía de calidad.

#### **5.3.4.8 Prestadores de Servicios de Salud**

- Diseñar y ejecutar el plan de implementación institucional de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Revisar y ajustar los sistemas de información de acuerdo con los estándares e indicadores de implementación propuestos en las GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Realizar el despliegue de lo establecido en el plan de implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Reportar de manera oportuna los indicadores a la EPS, relacionados con el diagnóstico y

manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.

- Dar cumplimiento a los estándares establecidos en la normatividad de habilitación, según la oferta de servicios.

#### **5.3.4.9 Ministerio de Educación Nacional**

- Fortalecer la articulación con el Ministerio de Salud y Protección Social para garantizar la inclusión de las últimas recomendaciones basadas en la evidencia científica de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo, en los programas de formación en medicina y enfermería (en sus área de rotación específicas) y en las especialidades de ginecología, patología y enfermería oncológica, así como en las subespecialidades relacionadas con la oncología.

#### **5.3.4.10 Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones**

- Apoyar la difusión de la GPC, especialmente en zonas remotas del país, mediante estrategias basadas en medios virtuales.
- Fortalecer el desarrollo informático y de telecomunicaciones para la difusión y consulta de la GPC en el territorio nacional.

#### **5.3.4.11 Instituciones de Educación Superior**

- Diseñar, ejecutar, participar o involucrar en sus programas de educación continua, las recomendaciones de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo, dirigidos a egresados e instituciones de salud.
- De acuerdo con la experiencia y conocimiento, acompañar a las instituciones prestadoras de salud, al Ministerio de Salud y la Protección Social y al IETS, en los procesos de implementación de GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Promover discusiones académicas y desarrollar investigaciones que permitan identificar y documentar la efectividad de estrategias o herramientas de implementación, e identificar tópicos de actualización de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.

#### **5.3.4.12 Sociedad científica**

- Participar en los procesos de socialización del plan de implementación de las recomendaciones de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- De acuerdo a la experiencia y conocimiento, acompañar a las instituciones prestadoras de salud, al Ministerio de Salud y la Protección Social y al IETS, en los procesos de implementación de GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Promover la generación de conocimiento de múltiples aspectos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento de lesiones pre-neoplásicas de cuello uterino.
- Participar en los procesos de difusión, diseminación, seguimiento, evaluación y actualización de

la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.

#### **5.3.4.13 Asociación de enfermería oncológica Colombiana**

- Participar activamente en la generación de guías, protocolos, manuales, instructivos y demás material técnico educativo relacionado con el manejo del cáncer de cuello uterino, prevención y manejo de complicaciones.
- Participar en la realización de jornadas de entrenamiento a personal de enfermería y en general en la implementación de estrategias de comunicación educativa para los/las profesionales en el área y pacientes, en relación con el manejo y complicaciones del tratamiento, del cáncer de cuello uterino invasivo, así como de la rehabilitación de las pacientes.

#### **5.3.4.14 Profesionales de la salud**

- Participar en los cursos de actualización y educación continua según competencias técnicas relacionadas con la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Implementar las recomendaciones establecidas en la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Participar en los procesos de socialización del plan de implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Contribuir a la generación de una cultura de prestación de servicios en la que la utilización de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo se convierta en un mecanismo de garantía de calidad.

#### **5.3.4.15 Asociaciones de usuarios y de pacientes**

- Apoyar la implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo, en cuanto a la verificación del cumplimiento de la atención integral y autorizaciones dadas a las pacientes, retroalimentando a las EPS respecto a las fallas evidenciadas en la prestación del servicio.

#### **5.3.4.16 Pacientes Familiares y cuidadores de pacientes**

- Conocer la GPC dirigida a pacientes, para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo, así como los riesgos y beneficios de las recomendaciones establecidas.
- Participar en procesos de capacitación y educación relacionados con el manejo y complicaciones del cáncer de cuello uterino invasivo.

#### **5.3.4.17 Planeación y construcción del plan**

Para la implementación de la GPC, la Guía Pedagógica de Implementación del MSPS, recomienda la creación para todos los prestadores de servicios de salud de un equipo institucional de trabajo,

multidisciplinario, conformado por coordinador, facilitador, líderes de opinión del área clínica, tomadores de decisión y representante de los profesionales de la salud. Adicionalmente, se recomienda la creación de políticas institucionales de apoyo a la implementación, indicando que “Cada institución prestadora de servicios de salud deberá realizar un proceso de adopción de todas aquellas GPC dispuestas por el Ministerio de Salud y Protección Social, involucrándolas como un referente necesario para la atención de sus usuarios y destinando los recursos necesarios conducentes a su diseminación institucional, implementación, evaluación y control; incluyéndolos en el marco de los procedimientos y condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar los servicios”(32).

### 5.3.5 Selección de recomendaciones

Las presentes recomendaciones hacen parte de la Guía de práctica clínica (GPC) para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo, producida por el Instituto Nacional de Cancerología ESE:

#### 5.3.5.1 Manejo quirúrgico

**Tabla 5-1. Recomendaciones para el manejo quirúrgico del cáncer de cuello uterino invasivo**

No.	Recomendación	Dirección y fuerza
1.1	Se sugiere la histerectomía total como tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA1; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.	Débil a favor
1.2	Se sugiere realizar histerectomía radical modificada (tipo I) como tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA2; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y mortalidad por cáncer.	Débil a favor
2.1	Se sugiere hacer linfadenectomía pélvica en mujeres con carcinoma infiltrante del cuello uterino en estadio IA1 únicamente si se evidencia compromiso del espacio linfovascular; con el fin de prevenir progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.	Débil a favor
4.1	Se sugiere histerectomía radical como tratamiento quirúrgico estándar de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IB1; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.	Débil a favor
5.2 6.2	Se sugiere hacer biopsia para aórtica por debajo de la salida de la mesentérica inferior como parte del tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB1 y IIA candidatas a cirugía, si la paciente tiene tumor mayor a 2 centímetros, compromiso de espacio linfovascular o compromiso de ganglio linfático pélvico como hallazgo intraoperatorio o por biopsia por congelación.	Débil a favor
10.1	Se sugiere realizar conización clásica con bisturí en las pacientes con	Débil a favor

No.	Recomendación	Dirección y fuerza
	diagnóstico de carcinoma infiltrante en estadio IA1 y deseo de conservación de fertilidad previa explicación de los riesgos, asegurando un bajo riesgo de pérdida al seguimiento y que los márgenes de sección externos, el vértice del cono y el raspado del endocervix residual sean negativos para neoplasia intraepitelial o infiltrante.	
10.2	Se sugiere hacer traquelectomía radical y linfadenectomía pélvica para el tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadios IA2 o IB1 y deseo de conservación de fertilidad.	Débil a favor
11.1	Se recomienda el uso de cisplatino concurrente con radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico, con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad.	Fuerte a favor
12.1	Se sugiere el uso de carboplatino concurrente con radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino localmente avanzado y falla renal; con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad sin causar morbilidad renal.	Débil a favor
13.1	No se sugiere el uso de quimioterapia neoadyuvante a cirugía de forma estándar en las pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios IB2, IIA y IIB con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad.	Débil en contra
14.1	Se sugiere usar bevacizumab en pacientes con cáncer de cuello uterino en persistencia o recaída sistémica.	Débil a favor
15.1	Se recomienda el uso de la radioterapia conformacional (3DCRT) como tratamiento estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad, reduciendo la toxicidad a tejidos aledaños.	Fuerte a favor
16.1	Se sugiere hacer radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en paciente con carcinoma infiltrante de cuello uterino con tratamiento quirúrgico previo o compromiso de ganglios pélvicos o para aórticos. LA IMRT se prefiere en los casos donde la tecnología se encuentre disponible (centros habilitados con instalaciones certificadas) y exista personal con capacitación adecuada para realizar el procedimiento.	Débil a favor

### 5.3.5.2 Manejo no quirúrgico

**Tabla 5-2. Recomendaciones para el manejo no quirúrgico del cáncer de cuello uterino invasivo**

11.1	Se recomienda el uso de cisplatino concurrente con radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico, con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad.	Fuerte a favor
12.1	Se sugiere el uso de carboplatino concurrente con radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino localmente avanzado y falla renal; con el fin de prevenir la progresión y muerte por	Débil a favor

	la enfermedad sin causar morbilidad renal.	
13.1	No se sugiere el uso de quimioterapia neoadyuvante a cirugía de forma estándar en las pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios IB2, IIA y IIB con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad.	Débil en contra
14.1	Se sugiere usar bevacizumab en pacientes con cáncer de cuello uterino en persistencia o recaída sistémica.	Débil a favor
15.1	Se recomienda el uso de la radioterapia conformacional (3DCRT) como tratamiento estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad, reduciendo la toxicidad a tejidos aledaños.	Fuerte a favor
16.1	Se sugiere hacer radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en paciente con carcinoma infiltrante de cuello uterino con tratamiento quirúrgico previo o compromiso de ganglios pélvicos o para aórticos. LA IMRT se prefiere en los casos donde la tecnología se encuentre disponible (centros habilitados con instalaciones certificadas) y exista personal con capacitación adecuada para realizar el procedimiento.	Débil a favor

### 5.3.6 Análisis de barreras

La implementación de una GPC, concierne diferentes actividades (educativas, administrativas) dirigidas a influir en el comportamiento de los destinatarios de la guía, conociendo su ambiente (organizacional, administrativo, sociocultural, económico, etc.) por ello, corresponde a un proceso planificado y sistemático para la introducción de una innovación o cambios de valor probado para superar las barreras o dificultades al cambio en el comportamiento de los usuarios de la GPC” (33). Es por esto, que se hace necesario en primer lugar, realizar una identificación de las principales barreras para la implementación de la Guía, para poder definir posteriormente, las estrategias para hacer frente a aquellas que puedan ser modificables.

En cuanto a las principales barreras para adoptar una guía, una meta-revisión realizada en 2008(34), identificó y evaluó 12 revisiones sistemáticas que evaluaron los factores que influyen las GPC en los profesionales de la salud.

Se encontró en dicha meta revisión, que “...las guías que son sencillas de entender tienen mayores posibilidades de ser utilizadas; igualmente, que las guías desarrolladas con base a la evidencia científica, por grupos similares a los usuarios incrementan la posibilidad de una implementación exitosa. En relación a las características de los profesionales se identificó que la falta de acuerdo, la familiaridad y el desconocimiento del contenido o la existencia de la GPC, son algunas de las mayores barreras para su adopción. Algunas revisiones mencionaron la edad, la experiencia como factores determinantes en la adopción (siendo los jóvenes profesionales con menor experiencia más proclives a utilizar las guías). Las características de los pacientes fueron también evaluadas y se determinó que aquellos que no percibían la necesidad de guías o se resistían a ellas afectaban negativamente su adopción. Por otra parte, el hecho que los pacientes presentaran comorbilidades disminuía la posibilidad que los profesionales se adhieran a la guía. El personal y el tiempo limitado así como el trabajo bajo presión y actitudes negativas de los superiores o los colegas también influyeron negativamente en la implementación de la guía”.

A continuación, se presentan las barreras generales identificadas para la implementación de toda GPC y posteriormente, las específicas, para la GPC de cáncer de cuello uterino invasivo.

Las barreras generales han sido adaptadas de otros planes de implementación, a partir de una herramienta utilizada para determinar la aplicabilidad de las recomendaciones, es el instrumento llamado GLIA (Guideline implementability Appraisal), el cual está compuesto de 31 ítems dentro de 10 dominios y que permite identificar barreras para la implementación, así como defectos en las recomendaciones(35).

### 5.3.6.1 Barreras generales

**Barreras generales externas:** Las barreras generales externas identificadas fueron aquellas que son comunes a las guías de práctica clínica en general en el marco de las condiciones socioeconómicas del país y del actual Sistema General de Seguridad Social, y que han hecho parte de otros planes de implementación de GPC de cáncer. Las mismas, se agruparon en categorías generales, a saber:

Deficiencias en la atención y aseguramiento de la calidad

- Ausencia de un modelo integral de atención con fragmentación en la prestación de los servicios.
- Problemas en la integralidad, continuidad y oportunidad de la atención.
- Bajo desarrollo del componente de atención psicosocial.
- Dificultad para ejercer una adecuada vigilancia y control de las condiciones de prestación de los servicios.
- Énfasis en lo normativo en contraposición a un trabajo orientado por resultados en salud.
- Atención poco humanizada.
- Falta desarrollar el enfoque de gestión del riesgo.

Barreras relacionadas con los derechos de los pacientes

- Bajo empoderamiento y conocimiento sobre derechos por parte de los pacientes.

Barreras relacionadas con el desarrollo científico y tecnológico

- Limitada investigación e información sobre cáncer.
- Carencia de estudios económicos que permitan definir tecnologías medias.
- Decisiones médicas sin evidencia científica.

Barreras relacionadas con el talento humano

- Deficiente formación del talento humano.
- Oferta insuficiente del talento humano y concentración del recurso humano especializado en grandes ciudades.

Barreras de infraestructura, oferta y geográficas

- Ausencia de un sistema de información efectivo.
- Limitado acceso a nuevas tecnologías, no disponibles en todas las regiones.

Barreras económicas

- Alto costo de medicamentos.
- Percepción por parte de las Aseguradoras de honorarios excesivos de los oncólogos y cirujanos especialistas en ginecología.
- Costos indirectos invisibles.

- Inequidad en los planes de beneficios.
- **Barreras generales internas:** Estas barreras corresponden a condiciones propias del desarrollo de las Guías:
  - Bajo nivel de conocimiento sobre el cáncer en el país.
  - Carencia de estudios de impacto económico y costo beneficio en tecnologías relacionadas con el cáncer.
  - Insuficiente participación en mecanismos de consenso de los distintos actores, incluidos los miembros de distintas sociedades científicas.
  - No inclusión del componente psicosocial para el manejo del cáncer.
  - Enfoque usualmente vertical en la implementación y divulgación insuficiente.
  - Representatividad disminuida y participación moderada de los grupos interesados en las actividades para la definición y desarrollo de las guías.
  - Falencia en la metodología, para asegurar una amplia participación de los diversos actores, en la definición del alcance, objetivos y preguntas de las GPC.
  - Falta de desarrollo informático y de telecomunicaciones para la difusión y consulta de las GPC.

### 5.3.6.2 Barreras específicas

Para la identificación de las barreras se realizó consulta y entrevistas con preguntas guiadas basadas en las recomendaciones de las Guías con expertos en ginecología oncológica, radioterapia, física médica, enfermería oncológica, trabajo social, entre otros profesionales involucrados en el manejo de pacientes con cáncer de cuello uterino, así como a algunas pacientes con cáncer.

Se realizaron preguntas orientadoras para identificar estas barreras, como por ejemplo: ¿en su ejercicio profesional, cuál es su percepción sobre las principales barreras, amenazas o limitaciones, para la implementación de las recomendaciones de la guía?; ¿cuál es el estado actual de la práctica clínica en relación con el aspecto abordado en las recomendaciones, teniendo en cuenta aspectos administrativos, operativos, clínicos, del paciente, del sistema, entre otros?; ¿qué estrategias o intervenciones propondría usted para facilitar la implementación de las recomendaciones?; ¿qué actores considera usted, son los responsables de implementar las recomendaciones?. A las pacientes, se les indagó por las principales barreras encontradas durante su proceso de atención, sugerencias para su solución y recomendaciones generales que contribuyeran a mejorar el tratamiento de las pacientes.

Esta identificación de barreras y facilitadores se hace necesaria para poder facilitar la adopción de recomendaciones. “La efectividad de las estrategias de implementación puede mejorar si las percepciones de los usuarios son consideradas y los obstáculos para el seguimiento de las recomendaciones son identificados y atenuados”(36).

**Barreras específicas externas:** Las barreras específicas externas son propias de condiciones del entorno socioeconómico y del sector salud que dificultan la implementación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.

- A nivel de las EPS, se presentan problemas con las autorizaciones integrales para las pacientes que requieren tratamiento y que residen en otras regiones del país. En muchas ocasiones no se les incluyen los traslados, la estancia o el albergue para sus familiares, máxime cuando la mayoría de estas pacientes requieren tratamientos de largas estancias, aproximadamente de 2 meses. Lo anterior, es causante que falta de adherencia de las pacientes al tratamiento. La

autorización clínica debe incluir desplazamientos, estancia y acompañamiento.

- Existe barrera en las autorizaciones de la quimioterapia y la radioterapia; los tiempos de autorización son muy prolongados, haciendo que se retrase enormemente el inicio del tratamiento.
- En ocasiones se le autoriza a la paciente la quimioterapia y radioterapia, más no la braquiterapia, por la falta de centralización en el manejo y la falta de especialistas en la materia.
- Las autorizaciones son realizadas por cada procedimiento solicitado y no para tratamiento integral, afectando los tiempos de inicio de tratamiento.
- Déficit de recurso humano e infraestructura, para la atención del cáncer de cuello uterino invasivo en todas las regiones del país. En nuestro país no se cuenta con un número suficiente de subespecialistas en ginecología oncológica, hay déficit de recurso humano subespecializado. Hay regiones en donde no se cuenta con esta subespecialidad y se deben remitir a otras en donde hay un número limitado, haciendo que aumente ostensiblemente la oportunidad de la atención y del tratamiento quirúrgico.
- Los subespecialistas refieren una baja remuneración, dado que las EPS ofrecen salarios inferiores, lo cual es causante de déficit en la prestación del servicio por escasez de profesionales contratados. Los mismos prefieren hacer dedicación a la consulta particular, no accequible a pacientes de bajos recursos económicos.
- Se presentan demoras en las autorizaciones, siendo de aproximadamente 10-15 días hábiles, que sumados a los tiempos de espera para la cita de radioterapia, hace que se afecte el inicio del tratamiento. Aproximadamente en el INC el tiempo entre la autorización y el primer día de quimioterapia es de 25 días y fuera del INC los tiempos pueden llegar a ser mayores de 100 días.
- Se presenta en ocasiones tratamiento fragmentado, en donde se le practica al paciente la radioterapia en una institución y la quimioterapia en otra, haciendo que el tratamiento se suministre incompleto. El tratamiento debe ser centralizado y concomitante, para que no se afecte el manejo de la paciente (los dos tratamientos deben ser suministrados el mismo día).
- Los tiempos de oportunidad son muy elevados para la cita con radioterapia.
- Hay déficit de médicos radioterapeutas en el país (actualmente hay aproximadamente 65 en todo Colombia). Solamente existe un programa de formación en esta subespecialidad médica en el país, el cual estuvo cerrado durante un lapso de tiempo y mediante el cual únicamente se gradúan dos médicos anualmente.
- Existe déficit de nuevas tecnologías en radioterapia en Colombia, estando concentradas en ciudades principales (Ejemplo Bogotá, Cali, Medellín, Bucaramanga, Eje Cafetero); debido a lo anterior, en la mayoría de regiones de Colombia se cuenta con tecnología como Cobalto.
- Existe en el país déficit de enfermeras oncólogas, siendo actualmente en total aproximadamente 240 licenciadas en la materia, un número muy inferior al requerido por la normatividad de habilitación, para el número total de centros de oncología que hay en el país. Adicionalmente, solamente existe un programa de formación en esta materia, haciendo que la oferta limitada afecte más esta situación.
- Falta de información suficiente acerca del cáncer de cuello uterino invasivo en Colombia.
- Vacíos en los contenidos en la formación médica en ginecología y enfermería durante el pregrado, relacionados con el manejo de cáncer de cuello uterino invasivo.
- Falta de un sistema de información, evaluación y seguimiento de la atención oncológica en Colombia.
- Falta de claridad sobre papel de la GPC dentro del Sistema General de Seguridad Social en salud (SGSSS).
- Falta de empoderamiento del paciente con diagnóstico del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Falta de priorización de la atención del cáncer de cuello uterino invasivo en Colombia, debido a la baja costo – efectividad en comparación con otras patologías.

- Existencia de un modelo de atención oncológica fraccionado.
- Baja calidad del diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino invasivo en Colombia.
- Cobertura del POS limitada para algunos procedimientos, medicamentos y tecnologías incluidas en las recomendaciones de la GPC.

### **Barreras específicas internas**

- Para la realización de histerectomía total como tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA1, con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer, se requiere la realización de conización previa en todas las pacientes. En ocasiones hay problemas para enfocar adecuadamente el diagnóstico, por desconocimiento de médicos ginecólogos respecto a las indicaciones del cono. Por este motivo, el manejo debe ser orientado por el ginecólogo oncólogo, quien debe decidir en qué casos la conización es tratamiento suficiente o no.
- Para la realización de linfadenectomía pélvica en mujeres con carcinoma infiltrante del cuello uterino en estadio IA1 cuando se evidencia compromiso del espacio linfovascular, con el fin de prevenir progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino, se han evidenciado barreras para la autorización de la vía de realización (laparoscopia vs. abierta). Sucede que en las EPS autorizan el procedimiento abierto, pudiendo realizarse a la paciente vía laparoscópica.
- Para la realización de procedimientos como la histerectomía radical, cirugía conservadora de la innervación pélvica, evaluación colposcópica pre quirúrgica del compromiso vaginal para planear la extensión de la resección vaginal, biopsia para aórtica, entre otros, se requiere de médico ginecólogo oncólogo, subespecialidad que cuenta con un número limitado de médicos en el país.
- No todos los subespecialistas en ginecología oncológica tienen experiencia en realización de traquelectomía, por lo cual las pacientes que la requieren, deben ser remitidas a centros que cuenten con esta especialidad y recurso humano debidamente entrenado, teniendo en cuenta que los casos son limitados en su número.
- Para la realización de exenteración pélvica total en pacientes con cáncer de cuello uterino en persistencia o recaída sin compromiso a distancia, se requiere la remisión a centros especializados en donde se le pueda brindar a la paciente manejo interdisciplinario, con la participación de médicos especialistas en urología oncológica, ginecología oncológica, gastroenterología oncológica, cirugía plástica, anestesiología y el manejo en UCI.
- En ocasiones no se autoriza la nefrostomía a las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico con falla renal, debido a déficit de radiólogos intervencionistas o por falta de equipos e insumos, por ejemplo, fluoroscopios o catéter, entre otros.
- Se evidencia falta de capacitación a las enfermeras para el cuidado de la nefrostomía, lo que causa en ocasiones complicaciones, como desplazamiento, obstrucción o infecciones.
- No se cuenta en todos los centros con radioterapia conformacional, hay un déficit de la misma, así como de protocolos estandarizados y de oncólogos radioterápicos, para la aplicación de esta terapia como tratamiento estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad.
- No hay un número suficiente de radioterapeutas en muchas regiones de Colombia, además de la falta de infraestructura y equipos.
- La autorización radioterapia convencional (EBRT) en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino, usualmente es demorado en su autorización.
- Existe déficit de profesionales para la aplicación de radioterapia de intensidad modulada (IMRT), así como déficit de equipos en muchas regiones de Colombia. Así mismo, es un procedimiento que requiere entrenamiento específico para los radioterapeutas.
- Existe una barrera para la autorización del bevacizumab en pacientes con cáncer de cuello

uterino en persistencia o recaída sistémica, dado que si bien está recomendado en la literatura, no está protocolizado en las EPS, razón por la cual es negado.

### 5.3.7 Selección de herramientas para la implementación

Cuando se habla de un “plan de implementación” o “estrategias de implementación” se refiere a una combinación de distintas estrategias, no solo de implementación, sino también a las de difusión y diseminación(37).

Una publicación realizada en 2008(38) evaluó la efectividad de las estrategias de implementación de las GPC, encontró que diversas estrategias fueron efectivas durante el proceso de implementación:

- Sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones: información médica informatizada de acceso en el momento de la toma de decisiones.
- Reuniones educativas interactivas: presentar el contenido de la guía en talleres prácticos interactivos.
- Visitas educativas individualizadas: personas entrenadas visitan individualmente y cara a cara al profesional clínico en el lugar de trabajo, utilizando diferentes propuestas de aprendizaje como por ejemplo, el uso de casos clínicos concretos.
- Actividades dirigidas específicamente para pacientes.
- Intervenciones reguladoras: modificaciones en las prestaciones o costos de los servicios de salud, normados desde el nivel central, como por ejemplo, regulación de precios de medicamentos.
- Sistemas de recuerdo (“reminders”): intervenciones electrónicas o manuales con el fin de avisar al profesional de la salud que realice una actividad clínica determinada, como por ejemplo, avisos computarizados.
- Intervenciones múltiples combinadas: realizar combinaciones de múltiples estrategias.

Otras publicaciones también hablan de la utilidad amplia del sistema de recuerdo y del efecto de los líderes de opinión(39,40). Como intervenciones claramente inefectivas, se definieron: la diseminación o distribución únicamente de la Guía, la intervención sobre las organizaciones, bien sea mediante cambios en las estructuras físicas, creación de nuevas unidades o dependencias, contratación de profesionales para implementar específicamente las recomendaciones o creación de equipos multidisciplinarios; otra estrategia inefectiva es realizar educación tradicional.

Se requiere difundir las actividades para la implementación, a nivel intrainstitucional e interinstitucional. Todos los actores participantes desde el nivel operativo hasta el directivo deben actuar de manera coordinada y articulada para garantizar el logro de los objetivos propuestos. Es necesario tener en cuenta que se debe optimizar el flujo de información entre los líderes de la implementación de la guía y a quienes va dirigida la información y organizar una comunicación eficiente entre los diferentes actores.

En cuanto a los diferentes frentes de trabajo, el objetivo es informar a la comunidad ya sea médica o general la importancia de las recomendaciones que involucran tecnologías sanitarias, terapéuticas, diagnósticas, organizacionales e informativas de la Guía,, que para el caso se enfocan en el cáncer de cuello uterino invasivo, para lograr que se apropien y apliquen a la práctica clínica, permitiendo así un reconocimiento continuo y actual por parte de todos los actores a los que va dirigido el plan de difusión.

Los destinatarios a quienes se tiene por objetivo transmitir una serie de mensajes e informaciones, se pueden catalogar como unos grupos claramente identificados:

Destinatarios directos internos:

- Responsables de la gestión y coordinación del plan de implementación.
- Profesionales del área de la salud que sean formados como capacitadores

Destinatarios directos externos:

- Actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud.
- Grupos de interés para la implementación de las recomendaciones para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo.
- Pacientes y familiares.

Destinatarios generales:

- Entidades públicas
- Tomadores de decisiones de política pública a nivel local, regional y/o nacional.
- Los medios de comunicación y los agentes económicos y sociales, entre otros grupos de interés.
- Sociedad Científica.
- La comunidad en general.

Con base en el análisis de las barreras específicas identificadas para la implementación de la GPC del cáncer de cuello uterino invasivo provenientes de las entrevistas sostenidas con los diferentes actores del Instituto Nacional de Cancerología ESE, se propone por parte de los autores, las siguientes estrategias:

### 5.3.7.1 Intervenciones reguladoras

TIPO DE ESTRATEGIA	ESTRATEGIA ESPECÍFICA
<p><b>INTERVENCIONES REGULADORAS</b></p>	<p>En trabajo articulado entre el Ministerio de Salud, Ministerio de Educación, Academia e INC, promover la creación de nuevos programas de formación en ginecología oncológica en Colombia, dado el déficit de profesionales en la materia.</p> <p>Constituir bajo la dirección del MSPS mesas de trabajo con entidades Aseguradoras, con el fin de socializar las recomendaciones de la Guía y protocolos, evitando de tal manera, la negación de autorizaciones, tratamientos no concomitantes, autorizaciones no integrales, negación de medicamentos, que se encuentren recomendados en la GPC. Así mismo, para la reducción ostensible en los tiempos de oportunidad de las autorizaciones para el inicio de tratamiento integral. De esta manera, propendiendo por la reducción de los costos indirectos invisibles o gasto de bolsillo para las pacientes.</p> <p>Promover en el país el aumento en profesionales graduados anualmente en radioterapia, realizando trabajo integral entre Ministerio de Salud, Ministerio de Educación, Academia e INC. Evaluar la posibilidad de apertura a futuro de nuevos programas de formación en esta importante subespecialidad, con el fin de ampliar la oferta.</p> <p>En trabajo articulado entre el Ministerio de Salud, Ministerio de Educación, Academia e INC, promover la creación de nuevos programas de formación en enfermería oncológica en Colombia, dado el déficit de profesionales en la materia.</p> <p>Garantizar por parte de las EPS, con vigilancia de la Superintendencia de salud, el cumplimiento en las autorizaciones de los procedimientos solicitados a las pacientes, brindando tratamiento integral, garantizando la prestación del servicio de manera oportuna, continua e integral.</p> <p>Realizar desde el nivel nacional y territorial, la verificación estricta del cumplimiento de las condiciones de habilitación para los servicios en donde se brinde tratamiento a las pacientes con cáncer de cuello uterino invasivo; igualmente, fortalecer la reglamentación sobre habilitación de estos servicios oncológicos exigiendo mayor integralidad para la prestación de los servicios de cáncer.</p> <p>Garantizar la inclusión en el POS de todos los medicamentos suministrados a las pacientes con cáncer de cuello uterino invasivo.</p> <p>Seguimiento al reporte de indicadores en la cuenta de alto costo.</p> <p>Fomentar en las diferentes regiones de Colombia, la adopción de nuevas tecnologías de radioterapia no convencionales más efectivas.</p> <p>Buscar el relacionamiento con las facultades de medicina para mejorar la formación en cáncer a través de las guías.</p> <p>Fortalecer la vigilancia de los casos de cáncer de cuello uterino.</p> <p>Promover acuerdos entre Aseguradores, prestadores y subespecialistas, con el fin de armonizar y concertar tarifas satisfactorias para las partes, para evitar el déficit de médicos ginecólogos oncólogos, adscritos a la red de prestadores.</p>

### 5.3.7.2 Intervenciones Administrativas e Institucionales

TIPO DE ESTRATEGIA	ESTRATEGIA ESPECÍFICA
<p>INTERVENCIONES ADMINISTRATIVAS E INSTITUCIONALES</p>	<p>Promover con las EPS la autorización para las pacientes, de traslados desde sus regiones de origen, con acompañamiento y estancia de familiar durante el tiempo que dure su tratamiento integral, favoreciendo la utilización de albergues habilitados para los familiares y pacientes con cáncer.</p> <p>Creación de unidades de tamización y tratamiento quirúrgico de cáncer de cuello uterino, para manejo integral de esta patología.</p> <p>A partir de la emisión de la presente Guía de Práctica Clínica, propender por la definición de protocolos escritos, a partir del cual se logre su autorización, para la realización de tratamientos concomitantes e integrales. Promover en todos los prestadores la realización de protocolos de concomitancia para quimioterapia y radioterapia.</p> <p>Diseñar e implementar y fortalecer sistemas institucionales de información en cuanto cáncer de cuello uterino, con el fin de hacer seguimiento a los tratamientos integrales, autorizaciones, supervivencia, etc.</p> <p>Implementación del modelo integral de atención del paciente con cáncer.</p> <p>Fortalecimiento de la prestación del servicio a las pacientes, teniendo en cuenta el componente psicosocial y humanización del servicio.</p> <p>Favorecer la formulación e implementación de protocolos de atención para radioterapia con cobalto, garantizando su realización en los tiempos establecidos, como determinante de la supervivencia de las pacientes.</p> <p>Soportar ante las EPS, la evidencia sobre las bondades de la vía laparoscópica, que es más costoefectiva por disminución de estancia hospitalaria, complicaciones, transfusiones e incapacidad de la paciente.</p> <p>Garantizar la remisión de las pacientes que requieren exenteración pélvica total a centros especializados en donde se les brinde manejo integral interdisciplinario por parte de estas especialidades.</p> <p>Estandarización de protocolos en radioterapia para pacientes con cáncer de cuello uterino invasivo.</p> <p>Protocolizar en las EPS el uso de los diferentes medicamentos requeridos, como por ejemplo el bevacizumab, con el fin de evitar su negación, por desconocimiento por parte de las mismas.</p> <p>Incluir resultados particulares de la aplicación de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo en el Sistema Obligatorio de la Calidad, Atención y resolución de quejas y Comités clínicos de revisión de casos.</p> <p>Generar espacios para la participación de las pacientes y sus familiares, con el enfoque de empoderamiento y fortalecimiento de deberes y derechos.</p> <p>Fomentar la investigación en cáncer de cuello uterino.</p> <p>Promover la formación del talento humano, generando programas de educación continua con el fin de favorecer la práctica clínica en relación con las recomendaciones de la GPC.</p>

### 5.3.7.3 Auditoría y retroalimentación / Gestión de la calidad

TIPO DE ESTRATEGIA	ESTRATEGIA ESPECÍFICA
<p>AUDITORÍA Y RETROALIMENTACIÓN / GESTIÓN DE LA CALIDAD</p>	<p>Realizar seguimiento en las IPS a la implementación de las recomendaciones de la GPC y adherencia a la misma.</p> <p>Activación de protocolos de vigilancia de infecciones y gestión del evento adverso en las IPS, en relación con las posibles complicaciones de las nefrostomías.</p> <p>Asociar la GPC a procesos de certificación y acreditación institucional.</p> <p>Verificación de la inclusión en el sistema de información institucional, de todos los indicadores relacionados con la atención de estas pacientes oncológicas, y su inclusión al Sistema de Garantía de Calidad.</p>

### 5.3.7.4 Educación médica continuada

TIPO DE ESTRATEGIA	ESTRATEGIA ESPECÍFICA
EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUADA	<p>Por parte de las EPS e IPS, desarrollar e implementar programas de entrenamiento para los profesionales de la salud que garanticen la solicitud, uso y comprensión adecuados de las recomendaciones de la GPC.</p> <p>En zonas remotas del país, en los que no haya posibilidad de acceso a ginecólogo oncólogo, entrenamiento a ginecólogos generales, en el estudio y diagnóstico adecuado de la patología precancerosa e infiltrante de cuello uterino, así como en procedimientos quirúrgicos de menor complejidad, como histerectomía ampliada y conizaciones clásicas y con radiofrecuencia.</p> <p>Educación continua a médicos ginecólogos en cuando a indicaciones de conización.</p> <p>Educación continua a médicos ginecólogos oncólogos en cuanto a la realización traquelectomía radical y linfadenectomía pélvica.</p> <p>Programas de educación continua dirigidos a médicos patólogos, en cuanto al entrenamiento en lectura de biopsia por congelación.</p> <p>Programas de educación continua dirigidos a médicos ginecólogos oncólogos, en cuanto a histerectomía radical vía laparoscópica, con el fin de hacer cirugía conservadora de la inervación pélvica.</p> <p>Articuladamente entre las Universidades y las EPS e IPS, promover la realización de programas de educación continua dirigidos a enfermeras en cuidados generales de pacientes con cáncer de cuello uterino invasivo y cuidados especiales. En este caso, talleres para el cuidado de nefrostomía y prevención de complicaciones.</p> <p>Programas de entrenamiento a radioterapeutas en tratamientos específicos, como por ejemplo la radioterapia de intensidad modulada (IMRT).</p>

### 5.3.7.5 Comunicación y difusión

TIPO DE ESTRATEGIA	ESTRATEGIA ESPECÍFICA
COMUNICACIÓN Y DIFUSIÓN	<p>Realización de videos, conferencias, programas, entrevistas, etc, en canales institucionales (Por ejemplo con programas con Vida y Cáncer del INC), en los que se difundan las recomendaciones de la GPC.</p> <p>Establecer canales de comunicación con las sociedades científicas, en cabeza de la Sociedad Colombiana de Ginecología, utilizando como canal de difusión de la Guía a los especialistas.</p> <p>Divulgación de la GPC a zonas remotas de Colombia, a través de distintos medios privilegiando la utilización de medios virtuales.</p> <p>Difusión de la GPC en páginas institucionales, intranet de las EPS e IPS, vía internet, etc.</p> <p>Presentación de GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo autoridades en foros regionales.</p> <p>Distribución a profesionales de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo en formatos de papel, manuales, resúmenes, folletos, boletines.</p>

### 5.3.7.6 Distribución de material educativo

TIPO DE ESTRATEGIA	ESTRATEGIA ESPECÍFICA
DISTRIBUCIÓN DE MATERIAL EDUCATIVO	<p>Generación de material educativo e informativo dirigido a pacientes con cáncer y sus familiares, en cuanto al conocimiento de procedimientos, tratamientos, complicaciones, pronóstico, entre otros.</p>

### 5.3.7.7 Actividades dirigidas a los pacientes

TIPO DE ESTRATEGIA	ESTRATEGIA ESPECÍFICA
ACTIVIDADES DIRIGIDAS A LOS PACIENTES	<p>Generación de club de sobrevivientes que permita hacer educación, movilización, sensibilización y motivación de personas sanas, con el fin de motivar el autocuidado y de pacientes en tratamiento, como grupos de apoyo.</p> <p>Fortalecer asociaciones de pacientes.</p> <p>Desarrollar estrategias de movilización para la promoción de derechos, deberes, e información dirigidos a los pacientes.</p> <p>Realizar actividades lúdicas de socialización con pacientes, de la GPC dirigida a éstos.</p>

### 5.3.7.8 Sistema de recuerdo a los profesionales

TIPO DE ESTRATEGIA	ESTRATEGIA ESPECÍFICA
SISTEMA DE RECUERDO A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD	<p>Por parte de las IPS, implementar nuevas tecnologías, como mensajería de texto y uso de mensajes cortos periódicos, a través de pantallas de computadores de los trabajadores e intranet. Así mismo, desarrollo de materiales de apoyo para la implementación de la guía, como listas de chequeo, las herramientas electrónicas, los flujogramas, etc.</p>

### 5.3.8 Plan de incentivos

Según la Guía Pedagógica de Implementación del MSPS, los prestadores de servicios de salud podrían determinar un plan de incentivos, dirigidos a los usuarios de la guía, para fomentar su aplicación en la práctica médica. Dicha guía cita como referencia al Sistema de Garantía de Calidad en Colombia para clasificar los posibles incentivos, como económicos puros, de prestigio, legales y ético-profesionales(41).

### 5.3.9 Monitoreo y seguimiento de la implementación

La implementación de GPC debe ser realizada con un proceso de evaluación de efectividad con el fin de determinar el impacto de la guía en los diferentes contextos clínicos. Con el fin de evaluar el impacto de las guías y las estrategias de implementación, es necesario recolectar datos sobre quienes han visto o están familiarizados con la guía, y acerca del uso actual de la GPC. Es apropiado recolectar información sobre el uso tradicional de los recursos y cambios en los desenlaces clínicos. Idealmente la evaluación debe ser planeada antes del plan de implementación(42).

En relación a la manera en la cual se debe monitorizar el uso de las guías, se identificó una revisión (evaluación de calidad AMSTAR 11/11) en atención primaria(43); en la que los autores expresan que existen dificultades prácticas tales como la eficiencia en la captura de la información clínica y su evaluación debido a la variación en las habilidades en sistemas del personal y a la necesidad de entrenamiento. También en razón al limitado grado de conocimiento de los conceptos y temas prácticos que algunos profesionales tienen acerca de la monitoria en el uso de las GPC.

Es importante, no solo evaluar a corto plazo sino evaluar si el cambio es sostenido a lo largo del tiempo. La utilización de indicadores mide los niveles de calidad y desempeño que permiten ser comparados con los estándares específicos de cada organización e identifican áreas de mejoramiento. Se propone que para realizar el monitoreo, seguimiento y evaluación de la

implementación de las recomendaciones de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo tener los siguientes componentes: proceso, desenlaces y eficiencia(44,45).

### **5.3.9.1 Monitoreo, seguimiento y evaluación del proceso**

Se deben generar estrategias que permitan evidenciar la adopción de las recomendaciones en la práctica clínica como es la adherencia a la GPC, y si existe necesidad alguna de realizar intervenciones para modificar su desempeño; indicadores como:

- Acceso a la información
- Profesionales capacitados
- Adherencia a las recomendaciones
- Estrategias educativas y de difusión aceptadas por la comunidad.

### **5.3.9.2 Monitoreo, seguimiento y evaluación del desenlace**

Para la realización de la evaluación del impacto de la implementación se deben realizar las siguientes acciones:

- Evaluar en cinco años el impacto en las tendencias de mortalidad por cáncer de cuello uterino invasivo mediante el sistema de vigilancia epidemiológica y el sistema de información en cáncer.
- Cuidado clínico con seguimiento y gestión a los eventos adversos, infecciones intrahospitalarias o complicaciones de procedimientos como la nefrostomía: obstrucción, infección o desplazamiento del catéter.
- Supervivencia global, supervivencia libre de progresión.
- Tasas de respuesta, riesgos relativos de muerte.
- Tasa de mortalidad
- Oportunidad en inicio de tratamiento que no puede estar superior a 30 días.
- Adherencia al tratamiento en el que se tenga en cuenta a los pacientes que terminaron tratamiento en relación a los que iniciaron descontando los abandonos por muerte.
- Recurrencia de la enfermedad posterior al inicio de tratamiento con monitoreo de antígeno carcinoembrionario.
- Cumplimiento de la adopción de las recomendaciones quirúrgicas y no quirúrgicas.

**Tabla 5-3. Cuadro de indicadores para seguimiento de recomendaciones quirúrgicas**

No.	RECOMENDACIÓN	INDICADOR	MEDICIÓN		DEFINICIÓN	FUENTE	PERIODICIDAD	META
			NUMERADOR	DENOMINADOR				
1.1	Se sugiere la histerectomía total como tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA1; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.	Proporción de mujeres con procedimiento según recomendación quirúrgica	Número de mujeres con procedimiento quirúrgico según recomendación	Total de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino según el estadio de la recomendación para el procedimiento	Proporción de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino a las que se les ha realizado el procedimiento indicado en la recomendación según estadio con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.	Reporte de las IPS	Anual	100%
10.1	Se sugiere realizar conización clásica con bisturí en las pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante en estadio IA1 y deseo de conservación de fertilidad previa explicación de los riesgos, asegurando un bajo riesgo de pérdida al seguimiento y que los márgenes de sección externos, el vértice del cono y el raspado del endocervix residual sean negativos para neoplasia	Índice de procedimientos según recomendación quirúrgica	Número de procedimientos quirúrgicos según recomendación / total de pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante.	Número de procedimientos quirúrgicos según recomendación / total de pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante.	Relación de los procedimientos quirúrgicos recomendados según estadio en relación al total de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante	Reporte de las IPS	Anual	1

	intraepitelial o infiltrante.							
2.1	Se sugiere hacer linfadenectomía pélvica en mujeres con carcinoma infiltrante del cuello uterino en estadio IA1 únicamente si se evidencia compromiso del espacio linfvascular; con el fin de prevenir progresión de la enfermedad y disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.	Proporción de mujeres con procedimiento según recomendación quirúrgica  Índice de procedimientos según	Número de mujeres con procedimiento quirúrgico según recomendación  Número de procedimientos quirúrgicos según recomendación / total de	Total de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino según el estadio de la recomendación para el procedimiento  Número de procedimientos	Proporción de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino a las que se les ha realizado el procedimiento indicado en la recomendación según estadio con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.	Reporte de las IPS	Anual	100%  1

1.2	Se sugiere realizar histerectomía radical modificada (tipo I) como tratamiento quirúrgico estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA2; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y mortalidad por cáncer.	recomendación quirúrgica	pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante.	quirúrgicos según recomendación / total de pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante.	Relación de los procedimientos quirúrgicos recomendados según estadio en relación al total de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante			
4.1	Se sugiere histerectomía radical como tratamiento quirúrgico estándar de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IB1; con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.							
10.2	Se sugiere hacer traquelectomía radical y linfadenectomía pélvica para el tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante	Proporción de mujeres con procedimiento según recomendación quirúrgica	Número de mujeres con procedimiento quirúrgico según recomendación	Total de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino según el estadio de la recomendación para el		Reporte de las IPS	Anual	100%

	de cuello uterino en estadios IA2 o IB1 y deseo de conservación de fertilidad.			procedimiento				
5.2-6.2	Se sugiere hacer biopsia para aórtica por debajo de la salida de la mesentérica inferior como parte del tratamiento quirúrgico de pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB1 y IIA candidatas a cirugía, si la paciente tiene tumor mayor a 2 centímetros, compromiso de espacio linfoscular o compromiso de ganglio linfático pélvico como hallazgo intraoperatorio o por biopsia por congelación.	Proporción de mujeres con procedimiento según recomendación quirúrgica  Índice de procedimientos según recomendación quirúrgica	Número de mujeres con procedimiento quirúrgico según recomendación  Número de procedimientos quirúrgicos según recomendación	Total de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino según el estadio de la recomendación para el procedimiento  Total de pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante.	Proporción de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino a las que se les ha realizado el procedimiento indicado en la recomendación según estadio con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.  Relación de los procedimientos quirúrgicos recoendados según estadio en relación al total de muejres con diagnóstico de de carcinoma infiltrante	Reporte de las IPS	Anual	100%  1

**Tabla 5-4. Cuadro de indicadores para seguimiento de recomendaciones no quirúrgicas**

No.	RECOMENDACIÓN	INDICADOR	MEDICIÓN		DEFINICIÓN	FUENTE	PERIODICIDAD	META
			NUMERADOR	DENOMINADOR				
11.1	Se recomienda el uso de cisplatino concurrente con radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico, con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad.	Proporción de terapia concomitante	Número de pacientes de con terapia concomitante aplicada	Total de mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino localmente avanzado en tratamiento con quimioterapia y radioterapia	Proporción de terapias concomitantes aplicadas con el fin de prevenir la progresión y muerte por cáncer.	Reporte de las IPS	Anual	100%
12.1	Se sugiere el uso de carboplatino concurrente con radioterapia en mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino localmente avanzado y falla renal; con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad sin causar morbilidad renal.							
14.1	Se sugiere usar bevacizumab en pacientes con cáncer de cuello uterino en persistencia o recaída sistémica.	Proporción de uso de bevacizumab	Número de tratamientos con bevacizumab	Número de pacientes con cáncer de cuello uterino en persistencia o recaída sistémica) *100	Proporción del uso del bevacizumab en pacientes con cáncer de cuello uterino en persistencia o recaída sistémica	Reporte de las IPS	Anual	100%

13.1	No se sugiere el uso de quimioterapia neoadyuvante a cirugía de forma estándar en las pacientes con cáncer de cuello uterino en estadios IB2, IIA y IIB con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad.	Proporción de mujeres con tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica	Número de mujeres con tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica	Total de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino según el estadio de la recomendación para el procedimiento	Proporción de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino a las que se les ha realizado el tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica y según estadio con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.			100%
15.1	Se recomienda el uso de radioterapia conformacional (3DCRT) como tratamiento estándar en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino con el fin de prevenir la progresión y muerte por la enfermedad, reduciendo la toxicidad a tejidos adyacentes.	Índice de tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica	Número de mujeres con tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica	Total de pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante.	Relación de tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica y estadio en relación al total de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante	Reporte de las IPS	Anual	1
16.1	Se sugiere hacer radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en paciente con carcinoma infiltrante de cuello uterino con tratamiento quirúrgico previo o compromiso de ganglios pélvicos o para aórticos. LA IMRT se	Proporción de mujeres con tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica	Número de mujeres con tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica	Total de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino según el estadio de la recomendación para el procedimiento	Proporción de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante de cuello uterino a las que se les ha realizado el tratamiento	Reporte de las IPS	Anual	100%

	<p>prefiere en los casos donde la tecnología se encuentre disponible (centros habilitados con instalaciones certificadas) y exista personal con capacitación adecuada para realizar el procedimiento.</p>	<p>Índice de tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica</p>	<p>Número de mujeres con tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica</p>	<p>Total de pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante.</p>	<p>terapéutico según recomendación no quirúrgica y según estadio con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la mortalidad por cáncer.</p> <p>Relación de tratamiento terapéutico según recomendación no quirúrgica y estadio en relación al total de mujeres con diagnóstico de carcinoma infiltrante</p>			
--	---	--	--	---	--	--	--	--



### 5.3.9.3 Monitoreo, seguimiento y evaluación de eficiencia:

Se estableció en la evaluación económica de la GPC para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo específicamente para el tratamiento con quimioterapia concomitante como una alternativa muy costo – efectiva, se pueden tener en cuenta para soportar esta afirmación indicadores, que también son de desenlace, como:

- Años de vida ganados (AVG).
- Años de vida ajustados por calidad (AVAC)
- Tasas de descuento
- Costo efectividad incremental

### Referencias

- 1 National Research Council. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- 2 Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mookink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317(7162):858-861. [PubMed]
- 3 Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: [http://www.gets.unal.edu.co/manual\\_gpc.html](http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html). Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
- 4 Biblioteca de guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud. Guías de Práctica Clínica, ¿Qué es una Guía de Práctica Clínica?. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica> - Biblioteca de guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud. Fecha de consulta: 25 de febrero de 2015.
- 5 Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS-. Manual de implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, en instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia. Bogotá, Colombia, marzo de 2014.
- 6 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2012:GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2010; 127(12): 2893-917.
- 7 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2012:GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2010; 127(12): 2893-917.
- 8 Instituto Nacional de Cancerología. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 2002 - 2006. Colombia: 2010.
- 9 Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC). Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia/Instituto Nacional de Cancerología. 3 ed. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2010.
- 10 Piñeros M, Hernández G, Bray F. Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia: an emerging problem. *Cancer* 2004; 101(10): 2285-92.
- 11 Ministerio de Salud y de Protección Social . Instituto Nacional de Cancerología. Guía de Práctica Clínica para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo. 2013.
- 12 Departamento Administrativo Nacional de Estadística, Instituto Nacional de Cancerología. Mortalidad por cáncer según primeras causas y sexo, Colombia 2000 - 2002. 2005.
- 13 Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC). Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia/Instituto Nacional de Cancerología. 3 ed. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2010.
- 14 Ministerio de Protección Social Instituto Nacional de Cancerología. Plan Nacional para el control del cáncer en Colombia 2012 - 2020. 2012.
- 15 Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC). Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia/Instituto Nacional de Cancerología. 3 ed. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2010.
- 16 Wiesner C, Cendales R, Murillo R, Piñeros M, Tovar S. Seguimiento de mujeres con anomalía citológica de cuello uterino en Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2010; 12(1): 1-13.
- 17 Piñeros M, Cendales R, Murillo R, Tovar S. Pap test coverage and related factors in Colombia. 2005 *Revista de Salud Pública* 2007;9(3):327-41.
- 18 Wiesner C, Tovar S, Piñeros M, Cendales R, Murillo R. La oferta de los servicios para la tamización de cáncer de cuello uterino en Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2009; 13(3): 133-44.
- 19 Cendales R, Wiesner C, Murillo R, Piñeros M, Tovar S, Mejía JC. Quality of vaginal smear for cervical cancer screening a concordance study. *Biomédica: revista del Instituto Nacional de Salud*. 2010; 30(1): 107-15.
- 20 Wiesner C, Tovar S, Piñeros M, Cendales R, Murillo R. Following up females having an abnormal Pap smear in Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2010;12(1):1-13
- 21 Murillo R, Cendales R, Wiesner C, Piñeros M, Tovar S. Effectiveness of cytology – based cervical cancer screening in the Colombian Health system. *Biomédica: revista del Instituto Nacional de Salud*. 2009;29 (3):354-61.
- 22 PROFAMILIA. Encuesta Nacional de Demografía y Salud ENDS. 2005.
- 23 Wiesner C, Tovar S, Piñeros M, Cendales R, Murillo R. Following up females having an abnormal Pap smear in Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2010;12(1):1-13
- 24 Murillo R, Cendales R, Wiesner C, Piñeros M, Tovar S. Comprehensive evaluation of cervical screening programs: the case of Colombia. *Salud Pública de México*. 2011; 53(6): 469-77.

- 25 Sepúlveda P, González F, Napolitano C, Roncone E, Cavada G. Cáncer de cuello uterino: sobrevida a 3 y 5 años en hospital San José. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008; 73(3): 151 – 154.
- 26 Ibid.
- 27 Sankaranarayanan R, Madhukar-Budukh A, Rajkumar R. Effective screening programs for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ*. 2001;79:954-62.
- 28 Constanza Pardo, Ricardo Cendales. Supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2009;29:437-47.
- 29 Ibid.
- 30 Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD002225.
- 31 Mitchell Morris, M.D., Patricia J. Eifel, M.D., Jiandong Lu, Ph.D., Perry W. Grigsby, M.D., Charles Levenback, M.D., Randy E. Stevens, M.D., Marvin Rotman, M.D., David M. Gershenson, M.D., and David G. Mutch, M.D. Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med* 1999; 340:1137-1143.
- 32 República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 0001441 de 2013, por la cual se definen los procedimientos y condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar los servicios y se dictan otras disposiciones.
- 33 Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: [http://www.gets.unal.edu.co/manual\\_gpc.html](http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html). Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
- 34 Francke AL, Smit MC, de Veer AJ, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2008;8:38.
- 35 Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: [http://www.gets.unal.edu.co/manual\\_gpc.html](http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html). Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
- 36 Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: [http://www.gets.unal.edu.co/manual\\_gpc.html](http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html). Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
- 37 Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 20: Estrategias para la implementación y diseminación de las GPC. Disponible en: [http://www.gets.unal.edu.co/manual\\_gpc.html](http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html). Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
- 38 Prior M, Guerin M, Grimmer-Somers K. The effectiveness of clinical guideline implementation strategies—a synthesis of systematic review findings. *J Eval Clin Pract*. 2008;14:888-97.
- 39 Solberg LI. Guideline implementation: what the literature doesn't tell us. *Jt Comm J Qual Improv*. 2000;26:525-37.
- 40 Doumit G, Gattellari M, Grimshaw J, O'Brien MA. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes (Cochrane Review).
- 41 Programa de Apoyo a la Reforma de Salud – PARS, Ministerio de la Protección Social – MPS. Calidad en salud en Colombia. Los principios. Proyecto Evaluación y ajuste de los procesos, estrategias y organismos encargados de la operación del Sistema de garantía de calidad para las instituciones de prestación de servicios (1999 - 2001). Marzo 2008.
- 42 Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud GETS. Manual metodológico para la elaboración y adaptación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Capítulo 22 Evaluación de la implementación. Disponible en: [http://www.gets.unal.edu.co/manual\\_gpc.html](http://www.gets.unal.edu.co/manual_gpc.html). Fecha de consulta: 24 de febrero de 2015.
- 43 Hutchinson A, McIntosh A, Cox S, Gilbert C. Towards efficient guidelines: how to monitor guideline use in primary care. *Health Technol Assess* 2003;7(18).
- 44 National Health and Medical Research Council. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Australia. 1998.
- 45 Mejorando la gestión clínica. Desarrollo e implantación de guías de práctica clínica. Grifell E, Carbonell J, Infiesta F. Barcelona: CHC Consultoria i Gestió 2001. [www.chccig.com](http://www.chccig.com).

## **Anexo 1: Análisis de las declaraciones de conflictos de interés**

### **Evaluación de potenciales conflictos de interés**

Tanto los miembros del grupo desarrollador como los expertos asistentes a la reunión de panel de expertos realizaron declaración de conflictos de interés usando el formato presente al final de este anexo. Una terna conformada por el líder de la guía, el coordinador general y la coordinadora metodológica evaluaron todas las declaraciones de ingreso y emitieron las conclusiones. Al momento de evaluar los potenciales conflictos de un miembro de la terna, ésta persona fue reemplazada por la coordinadora operativa. En el caso de la reunión del panel, las declaraciones de potenciales conflictos escritas fueron complementadas con un anuncio verbal público que fue evaluado inmediatamente y se dieron instrucciones generales sobre el alcance de la participación.

La Tabla A1.1 contiene el análisis de las declaraciones de ingreso al grupo desarrollador. Ninguno de los potenciales conflictos identificados impidieron la participación de los declarantes. La Tabla A1.2 contiene el análisis de las declaraciones previas al panel de expertos. En el panel cualquier conflicto económico personal impedía la votación en los temas relacionados con la tecnología causante.

**TABLA A1.1 – Análisis de conflictos de interés al ingreso al grupo desarrollador**

Nombre	Rol	Fecha declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
Mauricio González Castañeda	Líder de la Guía	19/07/2014	Asesorías técnicas de inspección visual, Viáticos para múltiples cursos y reuniones. INC, OPS, MERCK	Ninguno	Tamizaje de Cuello Uterino	Ninguno	Ninguno	Participación
Lina María Rincón Martínez	Coordinación metodológica	08/07/2014	Ninguno	Ninguno	He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GPC, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica.	Ninguno	Ninguno	Participación
Andrés González Rangel	Coordinación general	20/07/2014	Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	Rol	Fecha declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
Jesús Antonio Acosta Peñaloza	Experto Clínico	07/07/2014	ECONOMICO PERSONAL "Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas (inscripciones, becas de viaje, u otros) por parte de la industria de la salud" y otros "Participación protocolos Vacunas"	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Pedro Hernando Calderón	Experto Clínico	20/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	Rol	Fecha declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
Lina María Trujillo Sánchez	Experto Clínico	31/07/2014	<p>Recibí apoyo para asistir a reuniones congresos u otras actividades educativas .</p> <p>Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud.</p> <p>Recibí apoyo y financiación para investigación por parte de la industria de la salud.</p> <p>Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación.</p> <p>HPV Seattle 2014, Roche 4 días agosto /2014</p> <p>ESPID. Irlanda, GSK 4 días mayo/2014</p> <p>Conferencia VPH, MERCK, GSK. 2013</p> <p>Vacuna VPH, MERCK, 2002 a la fecha.</p> <p>Congresos médicos, GSK, MERCK, ROCHE, 2013-2014</p>	<p>Investigadora principal del proyecto vacuna contra VPH y recibo patrocinio de MERCK (MSC).</p>	Ninguno	Esposo trabaja para Bayer Latinoamérica.	Ninguno	Limitación parcial

Nombre	Rol	Fecha declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
Carlos Andrés Barrera Neira	Experto Clínico	28/11/2014	Congreso Nacional FECOLSOG, Roche 2014.	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Rosalba Ospino Peña	Experta Clínica, Radioterapeuta	09/07/2014	Recibí apoyo para asistir a congresos. ASTRO, Equipos VARIAN. Tengo activos y bienes en la industria de salud. Tengo derecho a una pensión en el INC.	He dado mi opinión clara sobre y una intervención evaluada en esta GAI	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial

Nombre	Rol	Fecha declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
Carolina Wiesner Ceballos	Experta Clínica, Experta en implementación	20/11/2014	<p>Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas.</p> <p>Asistencia Congreso VPH, Roche - 2014</p>	<p>Patrocinio a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.</p> <p>Quiagen 2013</p> <p>Roche 2014</p>	<p>He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GPC, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica.</p> <p>He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación</p>	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	Rol	Fecha declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
					objetiva de la evidencia.			

Nombre	Rol	Fecha declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
Oswaldo Sánchez Castillo	Experto Clínico	21/08/2014	Asistencia Congreso, Roche - 2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Edgar Andrés Pulido Gil	Experto Clínico	28/11/2014	Patrocinio congreso, Roche.	Ninguno	Ninguno	Asesoría Calidad área diagnóstica, Roche.	Ninguno	Participación
Gilberto Martínez Morales	Experto Clínico	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Juan Carlos Mejía	Experto Clínico	14/07/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Nathalia Olaya.	Experto Clínico	28/11/2014	Congreso nacional de patología, Roche. Consultor patología. Sura.	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Andrea Castillo Niuman	Metodóloga	30/10/2014	Tengo derecho a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Diana Carolina Beltrán Torres	Metodóloga	29/07/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Liliana Isabel Barrero Garzón	Metodóloga	13/08/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	Rol	Fecha declaración	INTERESES DECLARADOS					Conclusión del análisis
			Económicos personales	Económicos no personales	No económicos personales	Económicos personales de un familiar	Otros	
María Teresa Vallejo Ortiz	Metodóloga	30/10/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Jaime Ardilla Salcedo	Metodólogo	30/10/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Carlos Eduardo Pinzón Flórez	Metodólogo	30/10/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Magda Cristina Cepeda Gil	Metodóloga	30/10/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

**TABLA A1.2 – Análisis de conflictos de interés previo al panel de expertos**

Nombre	Fecha de Declaración de Intereses	INTERESES DECLARADOS					Análisis de conflicto de intereses
		Intereses económicos personales	Intereses económicos NO personales	Intereses NO económicos personales	Intereses económicos personales de un familiar	Otros	Conducta
Álvaro González Rubio	28/11/2014	Asistencia a reuniones y congresos patrocinado por Gynopharma y Roche, abril y mayo del 2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Angélica Viviana Flecher	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Carlos Andrés Barrera Neira	28/11/2014	Congreso Nacional FECOLSOG, Roche 2014.	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Carlos Arturo Buitrago Duque	28/11/2014	Múltiples congresos, diferentes laboratorios.	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Carolina Ávila Pinto	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Catherine Alvarado Heine	28/11/2014	USCAP, Roche 2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Cesar Redondo	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
David Alejandro Morales Páez	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Delma Lucia Zea	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Si, Declara no especifica	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	Fecha de Declaración de Intereses	INTERESES DECLARADOS					Análisis de conflicto de intereses
		Intereses económicos personales	Intereses económicos NO personales	Intereses NO económicos personales	Intereses económicos personales de un familiar	Otros	Conducta
Edgar Andrés Pulido Gil	28/11/2014	Patrocinio congreso, Roche.	Ninguno	Ninguno	Asesoría Calidad área diagnóstica, Roche.	Ninguno	Participación
Esperanza Teusabá	28/11/2014	Propietaria de un Laboratorio de patología	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Freddy Quintero Rincón	28/11/2014	Asistencia congreso, Roche 2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Gilberto Martínez Morales	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Heydi Ramírez	28/11/2014	Asistencia a congresos, Roche. Recibí financiación para investigación por parte de Merck	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Indira Rosero Martínez	28/11/2014	Recibí apoyo para asistir a congresos, Procaps, INC. Recibí honorarios como ponente de la Vacuna cervarix, de GSK	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	Fecha de Declaración de Intereses	INTERESES DECLARADOS					Análisis de conflicto de intereses
		Intereses económicos personales	Intereses económicos NO personales	Intereses NO económicos personales	Intereses económicos personales de un familiar	Otros	Conducta
Jairo Bonilla Osma	28/11/2014	<p>Recibí apoyo para asistir a reuniones congresos u otras actividades educativas.</p> <p>Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud.</p> <p>Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación.</p> <p>He sido o soy empleado como consultor para una compañía de salud. Congreso Bienal ASCCP de la ASCCP, GSK.</p> <p>Capacitaciones pruebas. Abbot, Roche.</p> <p>Actualización en pruebas VPH. Roche Coordinador Médico ESIMED.</p>	Ninguno	<p>He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de las discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un perjuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.</p>	Ninguno	Ninguno	Limitación parcial

Nombre	Fecha de Declaración de Intereses	INTERESES DECLARADOS					Análisis de conflicto de intereses
		Intereses económicos personales	Intereses económicos NO personales	Intereses NO económicos personales	Intereses económicos personales de un familiar	Otros	Conducta
Jesús Antonio Acosta	28/11/2014	Recibí apoyo para asistir a congresos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Jesús Pérez García	28/11/2014	Recibí apoyo para asistir a congresos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Julián Sánchez Castillo	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Dirección científica y epidemiológica de la liga contra el cáncer seccional Bogotá	Ninguno	Ninguno	Participación
Lilia Magdalena Osorio Mejía	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Lucrecia Mojica Silva	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Mónica Medina	28/11/2014	Congresos, Roche. Septiembre 201	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Mi familiar ha tenido patrocinio de viajes de la industria de la salud.	Participación
Natalia Olaya	28/11/2014	Congreso nacional de patología, Roche. Consultor patología. Sura.	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

Nombre	Fecha de Declaración de Intereses	INTERESES DECLARADOS					Análisis de conflicto de intereses
		Intereses económicos personales	Intereses económicos NO personales	Intereses NO económicos personales	Intereses económicos personales de un familiar	Otros	Conducta
Natascha Ortiz	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Nelsy Janeth Montes Berrio	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Oscar Fernando Serrano	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Oswaldo Cassiano	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Pedro Hernando Calderón	28/11/2014	Asistencia a congresos, Roche. Recibí financiación para información en laparoscopia,.	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Ricardo Cendales Duarte	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación
Rosalba Ospino Peña	28/11/2014	Recibí apoyo para asistir a congresos. ASTRO, Equipos VARIAN. Tengo activos y bienes en la industria de salud. Tengo derecho a una pensión en el INC.	He dado mi opinión clara sobre y una intervención evaluada en esta GAI				Limitación parcial
Sandra Carolina Bautista B	28/11/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación

## Formato de declaración de conflictos de interés

### Instructivo

Las actividades que pueden constituir conflictos de intereses son aquellas circunstancias en las que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar afectado por otro interés secundario, sea un beneficio financiero, de prestigio, promoción personal o profesional. Los conflictos serán determinados por la evaluación de la declaración de sus intereses.

Recuerde que por **INDUSTRIA DE LA SALUD** se consideran, además de la industria farmacéutica o de producción de tecnologías para el cuidado de la salud, los servicios de medicina prepagada, EPS, IPS, o entidades gubernamentales relacionadas con la toma de decisiones de salud entre otros; por ejemplo: el ejercicio de la profesión tratando usuarios adscritos a empresas de medicina prepagada, ser accionista o empleado de instituciones (IPS, facultades de medicina, centros de investigación) que pertenezcan en forma parcial o total a actores de la industria de la salud (por ejemplo a EPS, empresas de medicina preparada o aseguradoras, etc.), ser director de una revista científica que recibe pauta publicitaria de la industria, coordinar actividades académicas en una institución de salud que recibe apoyo económico de la industria para dichas actividades, ser accionista de una IPS que presta servicios en el área de estudio de la GPC, ser miembro de una institución académica que recibe apoyo de la industria farmacéutica u otro miembro de la industria de la salud, etc. Adicionalmente tenga en cuenta que el trabajo activo en la investigación, promoción o utilización de pruebas, intervenciones, dispositivos u otras tecnologías, relacionados o no con el tema de la guía en desarrollo, también son considerados intereses potencialmente conflictivos con el interés primario de la GPC.

### Tipos de conflicto de intereses

Se considerará **específico** un interés (de cualquiera de los tipos que se describen a continuación) relacionado de manera directa con las tecnologías o productos en evaluación dentro de la GPC. Un interés **inespecífico** es aquel que no se relaciona de manera directa con las tecnologías o productos en evaluación dentro de la GPC, pero que puede estar relacionado de manera indirecta por interacciones con el productor, comercializador, usuarios, etc., de dichos productos.

#### A. Interés económico personal

Involucra el pago de alguna remuneración personal por actividades desarrolladas dentro o para la industria de la salud, por ejemplo:

- Consultorías o trabajos para la industria de la salud que impliquen el pago regular u ocasional en efectivo o en especie.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo tiene control directo.
- Tener acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Financiación de formación por la industria

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el individuo no tiene control. En estos

casos, puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

- Activos o bienes sobre los cuales el individuo no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

## **B. Interés económico no personal**

Involucra el beneficio o pago que favorece a un departamento u organización en la cual el individuo tiene responsabilidad directiva, sin que éste lo reciba personalmente; por ejemplo:

- Cualquier pago o apoyo por parte de la industria de la salud que beneficie a la organización:
- Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable.
- Pagos o patrocinios a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.
- La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría a miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.
- Contratos, donaciones o financiaciones para proyectos o actividades del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.

## **C. Interés no económico personal**

En relación con el tópico en consideración puede incluir lo siguiente, entre otros:

- Una opinión clara por parte del firmante, que se deriva como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de costo-efectividad, de la intervención o producto en evaluación.
- Pronunciamientos públicos previos del firmante, en los cuales haya expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión. Esto se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.
- Riesgo de que las opiniones acerca del producto afecten la reputación del firmante.

## **D. Interés económico personal de un familiar**

Se refiere al interés personal de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho, hijos sobre los que el declarante tenga responsabilidad legal) y se deriva del pago al familiar del firmante; por ejemplo:

- Cualquier consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 24 meses a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo (familiar del firmante) tiene control directo.
- Acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales el familiar tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 24 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.

Existen otros intereses económicos frente a los cuales el familiar del firmante no tiene control. En estos casos puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:

1. Activos o bienes sobre los cuales el familiar no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
2. Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

### Declaración

Yo, \_\_\_\_\_, declaro que he leído y comprendo el Código de Declaración Intereses. En el siguiente documento declaro los siguientes intereses con la industria de la salud y aquellas situaciones que podrían afectar mis actuaciones en el proceso al que he sido invitado a participar:

A. Intereses económicos personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas ( <i>inscripciones, becas de viaje, u otros</i> ) por parte de la industria de la salud )					
Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud					
Recibí apoyo y financiación para investigación por parte de la industria de la salud					
Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación					
He sido o estoy empleado como consultor para una compañía de salud					
He sido o soy accionista o tengo intereses económicos en una compañía farmacéutica o en cualquiera relacionada a la salud o tecnología sanitaria					
Tengo activos o bienes en la industria de salud, sobre los cuales no tengo el control financiero ( <i>inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión</i> )					
Tengo derecho a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

B. Intereses económicos no personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
<p>Tengo responsabilidad directiva de un departamento u organización que recibe pago u otro beneficio de la industria de la salud que me favorece sin que yo lo reciba personalmente.</p> <p><i>Ejemplo, el departamento u organización recibe :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Financiación de formación por la industria de la salud.</i></li> <li>• <i>Cualquier pago o apoyo de la industria de la salud que beneficie a la organización:</i></li> <li>• <i>Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable.</i></li> <li>• <i>Patrocinio a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.</i></li> <li>• <i>La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría de miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.</i></li> <li>• <i>Contratos, donaciones o financiamientos para proyectos o actividades para el departamento u organización.</i></li> <li>• <i>Otros:</i></li> </ul>					
C. Intereses no económicos personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
<p>He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GAI, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica</p>					
<p>He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia*.</p>					
<p>Existe el riesgo de que mis opiniones acerca de las intervenciones en evaluación afecten mi reputación*.</p>					
<p>Otros:</p>					

D. Intereses económicos personales de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho)	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Mi familiar ha realizado un consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 12 meses a la firma de la declaración de intereses.					
Mi familiar tiene inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual él tiene control directo.					
Mi familiar tiene acciones u otros beneficios de la industria de la salud por ser propietario o tiene responsabilidad legal sobre bienes de terceros.					
Mi familiar ha tenido patrocinio de viajes dados por la industria de la salud más allá de los costos razonables de hospedaje, pasajes, comida para asistir a reuniones, conferencias etc. En los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de intereses.					
Mi familiar tiene activos o bienes dentro de la industria de la salud, sobre los cuales no tiene control financiero ( <i>inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión</i> ).					
Mi familiar tiene derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

NOMBRES

Y

APELLIDOS:

DOCUMENTO

DE

IDENTIDAD:

FIRMA:

FECHA:



## Anexo 2: Preguntas detalladas y priorización de desenlaces

### Preguntas detalladas

En la primera fase del desarrollo de la guía las preguntas priorizadas fueron redactadas en detalle usando la estructura PICO, denominada así por sus siglas en inglés *Population, Intervention, Comparison and Outcome*, las cuales se muestran a continuación.

#### Manejo quirúrgico

1. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más indicado para el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA 1 (conización, histerectomía, traquelectomía)?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA 1	Conización LLETZ	Márgenes positivos
	Conización con bisturí frío	Periodo libre de enfermedad
	Traquelectomía	Recaída local o loco-regional
	Histerectomía radical modificada	Recaída a distancia
	Histerectomía radical	Supervivencia
	Histerectomía abdominal total	Calidad de vida Eventos adversos

2. ¿Cuál debe ser el manejo quirúrgico más indicado para evaluar el compromiso linfático retroperitoneal en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA1 (no intervención, biopsia, linfadenectomía)?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA 1	No hacer muestreo linfático	Porcentaje de pacientes con ganglios positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Biopsia linfática pélvica	
	Linfadenectomía pélvica	
	Biopsia linfática pélvica más biopsia linfática para-aórtica	
	Linfadenectomía pélvica más biopsia linfática para-aórtica	
	Linfadenectomía pélvica más para-aórtica	

3. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más indicado para el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA 2 (conización, histerectomía, traquelectomía)?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA 2	Conización LLETZ	Márgenes positivos
	Conización con bisturí frío	Periodo libre de enfermedad
	Traquelectomía	Recaída local o loco-regional
	Histerectomía radical	Recaída a distancia
	Histerectomía radical modificada	Supervivencia
	Histerectomía abdominal total	Calidad de vida Eventos adversos

4. ¿Cuál debe ser el manejo quirúrgico más indicado para evaluar el compromiso linfático retroperitoneal en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IA2 (no intervención, linfadenectomía)?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IA 2	No hacer linfadenectomía	Porcentaje de pacientes con ganglios positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Linfadenectomía pélvica	
	Linfadenectomía pélvica más biopsia para-aórtica	
	Linfadenectomía pélvica más para-aórtica	

5 ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más indicado para el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB 1 (histerectomía radical, radical modificada o ampliada)?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IB 1	Histerectomía radical	Márgenes positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Histerectomía radical modificada	
	Histerectomía abdominal total	

6 ¿Cuál debe ser el manejo quirúrgico más indicado para evaluar el compromiso linfático retroperitoneal en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IB1 (linfadenectomía, biopsia)?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IB 1	Linfadenectomía pélvica	Porcentaje de pacientes con ganglios positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Linfadenectomía pélvica más biopsia para aórtica	
	Linfadenectomía pélvica más para-aórtica	

7 ¿Cuál es el tratamiento indicado en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IIA candidatas a cirugía?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IIA	Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica	Porcentaje de pacientes con ganglios positivo Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica más biopsia para-aórtica	
	Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica y para-aórtica	

### Punto de buena práctica clínica

8 ¿Cuáles son las indicaciones de cirugía en pacientes con carcinoma infiltrante de cuello uterino en estadio IIA?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino estadio IIA	Tamaño tumoral	Porcentaje de pacientes con ganglios positivo Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Compromiso vaginal	
	Embarazo	

### Conservación de la fertilidad

9 ¿Cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora de fertilidad en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino?

Población	Indicaciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino	Tipo histológico	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Embarazos exitosos Recién nacido viable Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Tamaño tumoral	
	Profundidad de la invasión estromal	
	Ausencia de compromiso ganglionar	
	Ausencia de compromiso parametrial	
	Invasión linfovascular	

10 ¿Cuál es la técnica y abordaje quirúrgicos indicados (conización, traquelectomía, linfadenectomía) para realizar cirugía conservadora de fertilidad en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino	Conización	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Embarazos exitosos Recién nacido viable Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Traquelectomía laparoscópica + linfadenectomía laparoscópica	
	Traquelectomía vaginal + linfadenectomía laparoscópica	
	Traquelectomía por vía abdominal (técnica abierta o mínimamente invasiva) más linfadenectomía	
	Abordaje mixto de la traquelectomía + linfadenectomía	

### Tratamiento no quirúrgico

11 En mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia pélvica, ¿cuál es la técnica de radioterapia externa más indicada (IMRT, 3DCRT, EBRT convencional)?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia pélvica	IMRT	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia
	3D CRT	

	EBRT convencional	Calidad de vida Eventos adversos
--	-------------------	-------------------------------------

12 En mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia de ganglios para-aórticos, ¿cuál es la técnica de radioterapia externa más indicada (IMRT, 3DCRT, EBRT convencional)?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino que requieren radioterapia en ganglios para – aórticos	IMRT	Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia
	3D CRT	
	EBRT convencional	Calidad de vida Eventos adversos

13 ¿Cuál es el mejor esquema de quimioterapia concomitante a radioterapia (cisplatino, gemcitabine, taxo-carboplatino) como tratamiento con intención curativa en el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino	Cisplatino	Gemcitabine	Márgenes positivos Periodo libre de enfermedad Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
		Taxol-carboplatino (para la subpoblación con adenocarcinoma)	

14 En mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino y falla renal, ¿cuál es el mejor esquema de quimioterapia concomitante a la radioterapia (carboplatino, 5-fluoracilo, gemcitabine) como tratamiento con intención curativa?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino con falla renal	No realizar quimioterapia	Carboplatino	Periodo libre de enfermedad Empeoramiento de la falla renal Recaída local o loco-regional Recaída a distancia Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
		5-Fluoracilo	
		Gemcitabine	

### Tratamiento neoadyuvante

15 ¿Se debe realizar tratamiento neoadyuvante a la cirugía para el manejo de las mujeres con carcinoma infiltrante no metastásico de cuello uterino?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Mujeres con carcinoma infiltrante de cuello uterino no metastásico (IB2, IIA, IIB)	No hacer tratamiento neoadyuvante	Hacer tratamiento neoadyuvante	Porcentaje de remisión Porcentaje de respuesta total y parcial Período libre de enfermedad Supervivencia Calidad de vida

			Eventos adversos
--	--	--	------------------

### Tratamiento de persistencia o recaída

16 ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico más indicado (histerectomía, metastasectomía, exenteración) en pacientes con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino para el manejo con intención curativa?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Mujeres con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino	Histerectomía simple	Periodo libre de enfermedad Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Histerectomía radical modificada	
	Histerectomía radical	
	Exenteración pélvica	
	Resección de metástasis	

17 En mujeres con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino, ¿cuál es el tratamiento no quirúrgico más adecuado (quimioterapia, radioterapia, ninguno) para el manejo sin intención curativa?

Población	Intervenciones	Comparadores	Desenlaces
Mujeres con persistencia o recaída de carcinoma infiltrante de cuello uterino	Quimioterapia	Mejor soporte paliativo sin manejo adicional	Periodo libre de enfermedad Supervivencia Calidad de vida Eventos adversos
	Radioterapia		
	Quimioterapia + Radioterapia		

## Priorización de desenlaces

Una vez redactadas las preguntas con la estructura PICO propuestas por el GDG y socializadas públicamente, los desenlaces de cada pregunta fueron sometidos a un proceso de priorización. Se envió una encuesta a cada integrante del grupo desarrollador con los desenlaces registrados en la estructura PICO para cada pregunta, solicitándole la calificación de cada uno de ellos usando una escala Likert de nueve unidades siendo 9 de la mayor importancia para la toma de decisiones y 1 de la menor importancia de acuerdo con la metodología GRADE. En la encuesta se solicitó además proponer desenlaces adicionales si se consideraba relevante.

Para conocer la perspectiva de los pacientes sobre el peso relativo de los desenlaces, se realizó un ejercicio con un grupo heterogéneo de mujeres (candidatas a tamización, pacientes tratadas por lesiones precancerosas, pacientes con cáncer de cuello uterino y sus acompañantes) donde se explicaron las preguntas y los desenlaces en un lenguaje fácil de comprender y se registraron sus preferencias respecto a la importancia de cada uno.

Se recolectó información de 15 pacientes y de 16 expertos clínicos. Los datos fueron tabulados y combinados aritméticamente usando medias. Los desenlaces con puntajes promedio entre 7 y 9 se consideraron críticos, aquellos entre 4 y 6 se consideraron importantes mas no críticos, y aquellos entre 1 y 3 se consideraron no críticos. Los resultados se muestran a continuación.

**TABLA A2.1 – Resultados priorización de desenlaces**

Pregunta	Desenlace	Clínicos	
		Media	Prioridad
Manejo quirúrgico	Porcentaje de pacientes con ganglios positivos	8.26	Crítico
	Márgenes positivos	8.43	Crítico
	Período libre de enfermedad	8.17	Crítico
	Recaída local o loco- regional	8.14	Crítico
	Recaída a distancia	8.30	Crítico
	Supervivencia	8.29	Crítico
	Calidad de vida	8.09	Crítico
Cirugía preservadora de fertilidad	Eventos adversos	7.44	Crítico
	Período libre de enfermedad	7.73	Crítico
	Recaída loco o loco- regional	7.89	Crítico
	Recaída a distancia	7.97	Crítico
	Embarazos exitosos	7.89	Crítico
	Recién nacido viable	8.07	Crítico
	Supervivencia	8.43	Crítico
	Calidad de vida	8.07	Crítico
Radioterapia	Eventos adversos	7.61	Crítico
	Período libre de enfermedad	7.63	Crítico
	Recaída local o loco- regional	7.48	Crítico
	Recaída a distancia	7.09	Crítico
	Supervivencia	8.10	Crítico
	Calidad de vida	7.40	Crítico
Quimioterapia	Eventos adversos	7.63	Crítico
	Márgenes positivos	7.13	Crítico
	Período libre de enfermedad	8.23	Crítico
	Recaída loco o loco- regional	8.18	Crítico
	Recaída a distancia	8.03	Crítico
	Supervivencia	8.70	Crítico
	Calidad de vida	8.27	Crítico
Eventos adversos	7.55	Crítico	

Pregunta	Desenlace	Clínicos	
		Media	Prioridad
Quimioterapia en falla renal	Empeoramiento de la falla renal	8.43	Crítico
	Período libre de enfermedad	7.91	Crítico
	Recaída loco o loco- regional	7.84	Crítico
	Recaída a distancia	7.90	Crítico
	Supervivencia	8.63	Crítico
	Calidad de vida	8.33	Crítico
	Eventos adversos	7.94	Crítico
Manejo quirúrgico persistencia o recaída	Período libre de enfermedad	8.63	Crítico
	Supervivencia	8.07	Crítico
	Calidad de vida	7.73	Crítico
	Eventos adversos	7.00	Crítico
Manejo no quirúrgico de persistencia o recaída	Período libre de enfermedad	7.57	Crítico
	Supervivencia	8.10	Crítico
	Calidad de vida	8.60	Crítico
	Eventos adversos	8.07	Crítico
Tratamiento neo-adyuvante	Porcentaje de remisión	8.00	Crítico
	Porcentaje de respuesta total y parcial	8.18	Crítico
	Período libre de enfermedad	8.07	Crítico
	Supervivencia	8.57	Crítico
	Calidad de vida	8.40	Crítico
	Eventos adversos	7.92	Crítico



## **Anexo 3: Búsqueda, selección y evaluación de guías existentes**

### **Búsqueda**

En orden de responder la mayor cantidad de preguntas de la guía usando guías existentes de gran calidad se realizó una búsqueda sistemática de guías existentes que permitieran el uso más eficiente de la evidencia consignada en las mismas.

### **Fuentes de información**

Las guías existentes se buscaron en tres fuentes: bases de datos, páginas web de grupos desarrolladores y referenciación de expertos.

Las bases de datos consultadas fueron:

- Guidelines International Network (GIN)
- TRIP database
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- MEDLINE (vía PubMed)
- EMBASE (vía Embase.com)
- LILACS (vía BVS)

Se buscó en forma manual en páginas web de los siguientes grupos reconocidos por producir guías de práctica clínica a nivel internacional y en otros sitios de interés en Iberoamérica:

- NZGG (New Zeland Guidelines Group)
- NICE (National Institute for Clinical Excellence)
- SIGN (Scottish Intercollegiate Network)
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network)
- Guía Salud (España)
- Ministerio de Salud de Chile
- CENETEC (México)
- Organización Mundial de la Salud
- Instituto Nacional de Cancerología (Colombia)

Adicionalmente, los expertos clínicos refirieron guías adicionales que hayan quedado por fuera de la búsqueda electrónica y manual.

### **Estrategias de búsqueda**

Las estrategias de búsquedas usadas se muestran en la Tabla A3.1. El objetivo de cada búsqueda fue retribuir las guías existentes para la enfermedad, sin especificar áreas como tamización, diagnóstico o tratamiento.

**TABLA A3.1 – Estrategias de búsqueda para guías existentes**

Fuente	Fecha	Resultados	Estrategia	Límites
GIN	14/04/2014	1	(cervi*) AND (cancer OR neoplas* OR tumor*)	Idioma: español e inglés Año: ≥ 2012 Tipo de publicación: guías MeSH: Ninguno
GIN	14/04/2014	63	[Ninguna]	Idioma: español e inglés Año: ≥ 2012 Tipo de publicación: guías MeSH: Uterine Neoplasms (C04.588.945.418.948)
TRIP	21/04/2014	35	(title:cervi*) AND (title:cancer OR neoplas* OR tumor*) from:2001	Guías
NGC	14/04/2014	15	Guidelines by Topic: Uterine Cervical Neoplasms	Año: ≥ 2012
EMBASE + MEDLINE	27/10/2014	237	("uterine cervix cancer"/exp OR (cervi* NEAR/3 (cancer* OR neoplasm* OR malignan* OR tumo* OR carcinom* OR adenocarcinom*)):ti,de,ab) NOT (((oral OR "head and neck" OR thyroid OR lung OR prostate OR breast OR colorectal OR gastric OR anal) NEAR/3 (cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,de) AND ("practice guideline"/exp/mj OR (guideline* OR guidance OR consensus):ti)	Idioma: español e inglés Año: ≥ 2010
LILACS	23/04/2014	5	cervi* cancer OR cervi* neoplasm* OR cervi* tumor* OR cervicouterino	Tipo de estudio: guía de práctica clínica Idioma: español

## Selección

Las referencias resultantes de la búsqueda en sitios de grupos desarrolladores, bases de datos y consulta a expertos, fueron depuradas para eliminar duplicados y posteriormente seleccionadas por dos revisores independientes, con base en título y resumen, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Guía de práctica clínica
- Publicada en idioma Inglés o Español
- Tema: Cáncer de cuello uterino (diagnóstico, tratamiento, seguimiento)
- Fecha de publicación posterior a 2012

Se recuperaron en texto completo las referencias que cumplieron estos criterios y aquellas que no mostraron información suficiente en título y resumen para poder ser descartadas. Los textos completos recuperados fueron valorados por dos revisores independientes, y seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios de exclusión:

- Referencia duplicada
- Versión antigua de una guía de práctica clínica ya incluida
- No es una guía de práctica clínica basada en la evidencia
- No contiene recomendaciones
- No reporta la estrategia de la búsqueda de literatura
- No contiene tablas de evidencia
- No está elaborada con la metodología GRADE

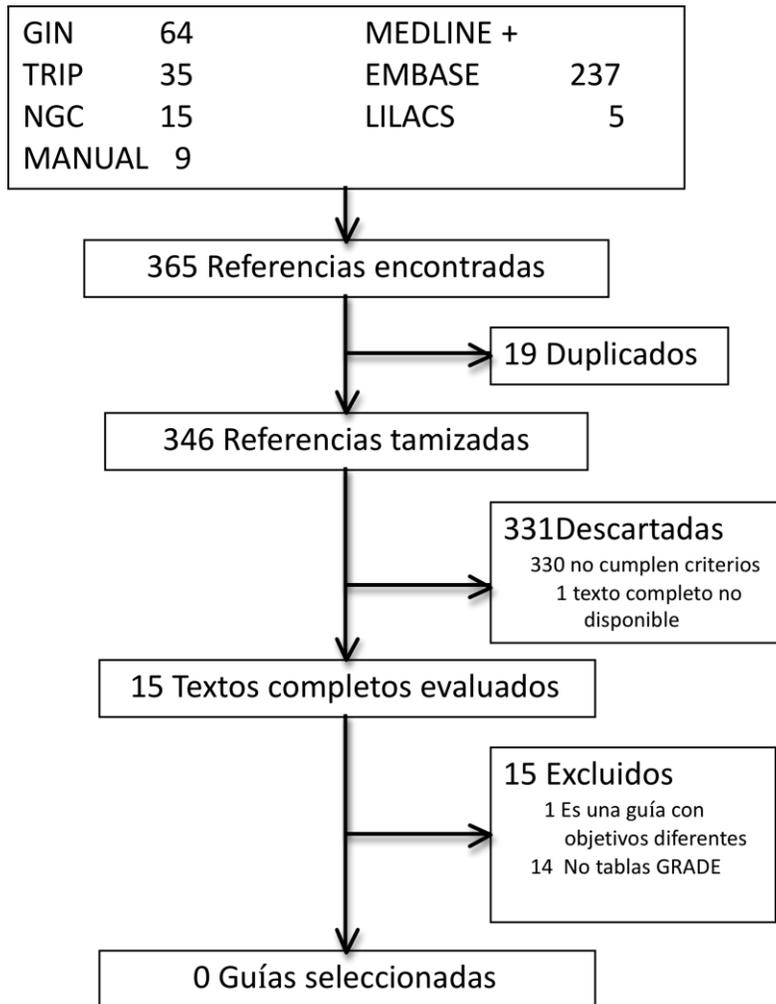
Tanto en la revisión por títulos y resúmenes, como para la revisión de textos completos, se resolvieron los desacuerdos mediante evaluación por un tercer evaluador.

De las 365 referencias obtenidas (356 por bases de datos y 9 adicionales por búsqueda manual), se removieron duplicados y posteriormente se revisaron los títulos y resúmenes de 346 documentos, descartando 330 referencias por no cumplir criterios de inclusión y 1 referencia por no estar disponibles para recuperación. Se revisaron 15 documentos en texto completo, de los cuales 15 fueron descartados por cumplir alguno de los criterios de exclusión. Al finalizar el proceso ninguna de las guías de práctica clínica sobre tratamiento de cuello uterino invasivo fue seleccionada para su asimilación. El proceso se detalla en la Figura A3.1.

### **Evaluación de la calidad**

Ninguna guía fue evaluada con la herramienta AGREE.

**FIGURA A3.1 – Flujograma de selección de guías existentes**



## Anexo 4: Construcción del conjunto de evidencia

### Estrategias de búsqueda

A continuación se muestran las estrategias usadas para cada pregunta o bloque de preguntas, con la sintaxis de cada base de datos utilizada.

### Manejo quirúrgico: histerectomía

#### REVISIONES SISTEMÁTICAS

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	31/07/2014
<b>Filtro</b>	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
3	#1 OR #2
4	'uterine cervix conization'/de
5	coni?ation:ti,de,ab
6	("cone biopsy" or "cone-shaped" or "top hat"):ti,de,ab
7	"Cold Knife":ti,de,ab
8	LEEP:ti,de,ab
9	("Loop electro-excisional procedure" or "loop electrosurgical excision procedure"):ti,de,ab
10	LLETZ:ti,de,ab
11	("loop excision" NEAR/5 cervi*):ti,de,ab
12	"ablation therapy"/de
13	(ablat* NEAR/5 (therap* OR surger*)):ti,de,ab
14	'hysterectomy'/exp
15	Hysterecto*:ti,de,ab
16	((uterus or uteri) NEXT/1 (excision or resection or removal or surgery)):ti,de,ab
17	Trachelectom*:ti,de,ab
18	"Fertility Sparing Surgery":ti,de,ab
19	"fertility preservation"/exp and surgery:lnk
20	(Fertility NEAR/2 (sparing or conservation or preservation) AND (surgery OR surgical)):ti,de,ab
21	trachelectom*:ti,de,ab
22	'uterine cervix cancer'/exp/mj/dm_su
23	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
24	(stage* NEAR/3 (early OR I OR IA OR IA? OR IB OR IB? OR II? OR II?? OR III OR III?)):ti,ab
25	((locali?ed OR nonmetasta?ic OR non-metastasic OR non-metastatic OR loco-regional OR locally-advanced) NEAR/5 cancer):ti,ab
26	"early cervical cancer":ti,ab
27	#24 OR #25 OR #26
28	#3 AND #23 AND #27

<b>Buscador</b>	Cochrane Library
<b>Bases</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>Fecha</b>	31/07/2014
<b>Filtro</b>	Ninguno
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	#1 OR #2
4	[mh ^conization]
5	coni?ation:ti,kw,ab
6	("cone biopsy" or "cone-shaped" or "top hat"):ti,kw,ab
7	"Cold Knife":ti,kw,ab
8	LEEP:ti,kw,ab
9	("Loop electro-excisional procedure" or "loop electrosurgical excision procedure"):ti,kw,ab
10	LLETZ:ti,kw,ab
11	("loop excision" NEAR/5 cervi*):ti,kw,ab
12	[mh ^"Ablation Techniques"]
13	(ablat* NEAR/5 (therap* OR surger*)):ti,kw,ab
14	[mh Hysterectomy]
15	Hysterecto*:ti,kw,ab
16	((uterus or uteri) NEXT (excision or resection or removal or surgery)):ti,kw,ab
17	Trachelectom*:ti,kw,ab
18	"Fertility Sparing Surgery":ti,kw,ab
19	[mh "fertility preservation"] and [mh /SU]
20	(Fertility NEAR/2 (sparing or conservation or preservation) AND (surgery OR surgical)):ti,kw,ab
21	trachelectom*:ti,kw,ab
22	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"[mj]/SU]
23	{OR #4-#22}
24	(stage* NEAR/3 (early OR I OR IA OR IA? OR IB OR IB? OR II? OR II?? OR III OR III?)):ti,ab
25	((locali?ed OR nonmetasta?ic OR non-metastasic OR non-metastatic OR loco-regional OR locally-advanced) NEAR/5 cancer):ti,ab
26	"early cervical cancer":ti,ab
27	#24 OR #25 OR #26
28	#3 AND #23 AND #27

## ENSAYOS CLÍNICOS

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	9/9/2014
<b>Filtro</b>	Filtro de ensayos clínicos de SIGN
<b>Sintaxis</b>	Igual a la de revisiones sistemáticas

<b>Buscador</b>	Cochrane Library
<b>Bases</b>	CENTRAL
<b>Fecha</b>	9/9/2014
<b>Filtro</b>	Ninguno
<b>Sintaxis</b>	Igual a la de revisiones sistemáticas

## Manejo quirúrgico: linfadenectomía

### REVISIONES SISTEMÁTICAS

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	08/09/2014
<b>Filtro</b>	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
3	#1 OR #2
4	lymphadenectom*:ti,de,ab
5	"lymph node"/exp/dm_su
6	"lymph node"/exp AND surgery:lnk
7	"lymph node biopsy"/exp
8	"pelvis lymphadenectomy"/exp
9	"lymph node dissection"/exp
10	((excis* or dissect* or biops* or resect* or surgery or assessment or evaluation or removal or clearance) NEAR/3 (node* or lymph* or sentinel)):ti,ab,de
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#3 AND #11

<b>Buscador</b>	Cochrane Library
<b>Bases</b>	CENTRAL
<b>Fecha</b>	9/9/2014
<b>Filtro</b>	Ninguno
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	#1 OR #2
4	lymphadenectom*:ti,kw,ab
5	[mh "Lymph Nodes"/SU]
6	[mh "Lymph Nodes"] AND [mh /SU]
7	[mh "Sentinel Lymph Node Biopsy"]
8	[mh "Lymph Node Excision"]
9	((excis* or dissect* or biops* or resect* or surgery or assessment or evaluation or removal or clearance) NEAR/3 (node* or lymph* or sentinel)):ti,ab,kw
10	{OR #4-#9}
11	#3 AND #10

### ESTUDIOS PRIMARIOS

Fue necesario buscar evidencia para linfadenectomía para-aórtica.

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	08/10/2014
<b>Filtro</b>	Filtros de revisiones sistemáticas y de estudios observacionales de SIGN (combinados con OR)
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab

3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) NEAR/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,ab,de
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	lymphadenectom*:ti,de,ab
6	"lymph node"/exp/dm_su
7	"lymph node"/exp/mj AND surgery:lnk
8	"lymph node biopsy"/exp
9	"pelvis lymphadenectomy"/exp
10	"lymph node dissection"/exp
11	((excis* or dissect* or biops* or resect* or surgery or assessment or evaluation or removal or clearance) NEAR/3 (node* or lymph* or sentinel)):ti,ab,de
12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	"para aortic":ab,ti OR paraaortic:ab,ti OR aortic:ab,ti
14	#4 AND #12 AND #13

### Manejo quirúrgico: conservación de la fertilidad

#### REVISIONES SISTEMÁTICAS

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	03/10/2014
<b>Filtro</b>	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
3	#1 OR #2
4	("fertility preservation"/exp OR "infertility"/exp OR "fertility"/exp) AND surgery:lnk
5	(fertility NEAR/3 (sparing or conservation or preservation or surgery)):ti,de,ab
6	trachelectom*:ti,de,ab
7	"uterine cervix conization"/de
8	coni*ation:ti,de,ab
9	("cone biopsy" or "cone-shaped" or "top hat"):ti,de,ab
10	(#6 OR #7 OR #8 OR #9) AND (fertil*:ti,ab,de OR "fertility"/exp)
11	#4 OR #5 OR #10
12	#3 AND #11

<b>Buscador</b>	Cochrane Library
<b>Bases</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>Fecha</b>	03/10/2014
<b>Filtro</b>	Ninguno
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	#1 OR #2
4	([mh "fertility preservation"] OR [mh infertility] OR [mh fertility]) AND [mh /SU]
5	(fertility NEAR/3 (sparing or conservation or preservation or surgery)):ti,kw,ab
6	trachelectom*:ti,kw,ab
7	[mh ^conization]
8	coni?ation:ti,kw,ab
9	("cone biopsy" or "cone-shaped" or "top hat"):ti,kw,ab
10	{OR #6-#9} AND (fertil*:ti,ab,kw OR [mh fertility])
11	#4 OR #5 OR #10
12	#3 AND #11

## Quimioterapia

### REVISIONES SISTEMÁTICAS

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	06/10/2014
<b>Filtro</b>	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
3	#1 OR #2
4	"gemcitabine"/de
5	gemcitabine:ti,tn
6	(gemcite OR gemzar):ti,tn,ab
7	"carboplatin"/de
8	carboplatin:ti,tn
9	(Neoplatin OR Carboplat OR Carbotec OR Erbakar OR Eracar OR Paraplatine OR "Paraplatin RTU" OR Carboplatino OR Oncocarbin OR Carplan OR Paraplatin OR Blastocarb OR "Carbosis Lundbeck" OR Boplatex OR Paraplatin-AQ OR Kemocarb OR Ifacap OR Carbosis):ti,ab,tn
10	((tax* OR paclitaxel) NEAR/3 carboplatin):ti,ab
11	"fluorouracil"/de
12	(fluorouracil OR 5-fluorouracil OR 5-FU):ti,tn
13	(Utoral OR Fluoxan OR Fluracedyl OR Flurox OR Ifacil OR Actino-Hermal OR Oncofu OR Uflahex OR Carac OR Efudex OR Fluoroplex OR Fivoflu OR Efurix OR Aducril OR Efudix):ti,ab,tn
14	"cisplatin"/de
15	cisplatin:ti,tn
16	(Neoplatin OR Platinol-AQ OR Noveldexis OR Cytoplatin OR Cisplatino OR Sicatem OR Platinex OR Docistin OR Abiplatin OR Platinoxan OR Cisplatyl OR Niyaplat OR Elvecis OR Platistil OR Citoplatino OR Blastolem OR Platamine OR Platistin OR Cisplatin-Ebewe OR Platiblastin OR Briplatin OR "Platamine RTU" OR Tecnoplatin OR Platidiam OR Platinil OR Platosin OR Cytosplat OR Kemoplat OR Lederplatin OR Cisplatinum OR Platinol):ti,ab,tn
17	((tax* OR paclitaxel) NEAR/3 cisplatin):ti,ab
18	"ifosfamide"/de
19	ifosfamide:ti,tn
20	(Ifex OR Ipamide OR Ifo-cell OR Holoxan OR Mitoxana OR Ifos OR Iphox OR Cuantil OR Ifoxan OR Tronoxal OR Ifolem OR "Ifex/Mesnex" OR Farmamide OR Ifomide):ti,ab,tn
21	"bevacizumab"/de
22	bevacizumab:ti,tn
23	avastin:ti,ab,tn
24	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
25	#3 AND #24

<b>Buscador</b>	Cochrane Library
<b>Bases</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>Fecha</b>	06/10/2014
<b>Filtro</b>	Ninguno
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	#1 OR #2

4	[mh gemcitabine]
5	gemcitabine:ti,kw
6	(gemcite OR gemzar):ti,kw,ab
7	[mh carboplatin]
8	carboplatin:ti,kw
9	(Neoplatin OR Carboplat OR Carbotec OR Erbakar OR Ercar OR Paraplatine OR "Paraplatin RTU" OR Carboplatino OR Oncocarbin OR Carplan OR Paraplatin OR Blastocarb OR "Carbosin Lundbeck" OR Boplatex OR Paraplatin-AQ OR Kemocarb OR Ifacap OR Carbosin):ti,ab,kw
10	((tax* OR paclitaxel) NEAR/3 carboplatin):ti,ab
11	[mh fluorouracil]
12	(fluorouracil OR 5-fluorouracil OR 5-FU):ti,kw
13	(Utoral OR Fluoxan OR Fluracedyl OR Flurox OR Ifacil OR Actino-Hermal OR Oncofu OR Uflahex OR Carac OR Efudex OR Fluoroplex OR Fivoflu OR Efurix OR Adrucil OR Efudix):ti,ab,kw
14	[mh cisplatin]
15	cisplatin:ti,kw
16	(Neoplatin OR Platinol-AQ OR Noveldexis OR Cytoplatin OR Cisplatino OR Sicatem OR Platinex OR Docistin OR Abiplatin OR Platinoxan OR Cisplatyl OR Niyaplat OR Elvecis OR Platistil OR Citoplatino OR Blastolem OR Platamine OR Platistin OR Cisplatin-Ebewe OR Platiblastin OR Briplatin OR "Platamine RTU" OR Tecnoplatin OR Platidiam OR Platinil OR Platosin OR Cytosplat OR Kemoplat OR Lederplatin OR Cisplatinum OR Platinol):ti,ab,kw
17	((tax* OR paclitaxel) NEAR/3 cisplatin):ti,ab
18	[mh ifosfamida]
19	ifosfamida:ti,kw
20	(Ifex OR Ipamide OR Ifo-cell OR Holoxan OR Mitoxana OR Ifos OR Iphox OR Cuantil OR Ifoxan OR Tronoxal OR Ifolem OR "Ifex/Mesnex" OR Farmamide OR Ifomide):ti,ab,kw
21	[mh bevacizumab]
22	bevacizumab:ti,kw
23	avastin:ti,ab,kw
24	{OR #4-#23}
25	#3 AND #24

## ESTUDIOS PRIMARIOS

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	04/11/2014
<b>Filtro</b>	Sin filtro
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	"kidney failure"/exp OR "kidney function"/exp
2	((kidney OR renal) NEAR/3 (insufficiency OR failure OR function OR dysfunction OR disease OR protect OR injury)):de,ab,ti
3	"obstructive uropathy"/de
4	(obstruct* NEAR/5 nephropath*):de,ab,ti
5	(uremia or azotaemia or azotemia or hyperazotemia or hyperuremia or uraemia or uremic or glomerular):ti,ab
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	"uterine cervix cancer"/exp
8	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
9	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) NEAR/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,ab,de
10	(#7 OR #8) NOT #9
11	"gemcitabine"/de
12	gemcitabine:ti,tn
13	(gemcite OR gemzar):ti,tn,ab
14	"carboplatin"/de

15	carboplatin:ti,tn
16	(Neoplatin OR Carboplat OR Carbotec OR Erbakar OR Ercar OR Paraplatine OR "Paraplatin RTU" OR Carboplatino OR Oncocarbim OR Carplan OR Paraplatin OR Blastocarb OR "Carbosin Lundbeck" OR Boplatex OR Paraplatin-AQ OR Kemocarb OR Ifacap OR Carbosin):ti,ab,tn
17	"fluorouracil"/de
18	(fluorouracil OR 5-fluorouracil OR 5-FU):ti,tn
19	(Utoral OR Fluoxan OR Fluracedyl OR Flurox OR Ifacil OR Actino-Hermal OR Oncofu OR Uflahex OR Carac OR Efudex OR Fluoroplex OR Fivoflu OR Efurix OR Aducril OR Efudix):ti,ab,tn
20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#6 AND #10 AND #20

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	CENTRAL
<b>Fecha</b>	04/11/2014
<b>Filtro</b>	NA
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,ke,ab
3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) NEAR/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,ab,kw
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	[mh gemcitabine]
6	gemcitabine:ti,kw
7	(gemcite OR gemzar):ti,kw,ab
8	[mh carboplatin]
9	carboplatin:ti,kw
10	(Neoplatin OR Carboplat OR Carbotec OR Erbakar OR Ercar OR Paraplatine OR "Paraplatin RTU" OR Carboplatino OR Oncocarbim OR Carplan OR Paraplatin OR Blastocarb OR "Carbosin Lundbeck" OR Boplatex OR Paraplatin-AQ OR Kemocarb OR Ifacap OR Carbosin):ti,ab,kw
11	((tax* OR paclitaxel) NEAR/3 carboplatin):ti,ab
12	[mh fluorouracil]
13	(fluorouracil OR 5-fluorouracil OR 5-FU):ti,kw
14	(Utoral OR Fluoxan OR Fluracedyl OR Flurox OR Ifacil OR Actino-Hermal OR Oncofu OR Uflahex OR Carac OR Efudex OR Fluoroplex OR Fivoflu OR Efurix OR Aducril OR Efudix):ti,ab,kw
15	{OR #5-#14}
16	[mh "Renal Insufficiency"] OR [mh "Kidney Function Tests"] OR [mh uremia] OR [mh anuria]
17	((kidney OR renal) NEAR/3 (insufficiency OR failure OR function OR dysfunction OR disease OR protect OR injury)):kw,ab,ti
18	[mh ^"Ureteral Obstruction"]
19	(obstruct* NEAR/5 nephropath*):kw,ab,ti
20	(uremia or azotaemia or azotemia or hyperazotemia or hyperuremia or uraemia or uremic or glomerular):ti,ab
21	{OR #16-#20}
22	#4 AND #15 AND #21

## Radioterapia

### REVISIONES SISTEMÁTICAS

<b>Buscad or</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	15/10/2014
<b>Filtro</b>	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric OR anal) NEAR/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,de
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	("intensity modulated" NEAR/3 ("radiation therapy" OR radiotherapy)):de,ab,ti OR IMRT:de,ab,ti
6	((3D OR conformal OR "computer assisted") NEAR/3 ("radiation therapy" OR radiotherapy)):de,ab,ti OR "3D CRT":de,ab,ti OR 3DCRT:de,ab,ti OR CRT:de,ab,ti
7	"intensity modulated radiation therapy"/exp
8	"computer assisted radiotherapy"/exp
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#4 AND #9

<b>Buscad or</b>	Cochrane Library
<b>Bases</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>Fecha</b>	15/10/2014
<b>Filtro</b>	Ninguno
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) NEAR/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,kw
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	("intensity modulated" NEAR/3 ("radiation therapy" OR radiotherapy)):kw,ab,ti OR IMRT:kw,ab,ti
6	((3D OR conformal OR "computer assisted") NEAR/3 ("radiation therapy" OR radiotherapy)):kw,ab,ti OR "3D CRT":kw,ab,ti OR 3DCRT:kw,ab,ti OR CRT:kw,ab,ti
7	[mh "Radiotherapy, Computer-Assisted"]
8	{OR #5-#7}
9	#4 AND #8

### ENSAYOS CLÍNICOS

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	22/10/2014
<b>Filtro</b>	Filtro de ensayos clínicos de SIGN
<b>Sintaxis</b>	Igual que para revisiones sistemáticas

<b>Buscador</b>	Cochrane Library
<b>Bases</b>	CENTRAL
<b>Fecha</b>	22/10/2014
<b>Filtro</b>	Ninguno
<b>Sintaxis</b>	Igual que para revisiones sistemáticas

## Tratamiento Neoadyuvante

### REVISIONES SISTEMÁTICAS

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	07/11/2014
<b>Filtro</b>	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) NEAR/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,ab,de
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	("adjuvant chemotherapy"/exp OR "cancer adjuvant therapy"/exp OR "adjuvant therapy"/exp) AND neoa*
6	((preoperative or presurgical or perioperative) near/5 (therap* or chemotherap* or radiotherap* or radiation)):ti,ab,de
7	(primary NEXT/2 (therap* OR chemotherap* OR radiotherap* OR radiation)):de,ab,ti
8	neoad*:de,ab,ti
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#4 AND #9

<b>Buscador</b>	Cochrane Library
<b>Bases</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>Fecha</b>	07/11/2014
<b>Filtro</b>	Ninguno
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) NEAR/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,ab,kw
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	[mh "Neoadjuvant Therapy"]
6	([mh "Chemotherapy, Adjuvant"] or [mh "Chemoradiotherapy, Adjuvant"] or [mh "Radiotherapy, Adjuvant"]) and neoa*
7	((preoperative or presurgical or perioperative) near/5 (therap* or chemotherap* or radiotherap* or radiation)):ti,ab,kw
8	(primary NEXT (therap* OR chemotherap* OR radiotherap* OR radiation)):kw,ab,ti
9	neoad*:kw,ab,ti
10	{OR #5-#9}
11	#4 AND #10

## Persistencia o recaída

### REVISIONES SISTEMÁTICAS

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	10/10/2014
<b>Filtro</b>	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab
3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) NEAR/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,ab,de
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	((cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm OR disease) NEAR/8 (relap* OR recurren* OR presist*)):ti,ab,de
6	"cancer recurrence"/de
7	"tumor recurrence"/de
8	"relapse"/de
9	"recurrent disease"/de
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#4 AND #10

<b>Buscador</b>	Cochrane Library
<b>Bases</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews
<b>Fecha</b>	10/10/2014
<b>Filtro</b>	Ninguno
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,kw,ab
3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) NEAR/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,ab,kw
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	((cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm OR disease) NEAR/8 (relap* OR recurren* OR presist*)):ti,ab,kw
6	[mh "Neoplasm, Residual"]
7	[mh "Neoplasm Recurrence, Local"]
8	[mh Recurrence]
9	[mh ^"Disease Progression"]
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#4 AND #10

### ESTUDIOS PRIMARIOS

Se requirió búsqueda de estudios primarios para manejo quirúrgico en persistencia o recaída.

<b>Buscador</b>	Embase.com
<b>Bases</b>	EMBASE y MEDLINE
<b>Fecha</b>	17/11/2014
<b>Filtro</b>	Filtro de revisiones sistemáticas de SIGN
<b>Paso</b>	<b>Sintaxis</b>
1	"uterine cervix cancer"/exp
2	(cervi* NEAR/3 (cancer* or neoplasm* or malignan* or tumor* or carcinom* or adenocarcinom*)):ti,de,ab

3	((oral or "head and neck" or thyroid or lung or prostate or breast or colorectal or gastric) NEAR/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ti,ab,de
4	(#1 OR #2) NOT #3
5	((cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm OR disease) NEAR/8 (relap* OR recurren* OR persist*)):ti,ab,de
6	"cancer recurrence"/de
7	"tumor recurrence"/de
8	"relapse"/de
9	"recurrent disease"/de
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#4 AND #10
12	hysterectomy:de,ab,ti OR 'hysterectomy'/exp
13	'pelvis exenteration'/de OR exenteration:de,ab,ti
14	'metastasis resection'/de OR metastasectomy:de,ab,ti OR (metastasis NEAR/3 resect*):ab,ti
15	#12 OR #13 OR #14
16	#11 AND #15

### Crterios de seleccin

Los criterios de seleccin para cada una de las preguntas se basaron en la estructura PICO correspondiente (Ver Anexo 2).

### Manejo quirrgico

Crterios de poblacin	Crterios de intervenciones	Crterios de desenlace	Crterios de diseo
Pacientes con cncer de cuello uterino invasivo (cualquier estadio)	Estudios que comparen tipos de histerectomía	Ninguno	En orden de prioridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Estudios de cohorte</li> <li>• Otros estudios observacionales</li> </ul>
Pacientes con cncer de cuello uterino invasivo (cualquier estadio)	Estudios que comparen hacer o no linfadenectomía o biopsia linfática	Ninguno	En orden de prioridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Estudios de cohorte</li> <li>• Otros estudios observacionales</li> </ul>

### Conservacin de la fertilidad

Crterios de poblacin	Crterios de intervenciones	Crterios de desenlace	Crterios de diseo
Pacientes con cncer de cuello uterino invasivo (cualquier estadio)	Estudios que comparen hacer cirugía conservadora de la fertilidad (cualquier procedimiento) contra histerectomía	Ninguno	En orden de prioridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Estudios de cohorte</li> <li>• Otros estudios observacionales</li> </ul>

### Quimioterapia

Criterios de población	Criterios de intervenciones	Criterios de desenlace	Criterios de diseño
Pacientes con cáncer de cuello uterino invasivo (cualquier estadio)	Estudios que evalúen la efectividad de cualquiera de los esquemas de quimioterapia de la pregunta	Ninguno	En orden de prioridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Estudios de cohorte</li> <li>• Otros estudios observacionales</li> </ul>
Pacientes con cáncer de cuello uterino invasivo (cualquier estadio) y con falla renal	Estudios que evalúen la efectividad de cualquiera de los esquemas de quimioterapia de la pregunta	Ninguno	En orden de prioridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>- Ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>- Estudios de cohorte</li> <li>- Otros estudios observacionales</li> </ul>

### Radioterapia

Criterios de población	Criterios de intervenciones	Criterios de desenlace	Criterios de diseño
Pacientes con cáncer de cuello uterino invasivo (cualquier estadio)	Estudios que comparen la radioterapia convencional contra los nuevos procedimientos (IMRT y conformacional)	Ninguno	En orden de prioridad: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>2. Ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>3. Estudios de cohorte</li> <li>4. Otros estudios observacionales</li> </ol>

### Terapia neoadyuvante

Criterios de población	Criterios de intervenciones	Criterios de desenlace	Criterios de diseño
Pacientes con cáncer de cuello uterino invasivo (cualquier estadio)	Estudios que evalúen la efectividad de la terapia neoadyuvante (cualquier esquema)	Ninguno	En orden de prioridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>• Estudios de cohorte</li> <li>• Otros estudios observacionales</li> </ul>

### Persistencia o recaída

Criterios de población	Criterios de intervenciones	Criterios de desenlace	Criterios de diseño
Pacientes con cáncer de cuello uterino persistente o en recaída	Cualquier tratamiento (quirúrgico o no quirúrgico) de la persistencia o recaída	Ninguno	En orden de prioridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>▪ Ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>▪ Estudios de cohorte</li> </ul>

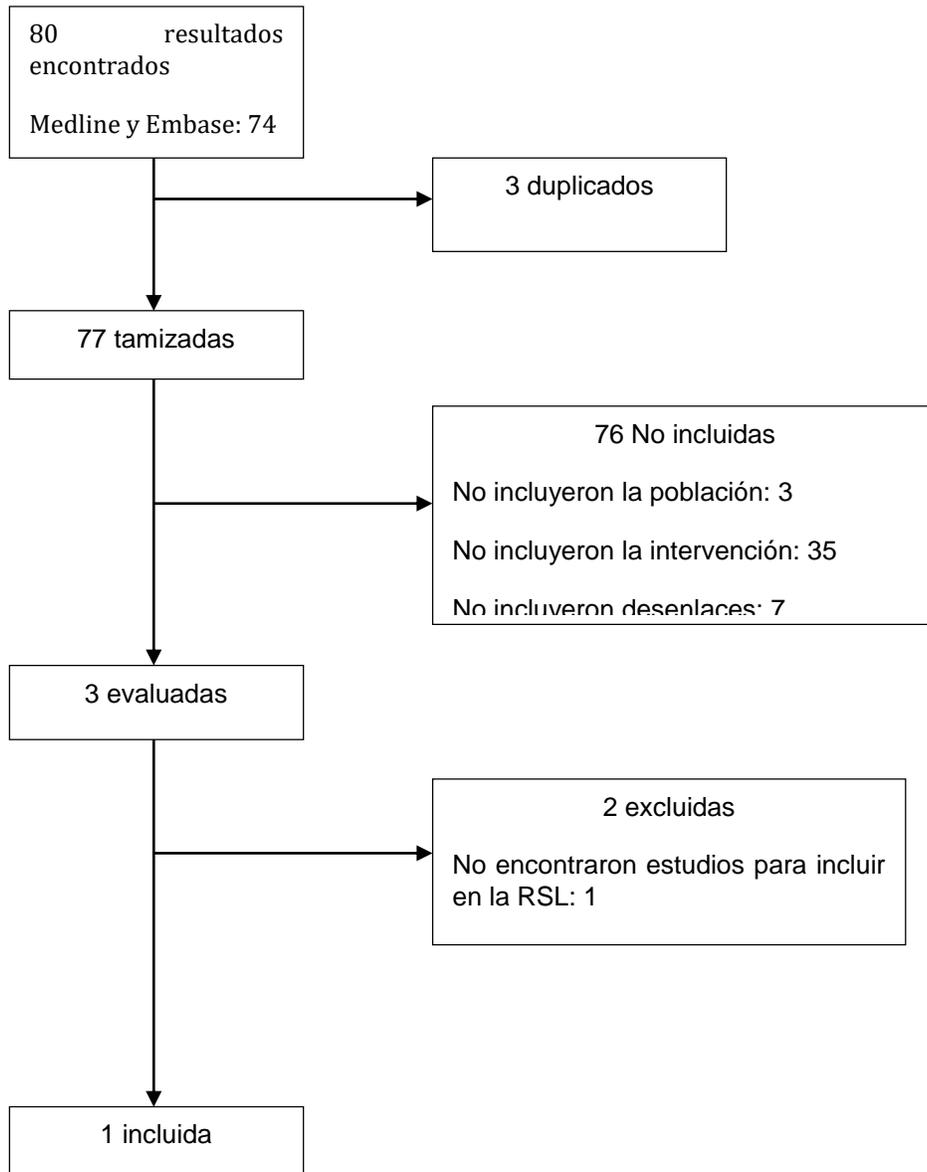
			▪ Otros estudios observacionales
--	--	--	----------------------------------



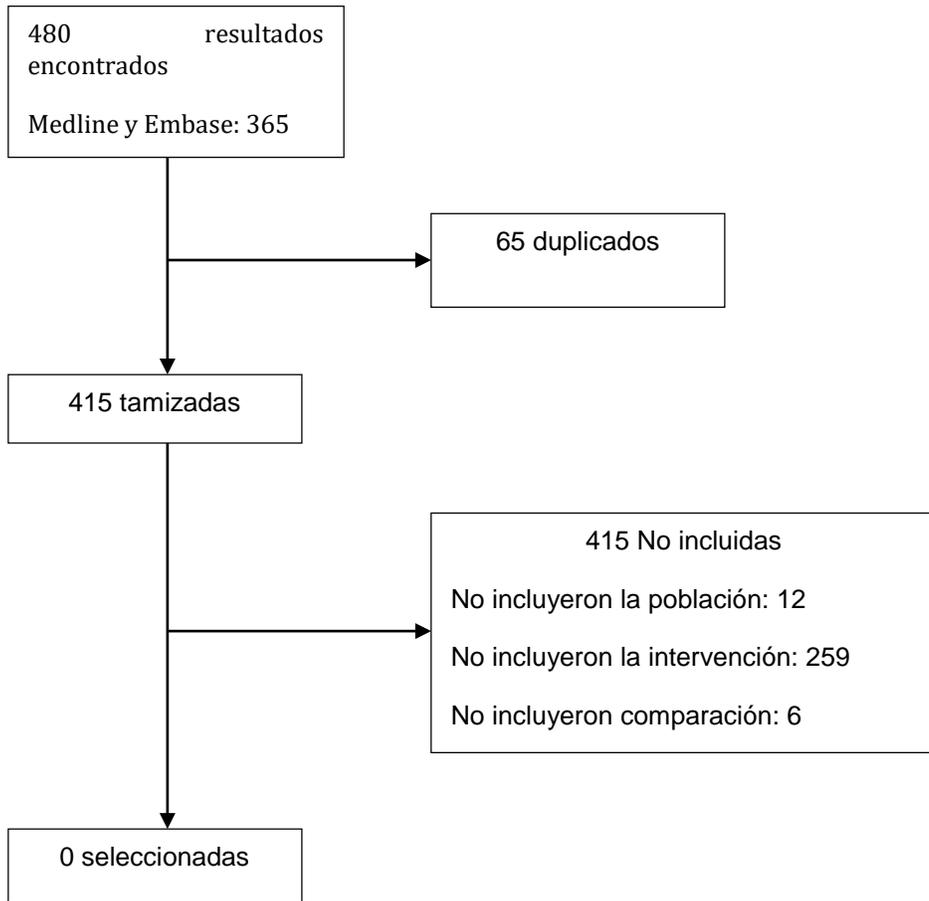
## Anexo 5 Flujogramas de selección de artículos

### Manejo quirúrgico del carcinoma infiltrante

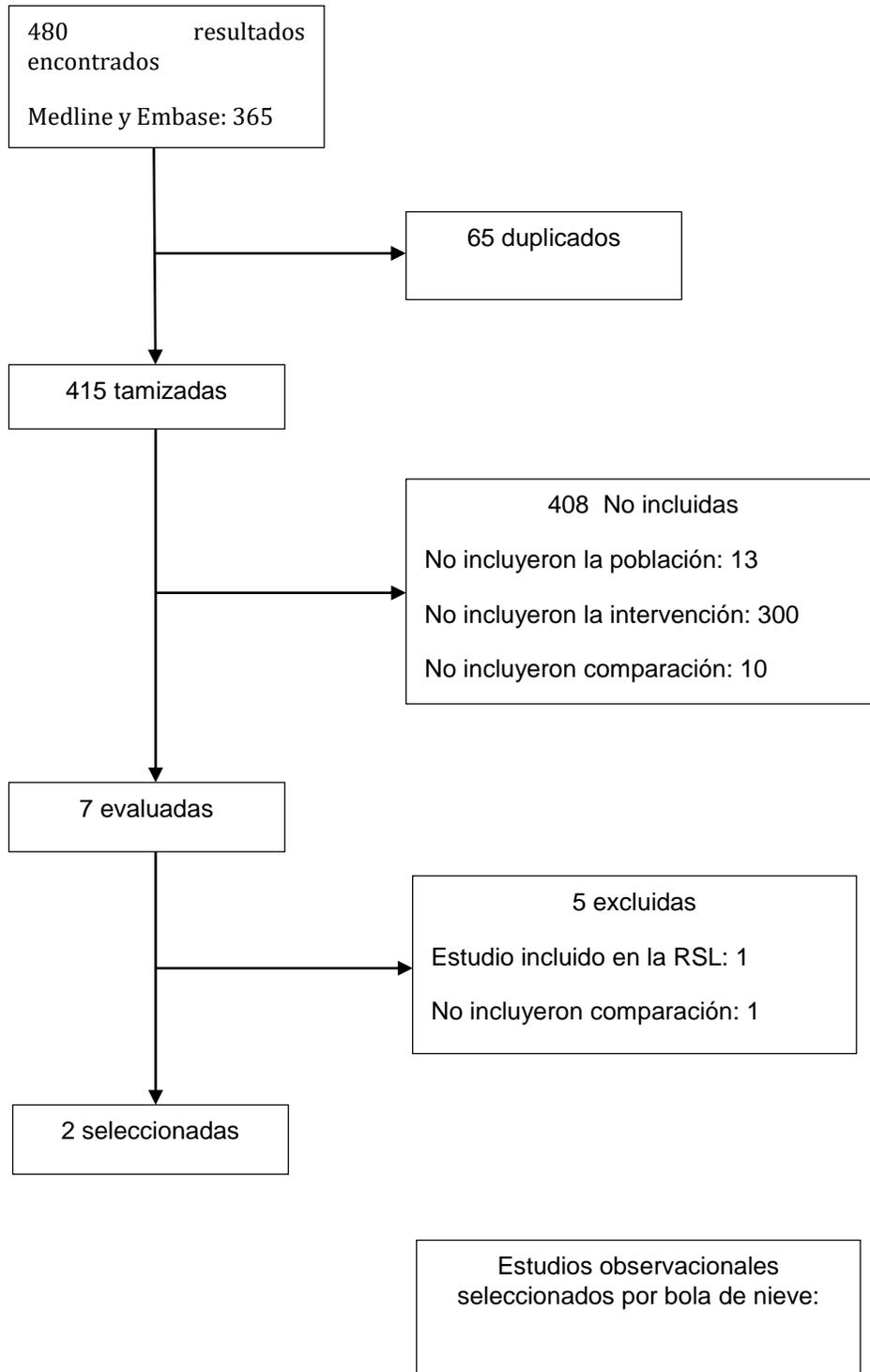
Figura A5.1 – Tamización y selección de evidencia en revisiones sistemáticas



**Figura A5.2 – Tamización y selección de evidencia en ensayos clínicos**

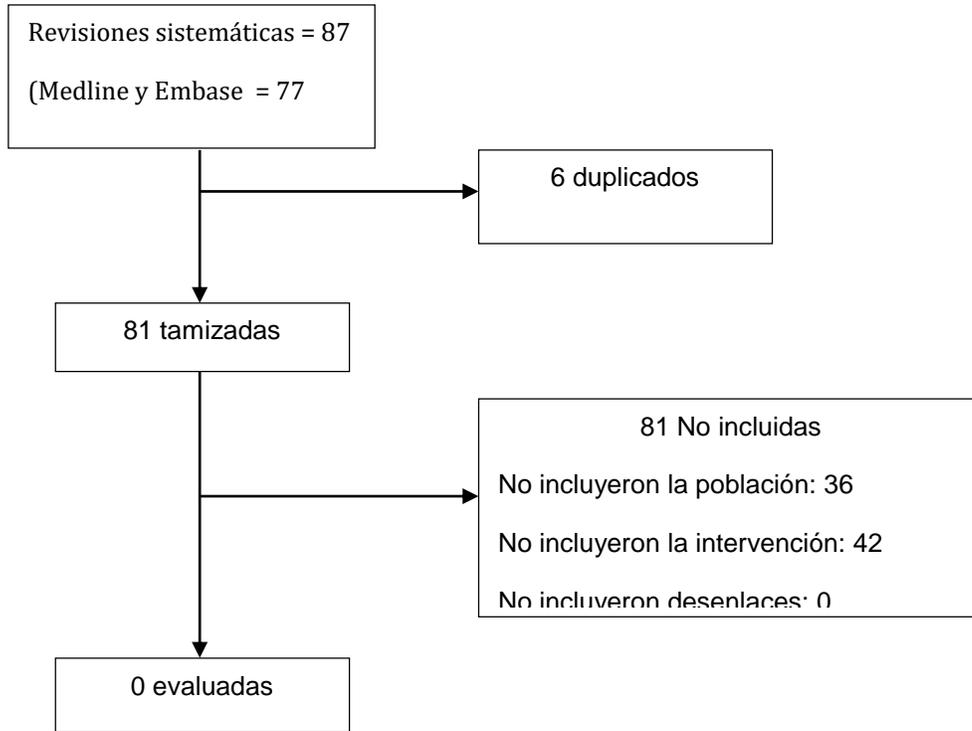


**Figura A5.3 –Tamización y selección de evidencia en estudios descriptivos**

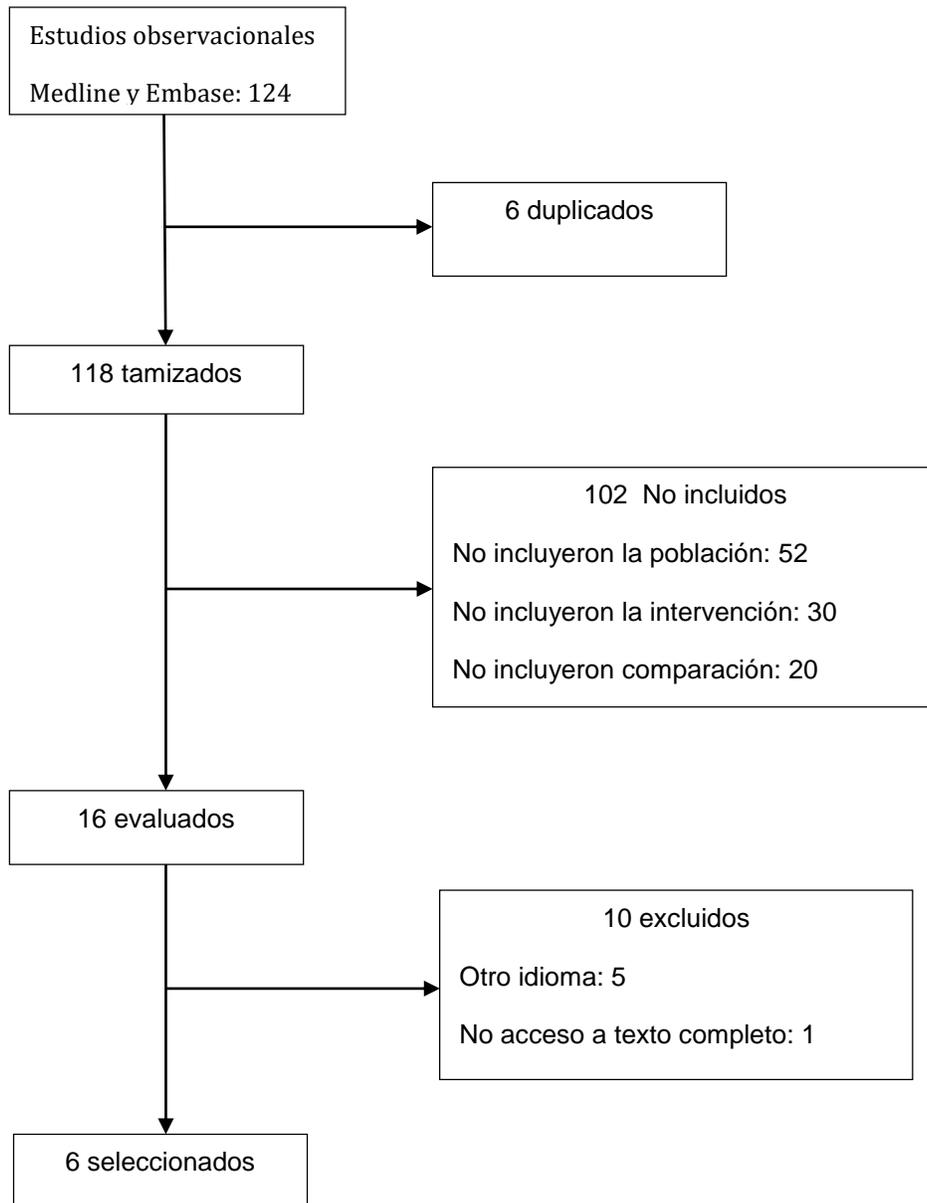


## Manejo quirúrgico para evaluar compromiso linfático

Figura A5.4 – Tamización y selección de evidencia en revisiones sistemáticas

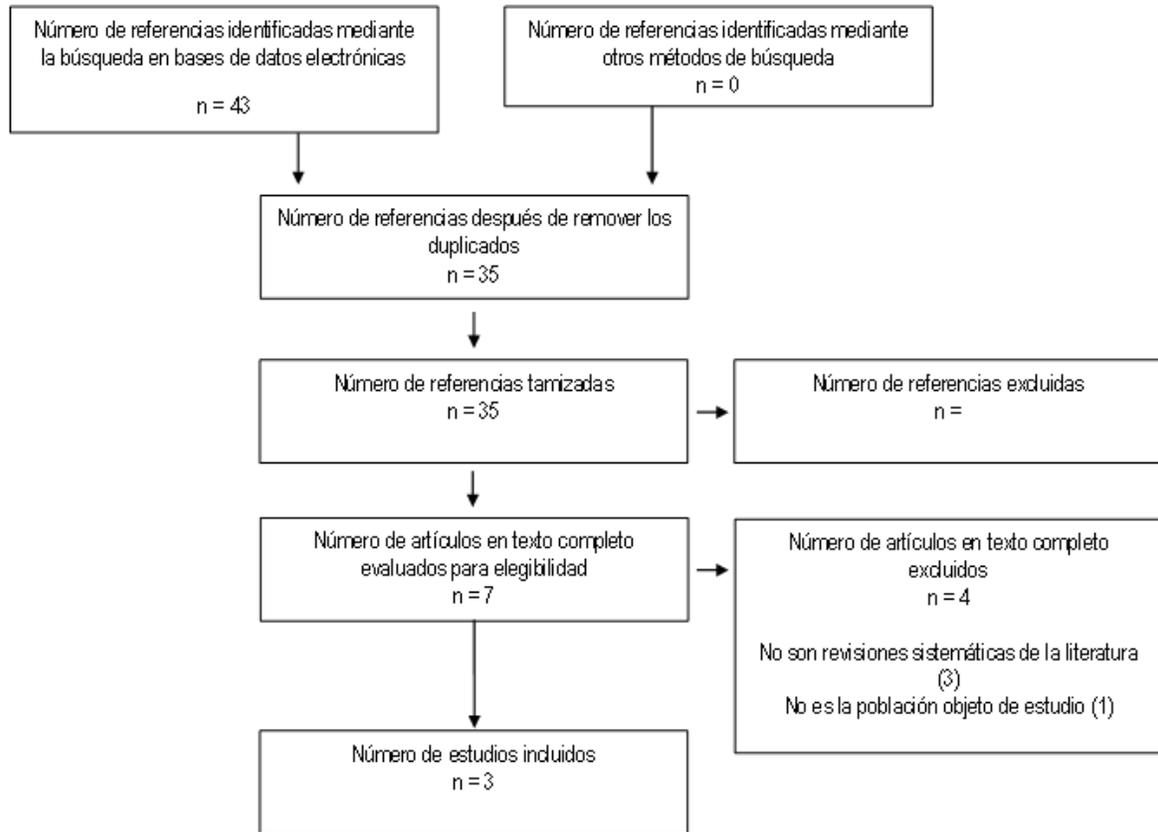


**Figura A5.5 –Tamización y selección de evidencia en estudios observacionales o primarios**



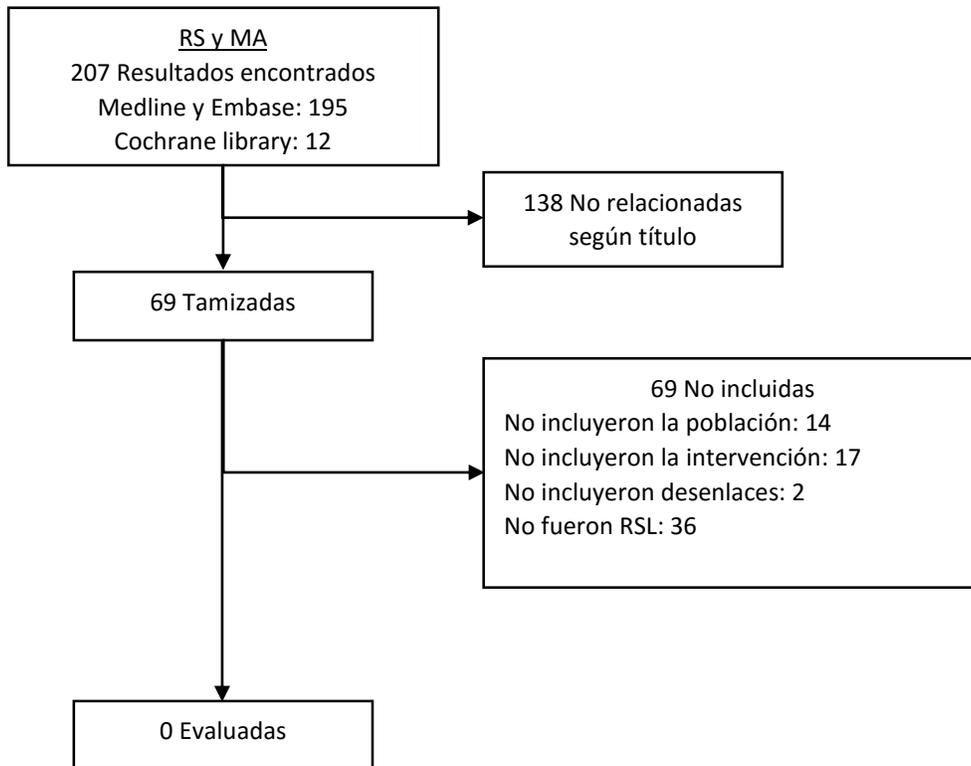
## Cirugía conservadora de la fertilidad

Figura A5.6 – Tamización y selección de evidencia en revisiones sistemáticas

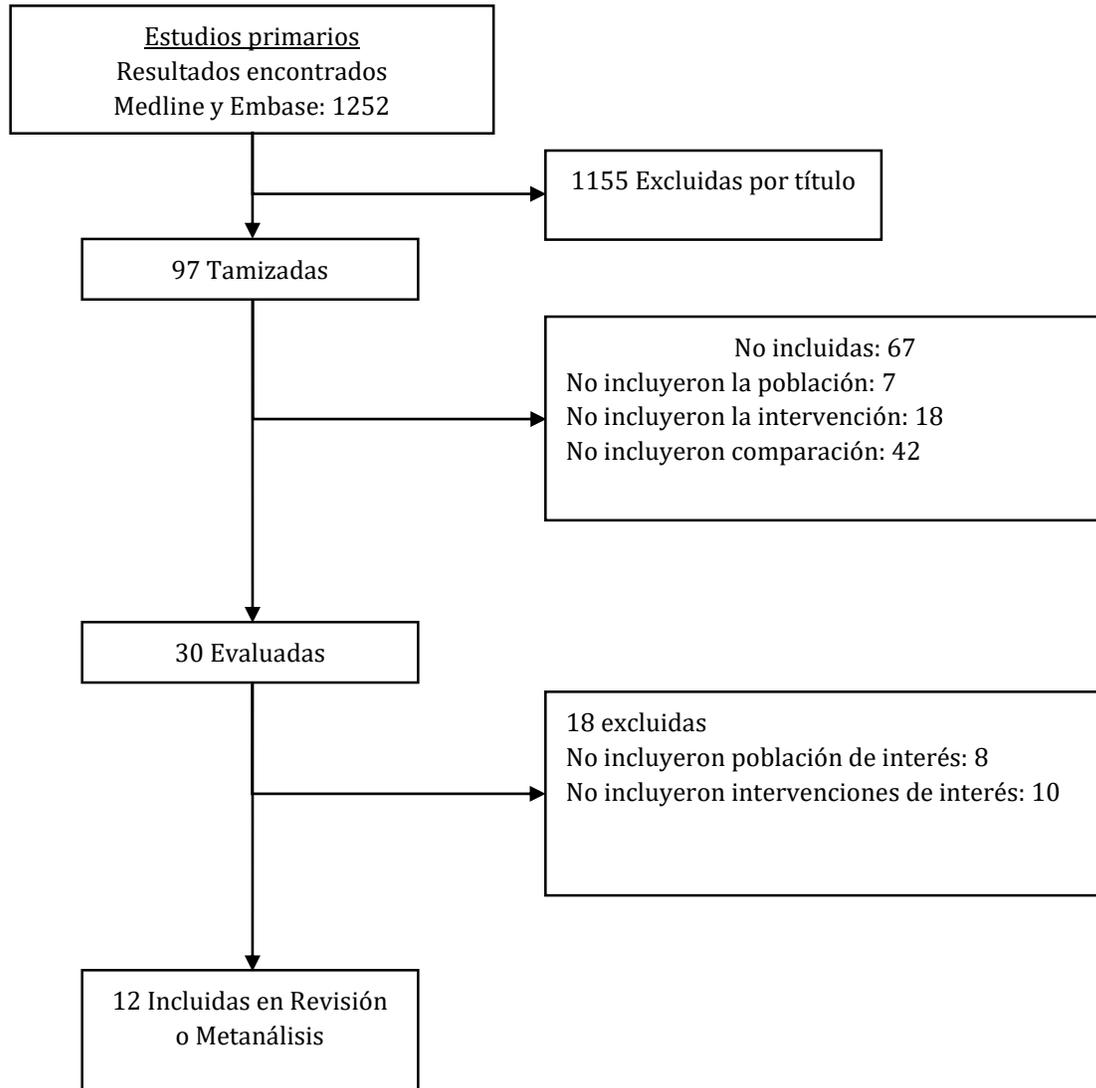


## Quimioterapia

Figura A5.7 – Tamización y selección de evidencia en revisiones sistemáticas

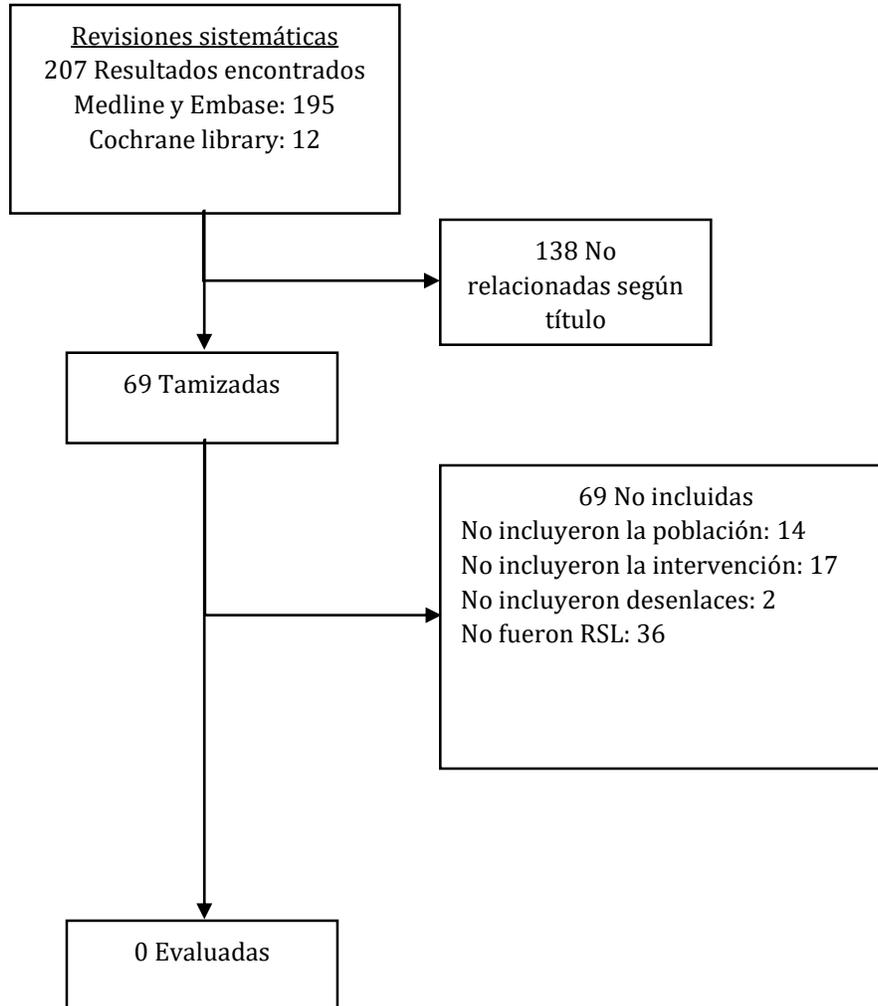


**Figura A5.8 – Tamización y selección de evidencia en estudios observacionales o primarios**

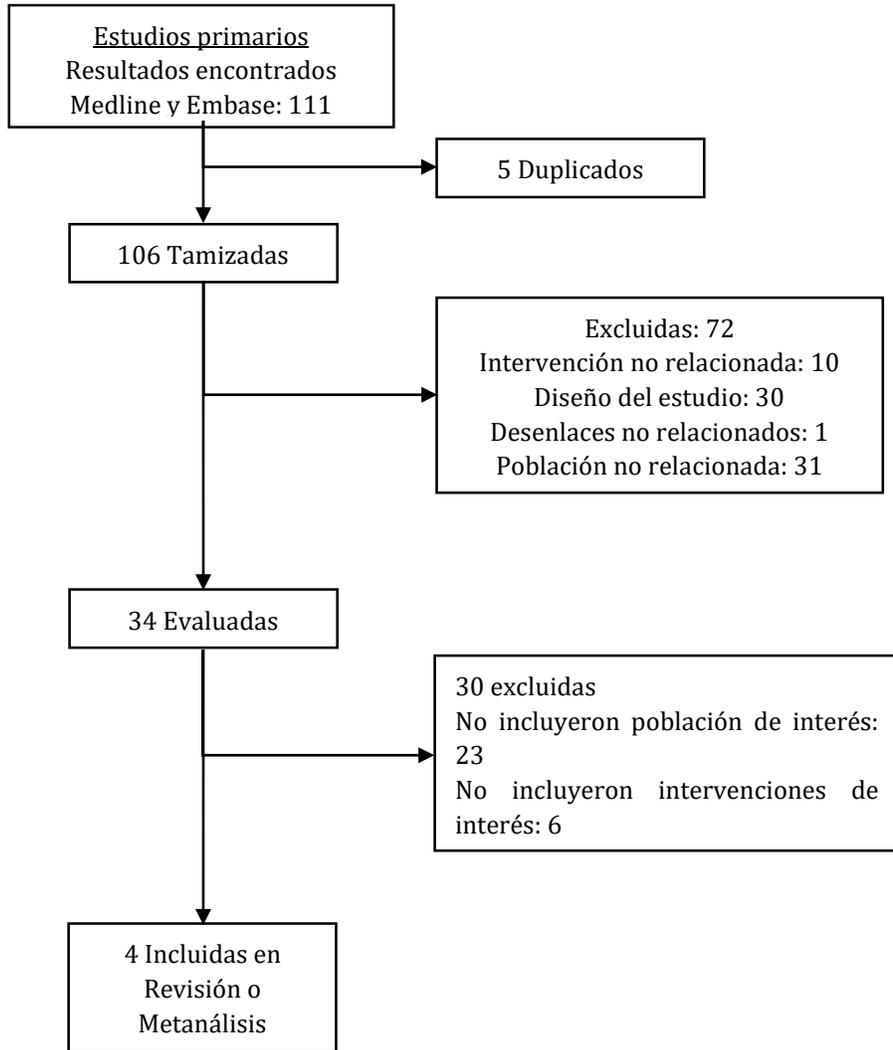


## Quimioterapia en falla renal

Figura A5.9 – Tamización y selección de evidencia en revisiones sistemáticas

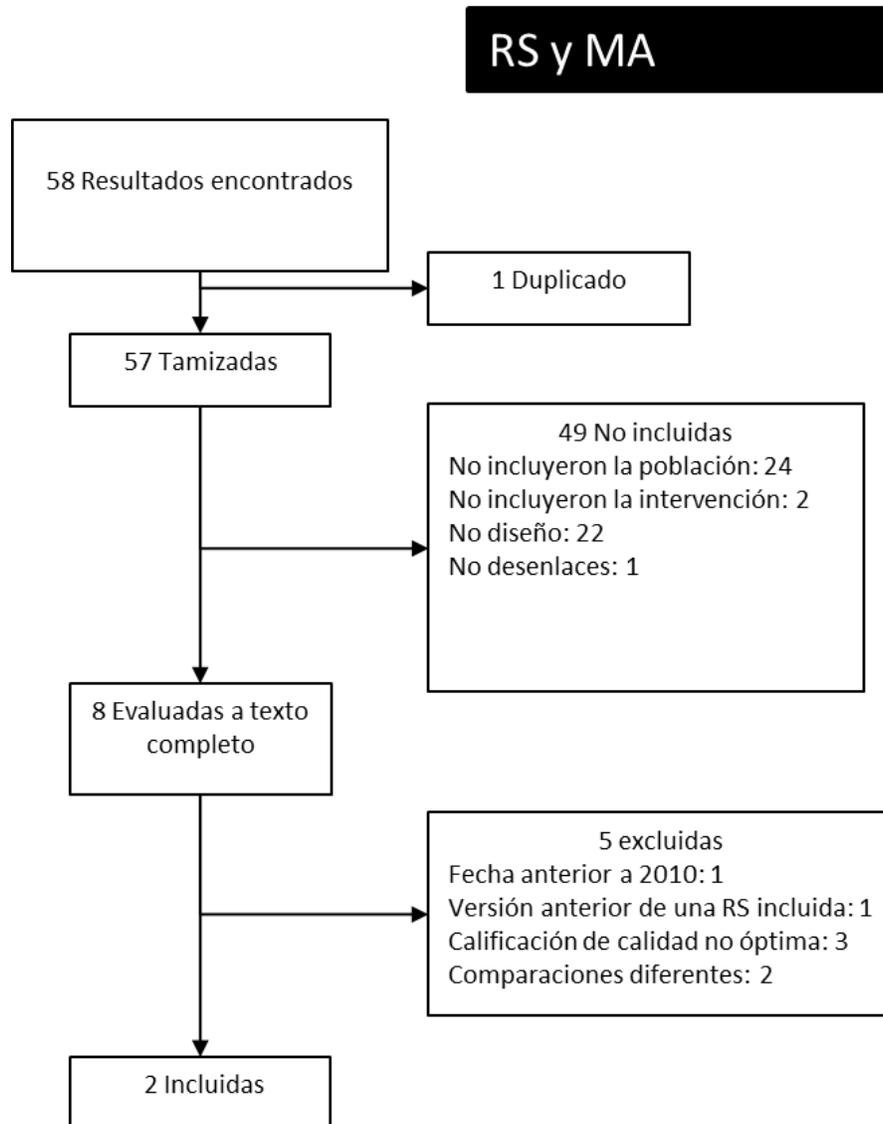


**Figura A5.10 – Tamización y selección de evidencia en estudios observacionales o primarios**



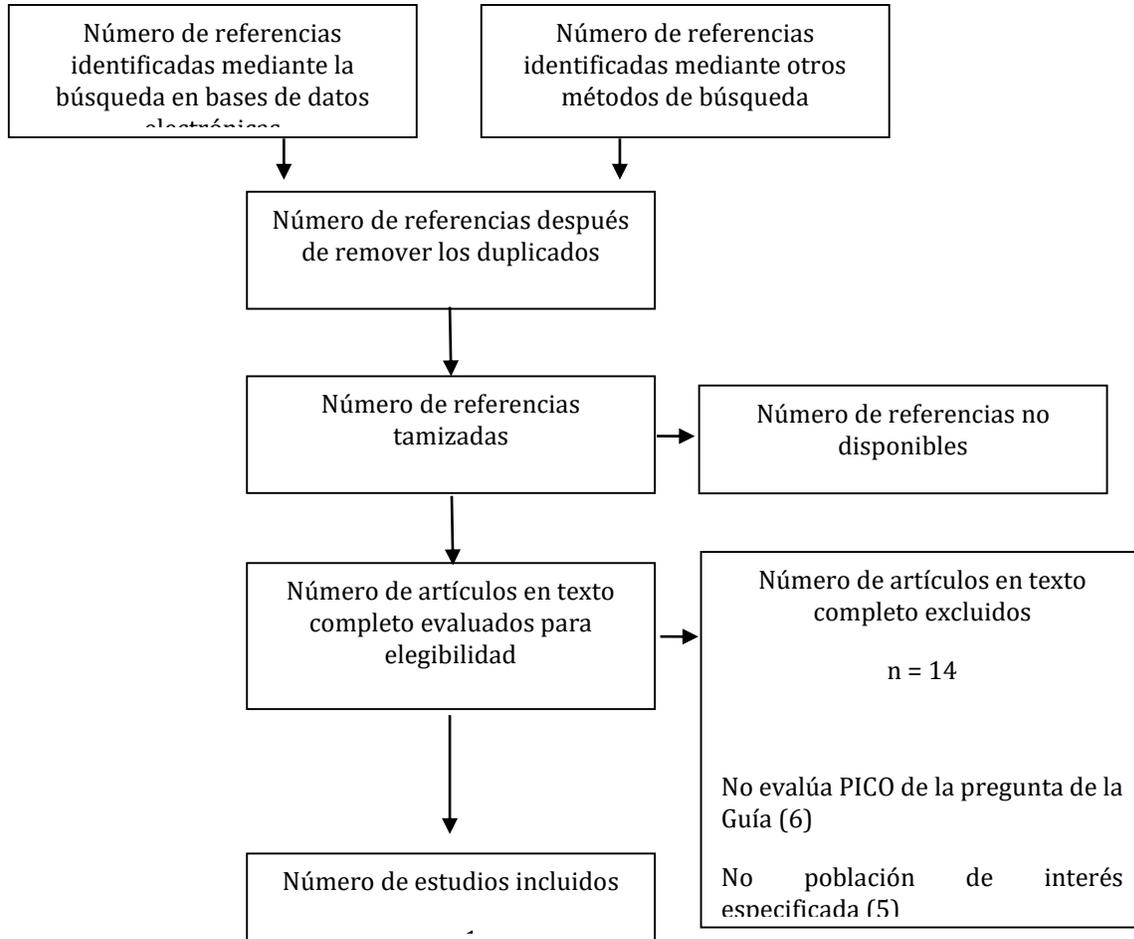
## Quimioterapia neoadyuvante a la cirugía

Figura A5.11 – Tamización y selección de evidencia en revisiones sistemáticas

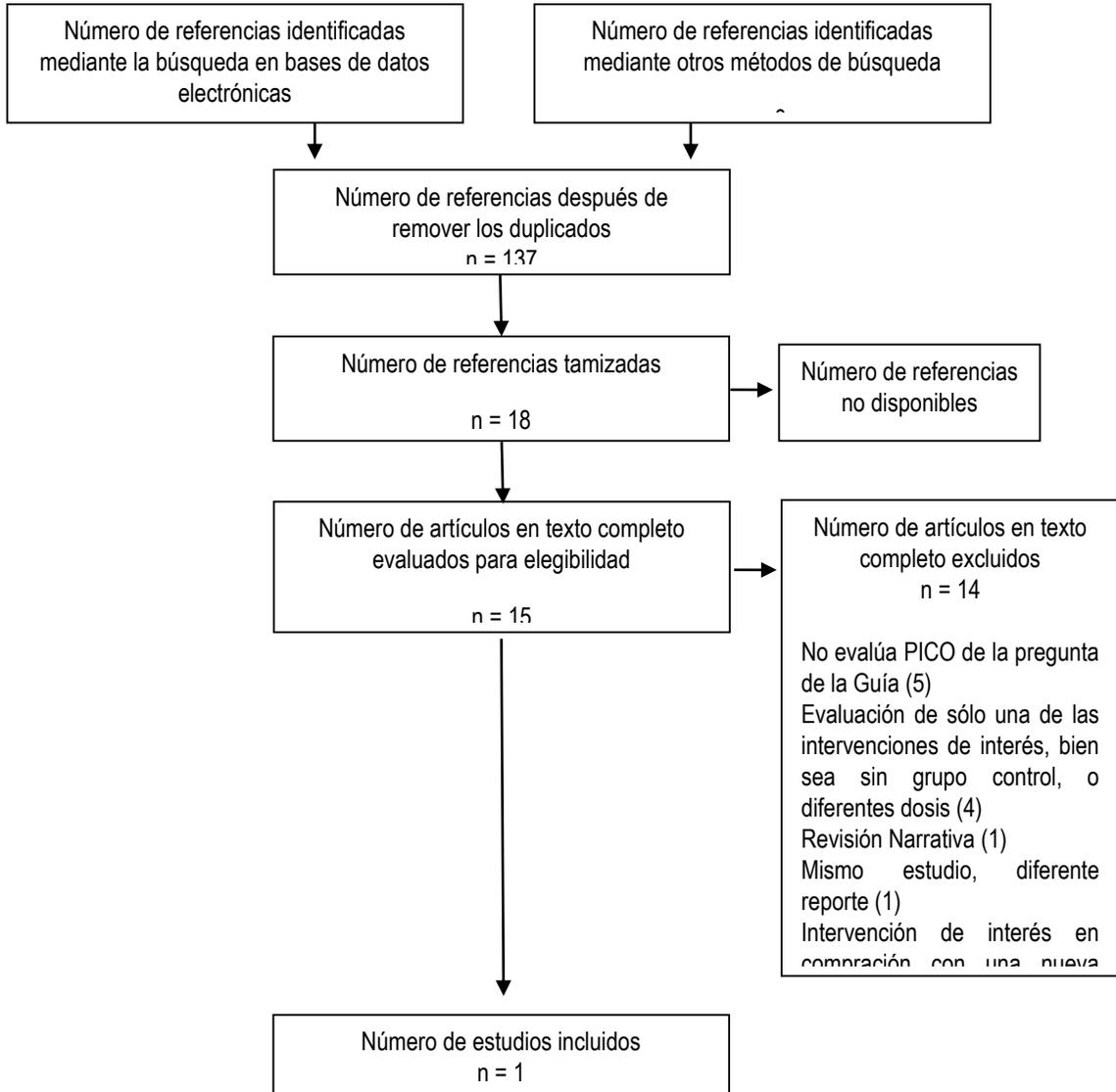


## Radioterapia

**Figura A5.11 – Tamización y selección de estudios primarios para radioterapia en ganglios para-aórticos**

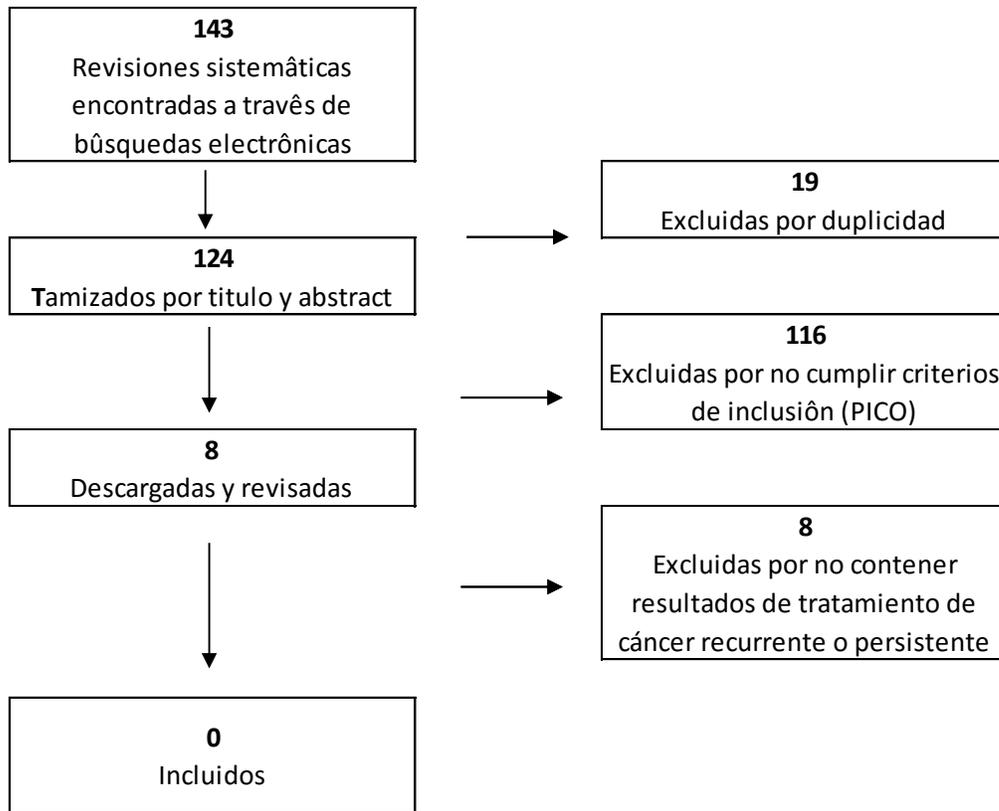


**Figura A5.12 – Tamización y selección de estudios primarios para radioterapia en ganglios pélvicos**

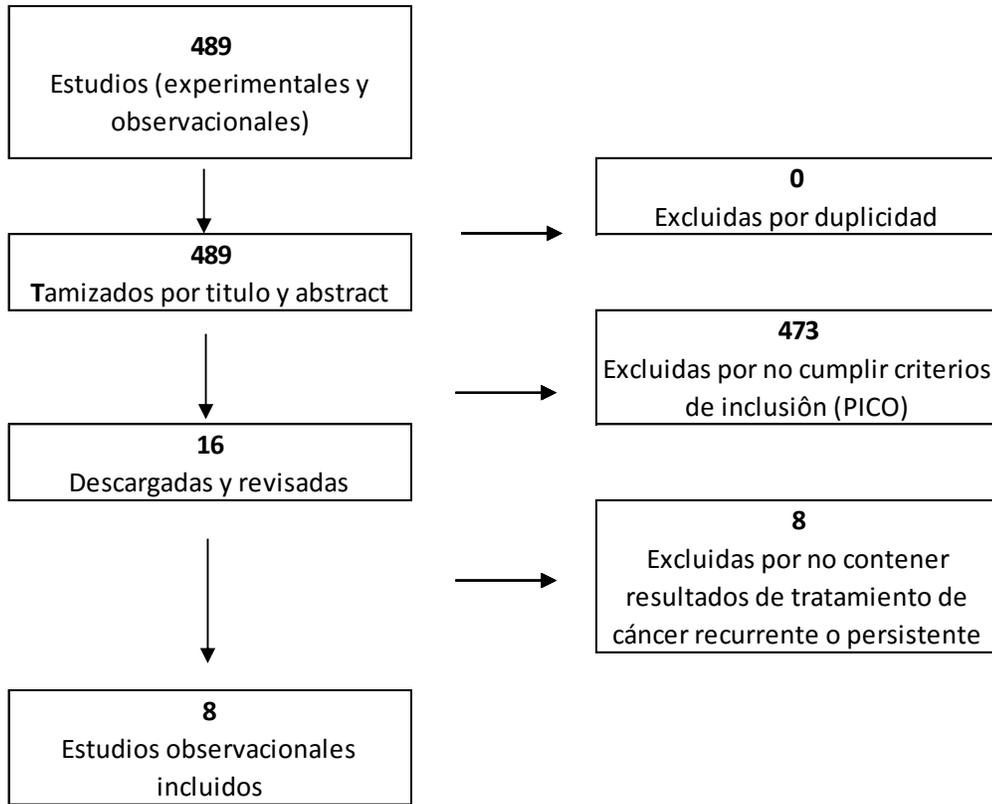


## Tratamiento quirúrgico en persistencia o recaída

Figura A5.13 – Tamización y selección de evidencia en revisiones sistemáticas

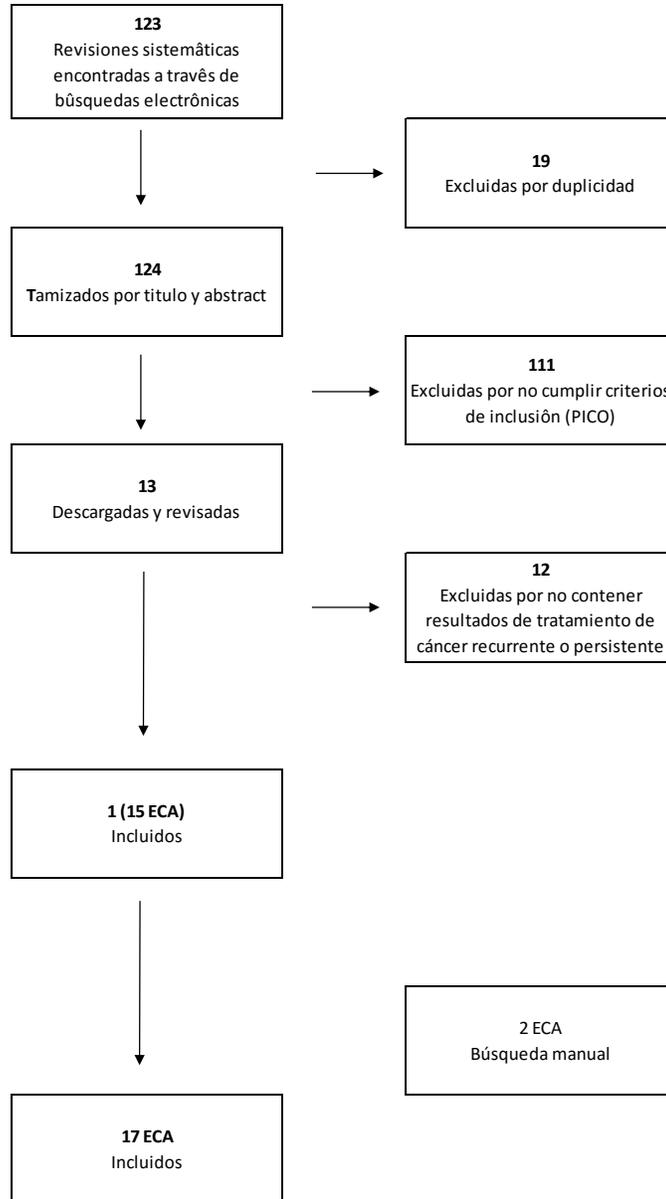


**Figura A5.14 – Tamización y selección de evidencia en estudios observacionales o primarios**



## Tratamiento no quirúrgico en persistencia o recaída

Figura A5.15 – Tamización y selección de evidencia en revisiones sistemáticas



## Anexo 6: Evaluación de calidad de estudios para selección

### Calificaciones AMSTAR

#### Manejo quirúrgico

**TABLA A6.1 - Calificación AMSTAR de la revisión sistemática incluida**

Ref.	Autores y año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Calidad global
26	Xu Li, 2011	No	Si	Si	No	No	Si	Si	No	Si	No	Si	6/11
1. ¿Fue un diseño "a priori"? 2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos? 3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura? 4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión? 5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos? 6. ¿Se entregan las características de los estudios? 7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios? 8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones? 9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? 10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? 11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?													

**Tabla A6.2 - Calificación AMSTAR de la revisión sistemática excluida**

Ref.	Autores y año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Calidad global
31	Han L, 2011	No	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	No	Si	4/11
1. ¿Fue un diseño "a priori"? 2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos? 3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura? 4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión? 5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos? 6. ¿Se entregan las características de los estudios? 7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios? 8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones? 9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? 10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? 11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?													

## Evaluaciones de riesgo de sesgo

### Manejo quirúrgico para evaluar compromiso linfático

**TABLA A6.3 - Evaluación del riesgo de sesgo (Herramienta SIGN para estudios de Cohortes)**

<b>Autor y año</b>	Fujimoto A., 2012
<b>1</b>	Sí
<b>2</b>	Sí
<b>3</b>	No aplica
<b>4</b>	Sí
<b>5</b>	No es claro
<b>6</b>	No es claro
<b>7</b>	Sí
<b>8</b>	No aplica
<b>9</b>	No es claro
<b>10</b>	Sí
<b>11</b>	No es claro
<b>12</b>	No es claro
<b>13</b>	No es claro
<b>14</b>	No
<b>15</b>	Baja calidad
<b>16</b>	No es claro
<b>17</b>	No
<b>Notas</b>	Es un estudio publicado como póster. Su información resumida limita la valoración de los posibles riesgos de sesgo. Los autores sugieren que la linfadenectomía para aórtica puede reducir significativamente la tasa de recurrencia en los casos donde hay metástasis ganglionar, en pacientes con estadios IB2, IIA2 y IIB.

#### Validez interna (1-14)

1. El estudio presenta una pregunta apropiada y claramente enfocada.
2. Los dos grupos que se estudian se seleccionan a partir de poblaciones de origen que son comparables en todo excepto en el factor que se investiga.
3. El estudio indica cuántos de los pacientes a los que se les propuso participar lo hicieron en cada uno de los grupos en estudio.
4. La probabilidad que algunos pacientes padecieran el evento de interés en el momento de iniciar el estudio fue evaluada y tenida en cuenta en el análisis.
5. Qué porcentaje de individuos reclutados en cada grupo abandonan el estudio antes de finalizar.
6. Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento, en función de la exposición al factor a estudio.
7. Los resultados finales están claramente definidos.
8. La valoración del resultado final se hace en condiciones ciegas en lo relativo al estado de la exposición. Si el estudio es retrospectivo no aplica.
9. Si el enmascaramiento no fue posible, ¿hay pruebas directas o indirectas de cómo puede haber influido el conocimiento de la exposición sobre la evaluación del resultado?
10. La medida utilizada para valorar la exposición es fiable.
11. Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación de los resultados es válido y fiable.
12. Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico.
13. Se han identificado y tenido en cuenta de forma adecuada en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles.
14. Se presentan los intervalos de confianza.

#### Valoración global del estudio

15. Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión.
  16. Teniendo en cuenta consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, cree que hay una clara evidencia de una asociación entre la exposición y el resultado.
  17. Los resultados del estudio son directamente aplicables a la población diana de la guía.
- Notas: Resumen de la principal conclusión del estudio. Indicar cómo contribuye a la resolución de la pregunta.

**Quimioterapia**

**FIGURA A6.1 - Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos que comparan quimiorradioterapia con cisplatino vs. gemcitabina / gemcitabina+cisplatino**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dueñas González 2005	?	-	-	+	-	+	+
Dueñas González 2011	+	?	-	?	-	+	+
Verma 2009	-	-	-	?	+	+	+

**TABLA A6.4 - Evaluación del riesgo de sesgo de estudios observacionales que evalúan quimioradioterapia con cisplatino+gemcitabina ó gemcitabina**

Referencia		Hashemi 2013	Pattaranutaporn 2001	Umanzor 2006	Zarbá 2003
Item 1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question	Sí	Sí	Sí	No podría decir
Item 1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation	Sí	Sí	Sí	Sí
Item 1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied	No	No	No	No
Item 1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
Item 1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed	8/30	2/19	3/23	0/26
Item 1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
Item 1.7	The outcomes are clearly defined	Sí	Sí	Sí	Sí
Item 1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable	No	No	No	No
Item 1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome	Sí	Sí	Sí	Sí

	<b>Referencia</b>	<b>Hashemi 2013</b>	<b>Pattaranutaporn 2001</b>	<b>Umanzor 2006</b>	<b>Zarbá 2003</b>
Item 1.10	The method of assessment of exposure is reliable	No podría decir	No podría decir	No podría decir	No podría decir
Item 1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable	No	No	No	No
Item 1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once	No	No	No podría decir	No
Item 1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis	Sí	No	No	No
Item 1.14	Have confidence intervals been provided?	No	No	No	No
Item 2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable
Item 2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	No	No	No	No
Item 2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Sí	Sí	Sí	Sí

**FIGURA A6.2 - Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos que comparan quimiorradioterapia con cisplatino vs. carboplatino/derivados**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Geara 2010	?	-	-	?	+	+	+
Pu 2013	?	-	-	?	+	+	+
Sehouli 2012	?	?	-	?	-	+	+

**TABLA A6.5 - Evaluación del riesgo de sesgo de estudios observacionales que evalúan quimioradioterapia con cisplatino vs. taxocarboplatino/derivados**

	<b>Referencia</b>	<b>de Vos 2004</b>	<b>Katanyoo 2011</b>
Item 1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question	No	No
Item 1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation	Sí	Sí
Item 1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied	No	No aplica
Item 1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis	No aplica	Sí
Item 1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed	0/8	0/148
Item 1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status	No aplica	No aplica
Item 1.7	The outcomes are clearly defined	Sí	No
Item 1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable	No	No aplica
Item 1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome	No	No
Item 1.10	The method of assessment of exposure is reliable	No se puede decir	No se puede decir
Item 1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable	No	No
Item 1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once	No	No
Item 1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis	No aplica	Sí
Item 1.14	Have confidence intervals been provided?	No	Sí
Item 2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	Acceptable	Acceptable
Item 2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	No	No
Item 2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Sí	Sí

### Quimioterapia en falla renal

**TABLA A6.6 - Evaluación del riesgo de sesgo de estudios observacionales que evalúan quimioradioterapia con cisplatino+gemcitabina ó gemcitabina.**

Referencia		Cetina 2004	Nam 2013	Au Yeung 2013	Ghaemmaghami 2003
Item 1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question	Sí	Sí	No	Sí
Item 1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation	Sí	No	Sí	No
Item 1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied	No	No	No	No
Item 1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis	No	Sí	No	No
Item 1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed	0/9	3/51	6.1 %	0/10
Item 1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status	Sí	Sí	No se puede decir	Sí
Item 1.7	The outcomes are clearly defined	Sí	Sí	No	Sí
Item 1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable	No	No se puede decir	No aplica	No
Item 1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome	Sí	No se puede decir	No	Sí
Item 1.10	The method of assessment of exposure is reliable	No se puede decir	Sí	No	No se puede decir
Item 1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable	No	No	No	No

Item 1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once	No	No	No	No
Item 1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis	Sí	No	Sí	No
Item 1.14	Have confidence intervals been provided?	No	No	Sí	No
Item 2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	Acceptable	Acceptable	Acceptable	Acceptable
Item 2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	No	No	No	No
Item 2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Sí	Sí	Sí	Sí

## Quimioterapia neoadyuvante a la cirugía

**TABLA A6.7 – Evaluación de Riesgo de Sesgos (Herramienta AMSTAR para revisiones sistemáticas de la literatura)**

**Article name:** Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD007406.

<p><b>1. Was an ‘a priori’ design provided?</b> The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p>Yes No Can't answer Not applicable</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b> There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p>Yes No Can't answer Not applicable</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b> At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p>Yes No Can't answer Not applicable</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b> The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<p>Yes No Can't answer Not applicable</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b> A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<p>Yes No Can't answer Not applicable</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b> In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<p>Yes No Can't answer Not applicable</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

**7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?**

'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes

No

Can't answer

Not applicable

**8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?**

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes

No

Can't answer

Not applicable

**9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?**

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I<sup>2</sup>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes

No

Can't answer

Not applicable

**10. Was the likelihood of publication bias assessed?**

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes

No

Can't answer

Not applicable

**11. Was the conflict of interest stated?**

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes

No

Can't answer

Not applicable

**TABLA A6.8 – Evaluación de Riesgo de Sesgos (Herramienta AMSTAR para revisiones sistemáticas de la literatura)**

**Article name:** Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2013;39(2):115-24

<p><b>1. Was an ‘a priori’ design provided?</b> The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't answer <input type="checkbox"/></p> <p>Not applicable <input type="checkbox"/></p>
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b> There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't answer <input type="checkbox"/></p> <p>Not applicable <input type="checkbox"/></p>
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b> At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't answer <input type="checkbox"/></p> <p>Not applicable <input type="checkbox"/></p>
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b> The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/></p> <p>No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Can't answer <input type="checkbox"/></p> <p>Not applicable <input type="checkbox"/></p>
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b> A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<p>Yes <input type="checkbox"/></p> <p>No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Can't answer <input type="checkbox"/></p> <p>Not applicable <input type="checkbox"/></p>
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b> In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<p>Yes <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>Can't answer <input type="checkbox"/></p> <p>Not applicable <input type="checkbox"/></p>

**7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?**

'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Yes

No

Can't answer

Not applicable

**8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?**

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Yes

No

Can't answer

Not applicable

**9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?**

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I<sup>2</sup>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

Yes

No

Can't answer

Not applicable

**10. Was the likelihood of publication bias assessed?**

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

Yes

No

Can't answer

Not applicable

**11. Was the conflict of interest stated?**

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Yes

No

Can't answer

Not applicable

## Radioterapia en infiltración para-aórtica

**TABLA A6.9 – Evaluación de Riesgo de Sesgos (Herramienta SIGN para Estudios de intervenciones con grupo control)**

Autor y año	Du 2010
1	Sí
2	No
3	No
4	No es claro
5	No es claro
6	No es claro
7	Sí
8	14 vs 19
9	No aplica
10	No aplica
11	Inaceptable
12	No
13	Sí
<b>Notas</b>	

### Validez interna.

1. El estudio presenta una pregunta apropiada y claramente enfocada.
2. La asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento fue de manera aleatorizada.
3. Se emepló un adecuado método de ocultamiento.
4. Los sujetos y los investigadores fueron cegados sobre el ocultamiento de la intervención.
5. Los grupos de tratamiento y control fueron similares al inicio del estudio.
6. La única diferencia entre los grupos fue el tratamiento bajo investigación.
7. Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de forma estandarizada, con métodos válidos y reproducibles.
8. ¿Qué porcentaje de individuos o de clústers reclutados abandonaron el estudio antes de completar el tiempo de seguimiento?
9. Todos los sujetos fueron analizados en los grupos en los que fueron asignados (análisis con intención de tratar)
10. En caso en que el estudio se haya realizado en más de un sitio, los resultados fueron comparables para todos los sitios.

### Valoración Global e Indirectness

11. ¿Qué tan bien el estudio minimizó el riesgo de sesgos?
12. Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología usada, y el poder estadístico del estudio, ¿tiene certeza que el efecto global es debido a la intervención en estudio?
13. ¿Los resultados del estudio son directamente aplicables a la población blanco de la guía?
14. Notas.

## Radioterapia en infiltración pélvica

**TABLA A6.10 – Evaluación de Riesgo de Sesgos (Herramienta Cochrane para ensayos clínicos)**

**Referencia Evaluada:** Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;87(3):542-8. Epub 2013/10/01.

Revisor: MTV.

Fecha: 27-11-14

<b>Dominio</b>	<b>Razón Para Juicio</b>	<b>Juicio</b>
<i>Sesgo de Selección.</i>		
Generación en la secuencia de aleatorización.	“44 pacientes elegibles fueron aleatorizados mediante una secuencia aleatoria generada por computador a uno de los dos brazos de tratamiento...”	Bajo Riesgo
Ocultamiento de la asignación.	No mencionado en el reporte	Riesgo Incierto
<i>Sesgo de desempeño.</i>		
Cegamiento de los participantes y del personal. (La Evaluación debe hacerse para cada desenlace principal o tipo de desenlace)	No mencionado en el reporte y no es posible saber con certeza si la intervención podría ser cegada.	Riesgo Incierto
<i>Sesgo de detección.</i>		
Cegamiento de la evaluación de los desenlaces. (La Evaluación debe hacerse para cada desenlace principal o tipo de desenlace)	No mencionado en el reporte.	Riesgo Incierto
<i>Sesgo de desgaste.</i>		
Reporte de resultados incompleto. (La Evaluación debe hacerse para cada desenlace principal o tipo de desenlace)	No se dispone del protocolo. En el reporte, hay una sección en donde menciona los desenlaces primarios y secundarios.	Bajo Riesgo
<i>Sesgo de reporte.</i>		
Reporte selectivo.	Todos los desenlaces mencionados en la sección “Evaluation of outcome and statistics” fueron descritos en la sección de resultados mediante tablas o en el texto. Se adicionaron como reporte de resultados las comparaciones dosimétricas de las intervenciones, ítem que no fue especificado previamente en el reporte. Los desenlaces de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida no fueron reportados con valores absolutos ni estimadores de precisión del tamaño del efecto. Los reportes de los valores de significancia estadística fueron con base en una hipótesis a una cola, cuando en el reporte establecieron que la evaluación se haría usando la prueba exacta de Fisher a dos colas. Los autores no reportan explícitamente si los pacientes recibieron la intervención para la cual fueron asignados. Al no haber pérdidas al seguimiento, se asume que los resultados presentados corresponden tanto a análisis de eficacia como por intención de tratar.	Alto Riesgo
<i>Otras fuentes de sesgo.</i>		

Otras fuentes de sesgo.	No se encuentra un alto riesgo de sesgo de cointervención. No se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos asignados. No reportaron pérdidas al seguimiento.	Bajo riesgo
-------------------------	---	-------------

**Tratamiento no quirúrgico en persistencia o recaída**

**TABLA A6.11 – Evaluación SIGN de Riesgo de Sesgos de ensayos clínicos**

	Pregunta	Aleatorización	Ocultamiento	Cegamiento	Grupos iguales	Cointervención	Medición estándar	Pérdidas al seguimiento	Intención a tratar	Múltiples sitios	Evaluación
Long	Sí	Sí	Sí	SI	Si	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	2+
Moore	Sí	No	No	SI	Si	Si	Sí	Seguimiento completo	No se puede decir	Si	2+
Vermoken	Sí	Sí	No se puede decir	SI	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	No se puede decir	No se puede decir	1+
Omura	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	Sí	2+
Garin	Sí	Sí	No se puede decir	No	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	2+
Alberts	Sí	Si	Si	No	Si	Si	Sí	Seguimiento completo	No se puede decir	No se puede decir	1+
Cadron	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	2+
Bloss	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	Sí	No se puede decir	0
Bezwoda	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	No se puede decir	Sí	2+
McGuire	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	No se puede decir	No se puede decir	0
Lira-Puerto	Sí	Sí	No se puede decir	No se puede decir	Sí	Sí	Sí	Seguimiento completo	No se puede decir	No se puede decir	1+
Thomsen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Wallace	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No se puede decir	No	Si	0

Barlow	Sí	Si	Si	Si	Si	Sí	Sí	Seguimient o completo	No se puede decir	No se puede decir	1+
Greenber g	Sí	Seguimient o completo	Sí	No se puede decir	2+						

## Anexo 7: Perfiles de evidencia GRADE

### Manejo quirúrgico

**Tabla A7.1 – Efectividad de la traquelectomía radical versus histerectomía radical en pacientes con cáncer invasivo de cuello uterino.**

**Autor(s):** Xu L, Sun F, Wang Z.  
**Año:** 2011  
**Pregunta:** ¿Debería recomendarse la traquelectomía radical vs. histerectomía radical para el tratamiento del cáncer cervical temprano (estadio IA1- IIA)?  
**Escenario:** Paciente ambulatorio  
**Bibliografía (revisión sistemática):** Xu L, Sun F, Wang Z. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review, 2011. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica; 90: 1200-1209.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	traquelectomía radical	histerectomía radical	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad a 5 años. (tiempo de seguimiento: rango 0- 249 meses; evaluado con: Tiempo libre de progresión de la enfermedad)												
3	Casos y controles	Serio <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	Evidencia directa	Seria <sup>3</sup>	Ninguna	237 casos 317 controles		OR 0.99 (0.95 a 1.02)	-	⊕○○○ ○ MUY BAJA	CRITICO
							-	0%				
Supervivencia total a 5 años. (tiempo de seguimiento: rango 0- 249 meses; evaluado con: Tasa de supervivencia a 5 años)												
2	Casos y		No seria <sup>5</sup>		Seria <sup>3</sup>	Ninguna	201 casos 222 controles			-	⊕○○○ ○	CRITICO

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	traquelectomía radical	histerectomía radical	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
	control es	Serio <sup>4</sup>		Evidencia directa			-	0%	OR 0.86 (0.3 to 2.43)	-	MUY BAJA	
Tasa de recurrencia (tiempo de seguimiento: rango 0- 249 meses)												
2	Casos y control es	Serio <sup>4</sup>	Seria <sup>6</sup>	Evidencia directa	Seria <sup>3</sup>	Ninguna	12 casos 10 controles		OR 1.38 (0.58 to 3.28)	-	⊕○○○ ○ MUY BAJA	CRITICO
							-	0%		-		
Mortalidad postoperatoria (tiempo de seguimiento: rango 0- 249 meses)												
2	Casos y control es	Serio <sup>4</sup>	No seria	Evidencia directa	Seria <sup>3</sup>	Ninguna	8 casos 8 controles		OR 1.14 (0.42 to 3.11)	-	⊕○○○ ○ MUY BAJA	CRITICO
							-	0%		-		
Complicaciones intraoperatorias (tiempo de seguimiento: rango 0- 249 meses; evaluado con: lesión vesical, ureteral, intestinal o vascular).												
2	Casos y control es	Serio <sup>4</sup>	Muy serio <sup>7</sup>	Evidencia directa	Muy serio <sup>8</sup>	Ninguna	15 casos 10 controles		OR 1.66 (0.11)	-	⊕○○○ ○ MUY BAJA	CRITICO
							-	0%		-		

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de los estudios	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	traquelectomía radical	histerectomía radical	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
									to 25.28)			
Complicaciones postoperatorias (tiempo de seguimiento: rango 0-249 meses; evaluado con: sangrado, hematoma en el sitio del puerto, fistula ureterovaginal y vesicovaginal, hidroureteronefrosis, neuralgia, estenosis cervical, absceso).												
2	Casos y controles	Serio <sup>4</sup>	Muy seria <sup>9</sup>	Evidencia directa	Seria <sup>3</sup>	Ninguna	29 casos 44 controles		OR 0.52 (0.11 to 2.48)	-	 MUY BAJA	CRITICO
							-	0%		-		

1. No se realizó apareamiento en dos de los estudios incluidos y uno de ellos reportó pérdidas en el seguimiento de los pacientes.
2. Prueba de heterogeneidad: Chi2= 4.03, df= 2 (p= 0.13); I2= 50%. Un estudio sólo incluyó pacientes con estadio IB1, otro estudio IA-IB1 y otro estudio IA-IIA.
3. Intervalo de confianza no preciso, atraviesa el valor de nulidad.
4. No se realizó apareamiento en uno de los estudios incluidos. El otro estudio reportó pérdidas en el seguimiento de los pacientes.
5. Prueba de heterogeneidad: Chi2= 0.40, df= 1 (p= 0.53); I2= 0%
6. Prueba de heterogeneidad: Chi2= 2.09, df= 1 (p= 0.15); I2= 52%
7. Prueba de heterogeneidad: Chi2= 7.14, df= 1 (p= 0.008); I2= 86%
8. Intervalo de confianza muy amplio.
9. Prueba de heterogeneidad: Chi2= 5.97, df= 1 (p=0.01); I2= 83%.

## Cirugía conservadora de la fertilidad

**Tabla A7.2 –Conización con láser (Estadio IA1)**

**Author(s):**

**Date:** 2014-11-07

**Question:** Should Conizacion laser be used for Mujeres con lesion preneoplasica o lesion temprana CCU?

**Settings:**

**Bibliography:**

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Conizacion laser	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Parto pretermino (follow-up mean 5 years; assessed with: Riesgo relativo)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	76/562 (13.5%)	89/926 (9.6%)	RR 1.71 (0.93 to 3.14)	68 more per 1000 (from 7 fewer to 206 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
<b>Bajo peso al nacer (follow-up mean 5 years; assessed with: Riesgo relativo)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	21/315 (6.7%)	24/380 (6.3%)	RR 1.23 (0.39 to 3.94)	15 more per 1000 (from 39 fewer to 186 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
<b>Parto por cesarea (follow-up median 2 weeks; assessed with: Riesgo relativo)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	52/423 (12.3%)	57/485 (11.8%)	RR 1.16 (0.64 to 2.09)	19 more per 1000 (from 42 fewer to 128 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		

<sup>1</sup> Dos estudios incluidos en este desenlace presenta imprecisión en el estimador presentado

<sup>2</sup> El estudio de Bekassy et al, 1996 presenta imprecisión en el reporte del estimador y su IC95%

<sup>3</sup> Dos estudios presentan imprecisión en sus estimadores

**Tabla A7.3 – Conización con bisturí frío (Estadio IA1)**

**Author(s):**

**Date:** 2014-11-08

**Question:** Should Conización en frío be used in Mujeres con lesiones preneoplásicas o cáncer temprano de cuello uterino?

**Settings:**

**Bibliography:**

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Conización en frío	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Parto pretermino (follow-up mean 3 years; assessed with: Riesgo relativo)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	100/704 (14.2%)	194/27674 (0.7%)	RR 2.59 (1.80 to 3.72)	11 more per 1000 (from 6 more to 19 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
								0%		-		
<b>Bajo peso al nacer (follow-up mean 2 years; assessed with: Riesgo relativo)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	32/261 (12.3%)	905/13229 (6.8%)	RR 2.53 (1.19 to 5.36)	105 more per 1000 (from 13 more to 298 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		

<sup>1</sup> El estudio de Buller et al, 1982 presenta imprecisión en la estimación de sus resultados

<sup>2</sup> Los estudios de Weber et al, 1979 presenta imprecisión en sus resultados

## Quimioterapia

### Tabla A7.4 – Estudios que comparan combinación de quimioterapia Vs quimioterapia

#### Gemcitabina

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Cisplatino 40mg/m2 semanal por 6 semanas vs. Gemcitabina 125mg/m2 más cisplatino 40mg/m2 semanal por seis semanas ser usado para cáncer cervical FIGO IB2 a IIB ?

**Escenario:**

**Referencia:** Duenas-Gonzalez A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Gomez-Gonzalez E, Rivera-Rubi L, et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized Phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(3):817-23.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m2 semanal por 6 semanas	Gemcitabina 125mg/m2 más cisplatino 40mg/m2 semanal por seis semanas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Márgenes positivos (seguimiento: mediana 20 meses; evaluado con: Respuesta parcial. Examen físico y pélvico e imaginológicos)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	18/40 (45.0%)	9/40 (22.5%)	RR 2 (1.02 to 3.91)	225 más por 1000 (desde 5 más a 655 más)	⊕⊕○○ BAJA	
Progresión de la enfermedad (seguimiento: mediana 20 meses; evaluado con: Examen físico y pélvico e imaginológicos)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	2/40 (5.0%)	0/40 (0.0%)	RR 1.08 (0.07 to 16.62)	0 menos por 1000 (desde 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	
Recaída local o locoregional (seguimiento: mediana 20 meses; evaluado con: Examen físico y pélvico e imaginológicos)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	2/40 (5.0%)	0/40 (0.0%)	no estimable	no estimable	⊕○○○ MUY BAJA	

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m2 semanal por 6 semanas	Gemcitabina 125mg/m2 más cisplatino 40mg/m2 semanal por seis semanas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída a distancia (seguimiento: mediana 20 meses; evaluado con: Examen físico y pélvico e imaginológicos)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	1/40 (2.5%)	1/40 (2.5%)	<b>RR 1.08</b> (0.07 to 16.62)	2 más por 1000 (desde 23 menos a 391 más)	⊕○ ○ MUY BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: mediana 20 meses)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	2/40 (5.0%)	0/40 (0.0%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○ MUY BAJA	
Evento adverso hematológico más frecuente (seguimiento: mediana 20 meses; evaluado con: Trombocitopenia grado 0)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	37/40 (92.5%)	39/43 (90.7%)	<b>RR 1.02</b> (0.9 to 1.16)	18 más por 1000 (desde 91 menos a 145 más)	⊕⊕○ ○ BAJA	
Evento adverso no hematológico más frecuente (seguimiento: mediana 20 meses; evaluado con: Cutánea grado 0)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	35/40 (87.5%)	33/43 (76.7%)	<b>RR 1.14</b> (0.93 to 1.4)	107 más por 1000 (desde 54 menos a 307 más)	⊕○ ○ MUY BAJA	
Calidad de vida <sup>3</sup>												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m2 semanal por 6 semanas	Gemcitabina 125mg/m2 más cisplatino 40mg/m2 semanal por seis semanas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
									no estimable	no estimable		

1. Ensayo clínico fase II. El riesgo de sesgo es relativamente bajo, ya que la asignación fue enmascarada y la valoración de los desenlaces fue bajo.
2. Diferencia no significativa/variabilidad importante para la estimación observada
3. No evaluado

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Cisplatino 40mg/m<sup>2</sup> + Gemcitabina 125mg/m<sup>2</sup> + RT y BCT vs. Cisplatino (50mg/m<sup>2</sup>) + RT y BCT ser usado para cáncer cervical estadio IIB a IVA?

**Escenario:**

**Referencia:** Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 2011;29(13):1678-85.

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m <sup>2</sup> + Gemcitabina 125mg/m <sup>2</sup> + RT y BCT	Cisplatino (50mg/m <sup>2</sup> ) + RT y BCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Progresión de la enfermedad (seguimiento: mediana 46.9 meses; evaluado con: Examen físico incluido examen pélvico e imaginología)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	no serio	ninguno	193/259 (74.5%) <sup>2</sup>	166/256 (64.8%) <sup>2</sup>	<b>HR 0.68</b> (0.49 to 0.95)	140 menos por 1000 (desde 19 menos a 248 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADA	
Recaída local o locoregional (seguimiento: mediana 46.9 meses; evaluado con: Examen físico incluido examen pélvico e imaginología)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>3d</sup>	ninguno	29/259 (11.2%)	42/256 (16.4%)	<b>RR 0.68</b> (0.44 to 1.06)	52 menos por 1000 (desde 10 más a 92 menos)	⊕⊕○ ○ BAJA	
Recaída a distancia (seguimiento: mediana 46.9 meses; evaluado con: Examen físico incluido examen pélvico e imaginología)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>4</sup>	ninguno	21/259 (8.1%)	41/256 (16.0%)	<b>RR 0.51</b> (0.31 to 0.83)	78 menos por 1000 (desde 27 menos a 111 menos)	⊕⊕○ ○ BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: mediana 46.9 meses)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	no serio	ninguno	3/259 (1.2%) <sup>2</sup>	0/256 (0.0%) <sup>2</sup>	<b>HR 0.68</b> (0.49 to 0.95)	0 menos por 1000 (desde 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADA	

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m2 + Gemcitabina 125mg/m2 + RT y BCT	Cisplatino (50mg/m2) + RT y BCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos agudos hematológicos más frecuentes (seguimiento: mediana 46.9 meses; evaluado con: Neutropenia febril grado 0)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	no serio	ninguno	253/260 (97.3%)	254/255 (99.6%)	<b>RR 0.98</b> (0.96 to 1.00)	18 menos por 1000 (desde 0 menos a 50 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADA	
Eventos adversos agudos no hematológicos más frecuentes (seguimiento: mediana 46.9 meses; evaluado con: Alteración en creatinina grado 0)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	no serio <sup>3</sup>	ninguno	251/260 (96.5%)	253/255 (99.2%)	<b>RR 0.97</b> (0.95 to 1)	30 menos por 1000 (desde 0 menos a 50 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADA	
Márgenes positivos <sup>5</sup>												
									no estimable	no estimable		
Calidad de vida <sup>5</sup>												
									no estimable	no estimable		

1. Ensayo clínico aleatorizado, no se hizo enmascaramiento del seguimiento, no es claro el impacto en sesgo de selección durante el seguimiento, aunque una proporción superior de pacientes salieron del estudio en el grupo A que en el grupo B, debido a eventos adversos.
2. Supervivencia libre de progresión/muerte a 3 años
3. Diferencia no significativa
4. Variabilidad importante en la estimación
5. No evaluado

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** (Verma) Cisplatino 40mg/m2 semanal con RT compared to Gemcitabina 150mg/m2 semanal con RT for carcinoma cervical localmente avanzado

**Escenario:**

**Referencia:** Verma AK, Arya AK, Kumar M, Kumar A, Gupta S, Sharma D, et al. Weekly cisplatin or gemcitabine concomitant with radiation in the management of locally advanced carcinoma cervix: results from an observational study. J Gynecol Oncol. 2009;20(4):221-6.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m2 semanal con RT	Gemcitabina 150mg/m2 semanal con RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Márgenes positivos (seguimiento: range 1 months; evaluado con : Respuesta parcial, definido como mejoría sintomática con 50 % o mayor regresión del tumor)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	5/16 (31.3%)	6/20 (30.0%)	<b>RR 1.04</b> (0.39 to 2.8)	12 mas por 1000 (de 183 menos a 540 mas)		MUY BAJA
Libre de progresión de la enfermedad (seguimiento: range 1 meses; evaluado con: con valoración clínica, hasta recaída o muerte)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	11/16 (68.8%)	12/20 (60.0%)	<b>RR 1.15</b> (0.7 to 1.86)	90 más por 1000 (de 180 menos a 516 más)		MUY BAJA
Libre de recaída local (seguimiento: mediana 10 meses; evaluado con: Con examen físico y citología vaginal)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	11/16 (68.8%)	14/20 (70.0%)	<b>RR 0.98</b> (0.63 to 1.52)	14 menos por 1000 (de 259 menos a 364 mas)		MUY BAJA
Libre de recaída a distancia (seguimiento: mediana 10 meses; evaluado con: Con examen físico y citología vaginal)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	15/16 (93.8%)	17/20 (85.0%)	<b>RR 1.1</b> (0.88 to 1.38)	85 mas por 1000 (de 102 menos a 323 mas)		

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m2 semanal con RT	Gemcitabina 150mg/m2 semanal con RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
											MUY BAJA	
Evento adverso hematológico más frecuente (follow up: mediana 10 meses - aguda; assessed with: Anemia G1)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	10/16 (62.5%)	11/20 (55.0%)	RR 1.14 (0.66 to 1.97)	77 más por 1000 (de 187 menos a 534 más)	⊕○○ ○○○ MUY BAJA	
Evento adverso no hematológico más frecuente (seguimiento: mediana: 10 meses - aguda; evaluado con: Cutánea grado 1)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	11/16 (68.8%)	14/20 (70.0%)	RR 0.98 (0.63 to 1.52)	14 menos por 1000 (de 259 menos a 364 más)	⊕○○ ○○○ MUY BAJA	
Calidad de vida <sup>3</sup>												
									not estimable	not estimable		
Supervivencia global <sup>3</sup>												
									not estimable	not estimable		

1. Estudio de cohorte retrospectiva
2. Intervalo de confianza amplio
3. No evaluado



**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Quimioradioterapia concurrente con Gemcitabina (35mg/m2) y Cisplatino (60mg/m2) semanal. ser usado para pacientes con cáncer cervical escamocelular (FIGO IIIB-IVA)?

**Escenario:**

**Referencia:** Hashemi FA, Akbari EH, Kalaghchi B, Esmati E. Concurrent chemoradiation with weekly gemcitabine and cisplatin for locally advanced cervical cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(9):5385-9.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioradioterapia concurrente con Gemcitabina (35mg/m2) y Cisplatino (60mg/m2) semanal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Márgenes positivos (seguimiento: rango 3 meses; evaluado con: Residuos hasta 2.5cm en cérvix por RM)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	5/30 (16.7%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Recaída local o locoregional (seguimiento: rango 3 meses; evaluado con: RM)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	2/30 (6.7%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Recaída a distancia (seguimiento: mediana3 meses; evaluado con: RM)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	7/30 (23.3%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Eventos adversos (Hematológico más frecuente) (seguimiento: rango 3 meses; evaluado con: Anemia grado 1)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	11/30 (36.7%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○	

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioradioterapia concurrente con Gemcitabina (35mg/m <sup>2</sup> ) y Cisplatino (60mg/m <sup>2</sup> ) semanal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										MUY BAJA	
Eventos adversos durante el tratamiento (No hematológico más frecuente) (seguimiento: rango 3 meses; evaluado con: Diarrea)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	14/30 (46.7%)	no estimable	no estimable		MUY BAJA
Calidad de vida <sup>3</sup>											
								no estimable	no estimable		
Progresión de la enfermedad <sup>3</sup>											
								no estimable	no estimable		
Supervivencia global (seguimiento: mediana 3 meses) <sup>3</sup>											
								no estimable	no estimable		

1. Ensayo fase 2 de un sólo brazo
2. Es un estudio de un solo brazo, por lo cual la evidencia de la eficacia y la seguridad es indirecta
3. No evaluado

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Gemcitabina (300mg/m<sup>2</sup>) una vez a la semana, concurrente con RT ser usado para cáncer cervical FIGO IIB?

**Escenario:**

**Referencia:** Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Therasakvichya S, Ieumwananontachai N, Thephamongkhon K. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIB cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 2001;81(3):404-7.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Gemcitabina (300mg/m <sup>2</sup> ) una vez a la semana, concurrente con RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Márgenes positivos (seguimiento: rango 7.4-22.9 meses; evaluado con: Respuesta parcial (reducción en más del 50 % del tumor) y no respuesta (reducción en menos del 50 % del tumor o menos de 25 % de incremento del tamaño del tumor) o aparición de nuevas lesiones)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	2/19 (10.5%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○ MUY BAJA		
Progresión de la enfermedad (seguimiento: rango 3 meses; evaluado con: Examen físico, citología vaginal y TC) <sup>4</sup>												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	0/19 (0.0%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○ MUY BAJA		
Recaída local o locoregional (seguimiento: rango 7.4-22.9 meses; evaluado con: Enfermedad residual por examen físico, TC y citología vaginal)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	2/19 (10.5%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○ MUY BAJA		
Recaída a distancia (seguimiento: rango 7.4-22.9 meses; evaluado con: Metástasis, por examen físico, TC y citología vaginal)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Gemcitabina (300mg/m2) una vez a la semana, concurrente con RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	1/19 (5.3%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: rango 7.4-22.9 meses)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	19/19 (100.0%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso hematológico más frecuente (seguimiento: rango 7.4-22.9 meses; evaluado con: Leucopenia grado 1/2)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	18/19 (94.7%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso no hematológico más frecuente (seguimiento: rango 7.4-22.9 meses; evaluado con: Diarrea grado 1/2)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	10/19 (52.6%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Calidad de vida <sup>3</sup>											

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Gemcitabina (300mg/m2) una vez a la semana, concurrente con RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
								no estimable	no estimable		

1. Ensayo clínico fase II con un sólo brazo evaluado
2. Evidencia indirecta para efectividad y seguridad, por evaluar sólo un brazo
3. No evaluado
4. 3 meses después del tratamiento

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Gemcitabina (125mg/m2) y cisplatino (40mg/m2) concurrente con radioterapia ser usado para pacientes con cáncer cervical escamocelular FIGO IIB y IIIB?

**Escenario:**

**Referencia:** Umanzor J, Aguiluz M, Pineda C, Andrade S, Erazo M, Flores C, et al. Concurrent cisplatin/gemcitabine chemotherapy along with radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a phase II trial. Gynecol Oncol. 2006;100(1):70-5.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Gemcitabina (125mg/m2) y cisplatino (40mg/m2) concurrente con radioterapia		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Márgenes positivos (seguimiento: rango 12-29 meses; evaluado con: Respuesta parcial con criterios de WHO)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	2/20 (10.0%)		no estimable	no estimable	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	
Supervivencia libre de progresión (seguimiento: rango 12-29 meses; evaluado con: Criterios WHO)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	16/20 (80.0%)		no estimable	no estimable	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	
Recaída (seguimiento: mediana 12-29 meses; evaluado con: De acuerdo a criterios WHO)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	2/20 (10.0%)		no estimable	no estimable	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: rango 12-29 meses)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Gemcitabina (125mg/m2) y cisplatino (40mg/m2) concurrente con radioterapia		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	17/20 (85.0%)	0%	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso hematológico más frecuente (seguimiento: rango 12-29 meses; evaluado con: Anemia y neutropenia grado 2)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	3/20 (15.0%) <sup>a</sup>		no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso no hematológico más frecuente (seguimiento: rango 12-29 meses; evaluado con: Diarrea grado 2)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	7/20 (35.0%)		no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Calidad de vida <sup>4</sup>												
									no estimable	no estimable		
Recaída a distancia o local/locoregional <sup>4</sup>												
									no estimable	no estimable		

1. Ensayo clínico fase II de un sólo brazo
2. Evidencia indirecta para efectividad y seguridad, ya que sólo se evaluó un brazo
3. Por cada evento adverso mencionado
4. No evaluado

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Cisplatino (40mg/m2) y gemcitabina (75mg/m2 a 150mg/m2) concurrente con radioterapia ser usado para carcinoma cervical localmente avanzado (FIGO IIIB-IVA)?

**Escenario:**

**Referencia:** Zarba JJ, Jaremtchuk AV, Gonzalez Jazey P, Keropian M, Castagnino R, Mina C, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Ann Oncol. 2003;14(8):1285-90.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino (40mg/m2) y gemcitabina (75mg/m2 a 150mg/m2) concurrente con radioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Márgenes positivos (evaluado con: Respuesta parcial (reducción mayor al 50 % de tamaño de lesiones después de un mes de completar la radioterapia y ausencia de nuevas lesiones) + Enfermedad estable (reducción menor al 50 % del tamaño del tumor). Examen físico con evaluación pélvica.)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	4/36 (11.1%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Progresión de la enfermedad (seguimiento: mediana 26 meses; evaluado con: Aparición de una nueva lesión durante el tratamiento o incremento superior al 25 % del tumor. Examen físico con evaluación pélvica no invasiva)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	7/36 (19.4%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Recaída local o locoregional (seguimiento: mediana 26 meses; evaluado con: Examen físico con evaluación pélvica no invasiva)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	4/36 (11.1%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Recaída a distancia (seguimiento: mediana 26 meses; evaluado con: Examen físico con evaluación pélvica no invasiva)											

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino (40mg/m2) y gemcitabina (75mg/m2 a 150mg/m2) concurrente con radioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	3/36 (8.3%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: rango 36 meses)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	26/36 (72.2%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso hematológico más frecuente (seguimiento: mediana 26 meses; evaluado con: Neutropenia grado 4)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	1/26 (3.8%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso no hematológico más frecuente (seguimiento: mediana 26 meses; evaluado con: Diarrea, mucositis, Náusea y vómito grado 3)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	3/26 (11.5%) <sup>3</sup>	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Calidad de vida <sup>4</sup>											

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino (40mg/m2) y gemcitabina (75mg/m2 a 150mg/m2) concurrente con radioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
								no estimable	no estimable		

1. Ensayo clínico fase I/II, con un sólo brazo, sin comparador
2. Evidencia indirecta para seguridad y efectividad, estudio de un sólo brazo
3. Por cada evento mencionado
4. No evaluado

**Platino**

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Cisplatino 40mg/m2 semanal + RT y BCT vs. docetaxel 40mg/m2 más cisplatino 30mg/m2 semanal + RT y BCT ser usado para pacientes con cáncer cervical en estadio IB y IIA que fueran llevadas a histerectomía radical y disección linfática pélvica?

**Escenario:**

**Referencia:** Pu J, Qin SS, Ding JX, Zhang Y, Zhu WG, Yu CH, et al. A randomized controlled study of single-agent cisplatin and radiotherapy versus docetaxel/cisplatin and radiotherapy in high-risk early-stage cervical cancer after radical surgery. J Cancer Res Clin Oncol. 2013;139(4):703-8.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m2 semanal + RT y BCT	Docetaxel 40mg/m2 más cisplatino 30mg/m2 semanal + RT y BCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de recurrencia (seguimiento: mediana60 meses; evaluado con: Tiempo entre cirugía y aparición de metástasis o recurrencia local)												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	97/140 (69.3%)	115/145 (79.3%) <sup>4</sup>	<b>HR 0.64</b> (0.4 to 1.03)	158 menos por 1000 (desde 10 más a 326 menos)	  MUY BAJA	
Recaída local o locoregional (seguimiento: mediana60 meses; evaluado con: ND)												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	20/140 (14.3%)	14/145 (9.7%)	<b>RR 1.48</b> (0.78 to 2.81)	46 más por 1000 (desde 21 menos a 175 más)	  MUY BAJA	
Recaída a distancia y local (seguimiento: mediana60 meses; evaluado con: ND)												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	7/140 (5.0%)	4/145 (2.8%)	<b>RR 1.81</b> (0.54 to 6.06)	22 más por 1000 (desde 13 menos a 140 más)	  MUY BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: mediana60 meses)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m2 semanal + RT y BCT	Docetaxel 40mg/m2 más cisplatino 30mg/m2 semanal + RT y BCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	104/140 (74.3%)	120/145 (82.8%) <sup>±</sup>	<b>HR 0.65</b> (0.39 to 1.09)	147 menos por 1000 (desde 25 más a 331 menos)	⊕○ ○ MUY BAJA	
Eventos adversos agudos hematológicos (seguimiento: mediana60 meses; evaluado con: Grado 0)												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	no serio	ninguno	70/140 (50.0%)	46/145 (31.7%)	<b>RR 1.58</b> (1.18 to 2.11)	184 más por 1000 (desde 57 más a 352 más)	⊕⊕○ ○ BAJA	
Eventos adversos no hematológicos más frecuentes (seguimiento: mediana60 meses; evaluado con: Sistema nervioso, grado 0)												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	no serio	ninguno	136/140 (97.1%)	124/140 (88.6%)	<b>RR 1.14</b> (1.06 to 1.22)	124 más por 1000 (desde 53 más a 195 más)	⊕⊕○ ○ BAJA	
Márgenes positivos <sup>3</sup>												
									no estimable	no estimable		
Calidad de vida <sup>3</sup>												
									no estimable	no estimable		

1. ECA III, pero no se reporta procedimiento de asignación aleatoria ni enmascaramiento de la asignación ni en el seguimiento,.
2. Diferencia no significativa

3. No evaluado
4. Supervivientes/libres de recurrencia a 5 años

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** (Sehoul) Paclitaxel 172mg/m2 (cuatro ciclos) más Carboplatino q21d seguido por radiación (1.5Gy 5x/semana=50.4Gy). vs. Radioterapia con cisplatino semanal (40mg/m2 q7d) de forma concomitante. ser usado para pacientes con cáncer cervical histológicamente confirmado (adenocarcinoma, cáncer escamocelular o adenoescamoso) después de histerectomía radical, FIGO IB2 a IIB ó IB1 con factores de riesgo para recaída?

**Escenario:**

**Referencia:** Sehoul J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, et al. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. Ann Oncol. 2012;23(9):2259-64.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Paclitaxel 172mg/m2 (cuatro ciclos) más Carboplatino q21d seguido por radiación (1.5Gy 5x/semana=50.4Gy).	Radioterapia con cisplatino semanal (40mg/m2 q7d) de forma concomitante.	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (seguimiento: rango 2 años; evaluado con: Examen físico, imaginológico y laboratorio)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>3</sup>	ninguno	96/110 (87.3%)	67/82 (81.7%)	RR 1.07 (0.94 to 1.21)	57 más por 1000 (desde 49 menos a 172 más)	⊕⊕○ ○ BAJA	
Recaída local o locoregional (seguimiento: rango mediana 37 a 42.5 meses; evaluado con: Examen físico, imaginológico y laboratorio)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	6/110 (5.5%)	4/82 (4.9%)	RR 1.12 (0.33 to 3.83)	6 más por 1000 (desde 33 menos a 138 más)	⊕⊕○ ○ BAJA	
Recaída a distancia (seguimiento: rango mediana 37 a 42.5 meses; evaluado con: Examen físico, imaginológico y laboratorio)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	10/110 (9.1%)	21/82 (25.6%)	RR 0.35 (0.18 to 0.71)	166 menos por 1000 (desde 74 menos a 210 menos)	⊕⊕○ ○ BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: rango 5 años)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Paclitaxel 172mg/m2 (cuatro ciclos) más Carboplatino q21d seguido por radiación (1.5Gy 5x/semana=50.4Gy).	Radioterapia con cisplatino semanal (40mg/m2 q7d) de forma concomitante.	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	93/110 (84.5%)	64/82 (78.0%)	<b>RR 1.08</b> (0.94 to 1.25)	62 más por 1000 (desde 47 menos a 195 más)	⊕⊕○ ○ BAJA	
Eventos adversos hematológicos grado 3/4 (seguimiento: rango mediana 37 y 42.5 meses; evaluado con: General)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	no serio	ninguno	37/110 (33.6%)	39/82 (47.6%)	<b>RR 0.6</b> (0.43 to 0.83)	190 menos por 1000 (desde 81 menos a 271 menos)	⊕⊕⊕ ○ MODERADA	
Eventos adversos no hematológicos (seguimiento: rango mediana 37 y 42.5 meses; evaluado con: Alopecia grado 2)												
1	ensayo clínico	serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	no serio	ninguno	96/110 (87.3%)	4/82 (4.9%)	<b>RR 24.9</b> (9.4 to 65.8)	1166 más por 1000 (desde 410 más a 3161 más)	⊕⊕⊕ ○ MODERADA	
Márgenes positivos <sup>4</sup>												
									no estimable	no estimable		
Calidad de vida <sup>4</sup>												
									no estimable	no estimable		

1. ECA fase III, no se aportan detalles sobre la asignación aleatoria ni enmascaramiento en la asignación o el seguimiento. La modificación en el tratamiento fue estandarizado, pero no es claro el impacto en sesgo de selección.

2. Diferencia no significativa
3. Variabilidad importante para la estimación observada
4. No evaluado

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Cisplatino 40mg/m2 semanal más RT y BCT vs. Paclitaxel 50mg/m2 semanal más RT y BCT ser usado para pacientes con carcinoma cervical avanzado, en estadios IB2 a IVA (FIGO) o con recurrencia pélvica central medible?

**Escenario:**

**Referencia:** Geara FB, Shamseddine A, Khalil A, Abboud M, Charafeddine M, Seoud M. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer. Radiat Oncol. 2010;5:84.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m2 semanal más RT y BCT	Paclitaxel 50mg/m2 semanal más RT y BCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: Examen físico, citología vaginal e imaginología)												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	3	53	-	<b>0 mayor</b> (0 mayor a 0 mayor)	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Recaída local o locoregional (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: Examen físico, citología vaginal e imaginología)												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	3/16 (18.8%)	3/15 (20.0%)	<b>RR 0.94</b> (0.22 to 3.94)	12 menos por 1000 (desde 156 menos a 588 más)	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Recaída a distancia (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: Examen físico, citología vaginal e imaginología)												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	4/16 (25.0%)	5/16 (31.3%)	<b>RR 0.75</b> (0.25 to 2.28)	78 menos por 1000 (desde 234 menos a 400 más)	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: rango 120 meses)												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	8/16 (50.0%)	6/15 (40.0%)	<b>RR 1.25</b> (0.57 to 2.75)	100 más por 1000 (desde 172 menos a 700 más)	⊕○ ○○	

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Cisplatino 40mg/m2 semanal más RT y BCT	Paclitaxel 50mg/m2 semanal más RT y BCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
											MUY BAJA	
Eventos adversos hematológicos más frecuentes (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: Leucopenia grado 1/4)												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	3/16 (18.8%)	4/15 (26.7%)	RR 0.7 (0.19 to 2.63)	80 menos por 1000 (desde 216 menos a 435 más)	⊕○ ○ MUY BAJA	
Evento adverso no hematológico más frecuente (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: Diarrea (grado 3/4))												
1	ensayo clínico	muy serio <sup>1</sup>	no serio	no serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	6/16 (37.5%)	8/15 (53.3%)	RR 0.7 (0.32 to 1.55)	160 menos por 1000 (desde 293 más a 363 menos)	⊕○ ○ MUY BAJA	
Márgenes positivos <sup>4</sup>												
									no estimable	no estimable		
Calidad de vida <sup>4</sup>												
									no estimable	no estimable		

1. Ensayo clínico aleatorizado fase II. No es claro el procedimiento de aleatorización ni hubo enmascaramiento en la asignación ni en el seguimiento. Se reporta modificaciones al tratamiento durante el estudio, pero los criterios de esta modificación no están descritos en el artículo, por lo cual podrían estar sesgados.
2. Diferencia no significativa
3. No alcanzada

4. No evaluado

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Carboplatino (dos veces el AUC) y paclitaxel (60mg/m2) cada semana, concomitante con radioterapia. ser usado para pacientes con cáncer cervical localmente avanzado (FIGO IB2-IVA)?

**Escenario:**

**Referencia:** de Vos FY, Bos AM, Gietema JA, Pras E, Van der Zee AG, de Vries EG, et al. Paclitaxel and carboplatin concurrent with radiotherapy for primary cervical cancer. Anticancer Res. 2004;24(1):345-8.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Carboplatino (dos veces el AUC) y paclitaxel (60mg/m2) cada semana, concomitante con radioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Mediana de tiempo libre de progresión de la enfermedad (seguimiento: mediana26 meses; evaluado con: No indicado)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	8	-	-	ver comentario		MUY BAJA
Márgenes positivos (seguimiento: mediana26 meses; evaluado con: No indicado) <sup>3</sup>												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	serious	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	2/8 (25.0%)	ver comentario	no estimable	ver comentario		MUY BAJA
Recaída local o locoregional (seguimiento: mediana26 meses; evaluado con: No indicado)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	0/8 (0.0%)	ver comentario	no estimable	ver comentario		MUY BAJA
Recaída a distancia (seguimiento: mediana26 meses; evaluado con: No indicado)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Carboplatino (dos veces el AUC) y paclitaxel (60mg/m2) cada semana, concomitante con radioterapia		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	1/8 (12.5%)	ver comentario	no estimable	ver comentario	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso hematológico más frecuente (seguimiento: mediana 26 meses; evaluado con: Neutropenia grado 3)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	1/8 (12.5%)	ver comentario	no estimable	ver comentario	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso no hematológico más frecuente (seguimiento: mediana 26 meses; evaluado con: Dolor abdominal grado 1)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	5/8 (62.5%)	ver comentario	no estimable	ver comentario	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Calidad de vida <sup>3</sup>												
									no estimable	no estimable		
Supervivencia global <sup>3</sup>												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Carboplatino (dos veces el AUC) y paclitaxel (60mg/m2) cada semana, concomitante con radioterapia		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
									no estimable	no estimable		

1. Ensayo clínico fase II sin grupo de comparación
2. Estudio de un solo brazo, sin evidencia para evaluar efectividad y seguridad
3. No evaluado

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Carboplatino (100mg/m<sup>2</sup> ó 2xAUC semanal) concurrente con radioterapia ser usado para pacientes con cáncer cervical localmente avanzado?

**Escenario:**

**Referencia:** Katanyoo K, Tangjitgamol S, Chongthanakorn M, Tantivatana T, Manusirivithaya S, Rongsriyam K, et al. Treatment outcomes of concurrent weekly carboplatin with radiation therapy in locally advanced cervical cancer patients. Gynecol Oncol. 2011;123(3):571-6.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Carboplatino (100mg/m <sup>2</sup> ó 2xAUC semanal) concurrente con radioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión (seguimiento: rango 60 meses; evaluado con: Examen físico, incluido pélvico e imaginología)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	93/148 (62.8%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○ MUY BAJA	
Respuesta parcial (seguimiento: rango 24 meses; evaluado con: Persistencia de la enfermedad con valoración estándar por médico tratante)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	6/148 (4.1%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○ MUY BAJA	
Recaída local o locoregional (seguimiento: rango 25-166 meses; evaluado con: Examen físico, incluido pélvico e imaginología)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	7/148 (4.7%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○ MUY BAJA	
Recaída a distancia (seguimiento: rango 25-166 meses; evaluado con: Examen físico, incluido pélvico e imaginología)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	29/148 (19.6%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○	

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Carboplatino (100mg/m <sup>2</sup> ó 2xAUC semanal) concurrente con radioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
											MUY BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: rango 60 meses)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	94/148 (63.5%)	no estimable	no estimable		⊕○ ○○ MUY BAJA	
Eventos adversos hematológicos (seguimiento: rango 24 meses; evaluado con: Anemia, trombocitopenia y neutropenia grado 1 y 2)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	42/148 (28.4%)	no estimable	no estimable		⊕○ ○○ MUY BAJA	
Eventos adversos no hematológicos (seguimiento: rango 24 meses; evaluado con: Náusea, vómito, disurea, diarrea grado 1 y 2)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	58/148 (39.2%)	no estimable	no estimable		⊕○ ○○ MUY BAJA	
Calidad de vida <sup>3</sup>												
								no estimable	no estimable			

1. Ensayo clínico aleatorizado, no se hizo enmascaramiento del seguimiento, no es claro el impacto en sesgo de selección durante el seguimiento, aunque una proporción superior de pacientes salieron del estudio en el grupo A que en el grupo B, debido a eventos adversos.

2. Estudio de un sólo brazo, sin evidencia para efectividad o seguridad del tratamiento
3. No evaluado

## Quimioterapia en falla renal

### Platino

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Carboplatino (dos veces el área bajo la curva) cada semana durante RT vs. sólo RT ser usado para cáncer cervical avanzado localmente (FIGO IB-IV)?

**Escenario:**

**Referencia:** Au-Yeung G, Mileskin L, Bernshaw DM, Kondalsamy-Chennakesavan S, Rischin D, Narayan K. Radiation with cisplatin or carboplatin for locally advanced cervix cancer: the experience of a tertiary cancer centre. J Med Imaging Radiat Oncol. 2013;57(1):97-104.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Carboplatino (dos veces el área bajo la curva) cada semana durante RT	sólo RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (seguimiento: rango 5 años; evaluado con: No indicado)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	serio <sup>3</sup>	toda la residual sugiere espúreo, efecto <sup>4</sup> confusión posible efecto dado que no se observó	32/59 (54.2%)	77/114 (67.5%)	<b>HR 1.19</b> (0.67 to 2.09) <sup>7</sup>	62 más por 1000 1000 (desde 146 mmenos a 229 más)	⊕○ ○ MUY BAJA	
Supervivencia libre de recaída local o locoregional (evaluado con: No indicado)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	serio <sup>3</sup>	toda la residual sugiere espúreo, efecto <sup>4</sup> confusión posible efecto dado que no se observó	50/59 (84 %)	100/114 (88.0%)	<b>RR 0.97</b> (0.85 to 1.10)	25 menos por 1000 (desde 126 menos a 84 menos)	⊕○ ○ MUY BAJA	
Supervivencia libre de recaída a distancia (evaluado con: No indicado)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	serio <sup>3</sup>	toda la residual sugiere espúreo, efecto <sup>4</sup> confusión posible efecto dado que	39/59 (63%)	83/114 (74%)	<b>RR 0.85</b> (0.68 to 1.07)	114 menos por 1000 (desde 244 menos a 53 más)	⊕○ ○ MUY BAJA	

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Carboplatino (dos veces el área bajo la curva) cada semana durante RT	sólo RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
						no se observó efecto <sup>4</sup>						
Supervivencia global (seguimiento: rango 5 años)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio <sup>3</sup>	toda la confusión residual posible sugiere efecto espúreo, dado que no se observó efecto <sup>4</sup>	26/59 (44.1%)	63/114 (55.3%)	HR 1.46 (0.90 to 2.35) <sup>7</sup>	138 más por 1000 (desde 37 menos a 299 más)		MUY BAJA
Eventos adversos <sup>5</sup>												
									no estimable	no estimable		
Márgenes positivos <sup>5</sup>												
									no estimable	no estimable		
Calidad de vida <sup>5</sup>												
									no estimable	no estimable		

1. Cohorte retrospectiva.
2. De las 59 pacientes que recibieron carboplatino, 16 (27 %) se debió a fallas en función renal
3. Diferencia no significativa
4. Aunque se sabe que la proporción de pacientes con falla renal del grupo que recibió carboplatino, para el grupo de comparación no se sabe cuál proporción tiene falla renal, por lo cual los resultados pueden estar confundidos por esta condición, entre otras.
5. En la estimación del HR, se observa diferencias estadísticamente significativas, pero se estiman de forma inversa (HR de no RT vs. Carboplatino: 1.56 IC95 % 1.04-2.34)

6. No evaluado
7. Ajustado por características de base (edad, FIGO, compromiso de cuerpo uterino, log del volumen del tumor, nodos positivos)

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Carboplatino (100mg/m2) semanal más RT y BCT vs. Cisplatino 40mg/m2 semanal más RT y BCT ser usado para pacientes con cáncer cervical localmente avanzado (FIGO IB1 a IVA)?

**Escenario:**

**Referencia:** Nam EJ, Lee M, Yim GW, Kim JH, Kim S, Kim SW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. *Oncologist*. 2013;18(7):843-9.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Carboplatino (100mg/m2) semanal más RT y BCT	Cisplatino 40mg/m2 semanal más RT y BCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Márgenes positivos (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: Respuesta parcial + enfermedad estable. De acuerdo a criterios de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, con examen físico+citología vaginal+imagenología)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	serio <sup>3</sup>	toda la confusión residual posible sugiere efecto espúreo, dado que no se observó efecto <sup>4</sup>	20/50 (40.0%)	14/48 (29.2%)	<b>RR 1.37</b> (0.79 to 2.39)	108 más por 1000 (desde 61 menos a 405 más)	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	
Progresión de la enfermedad (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: De acuerdo a criterios de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, con examen físico+citología vaginal+imagenología)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	serio <sup>3</sup>	toda la confusión residual posible sugiere efecto espúreo, dado que no se observó efecto <sup>4</sup>	5/50 (10.0%)	4/48 (8.3%)	<b>HR 1.21</b> (0.52 to 2.81)	17 más por 1000 (desde 39 menos a 134 más)	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	
Recaída local o locoregional (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: De acuerdo a criterios de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, con examen físico+citología vaginal+imagenología)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	muy serio <sup>3</sup>	toda la confusión residual posible sugiere efecto espúreo, dado que no se observó efecto <sup>4</sup>	3/50 (6.0%)	2/48 (4.2%)	<b>RR 1.44</b> (0.25 to 8.24)	18 más por 1000 (desde 31 menos a 302 más)	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	
Recaída a distancia (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: De acuerdo a criterios de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, con examen físico+citología vaginal+imagenología)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Carboplatino (100mg/m2) semanal más RT y BCT	Cisplatino 40mg/m2 semanal más RT y BCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	muy serio <sup>3</sup>	toda la confusión residual posible sugiere efecto espúreo, dado que no se observó efecto <sup>4</sup>	6/50 (12.0%)	8/48 (16.7%)	<b>RR 0.72</b> (0.27 to 1.92)	47 menos por 1000 (desde 122 menos a 153 más)	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: rango 120 meses)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	muy serio <sup>3</sup>	toda la confusión residual posible sugiere efecto espúreo, dado que no se observó efecto <sup>4</sup>	/50	/48	<b>HR 1.8</b> (0.49 to 6.54)	0 menos por 1000 (desde 0 menos a 0 menos)	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso hematológico más frecuente (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: Trombocitopenia grado 0)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	serio <sup>3</sup>	toda la confusión residual posible sugiere efecto espúreo, dado que no se observó efecto <sup>4</sup>	43/51 (84.3%)	39/48 (81.3%)	<b>RR 1.04</b> (0.87 to 1.24)	33 más por 1000 (desde 106 menos a 195 más)	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso no hematológico más frecuente (seguimiento: rango 120 meses; evaluado con: Falla renal y zoster grado 0)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	serio <sup>3</sup>	toda la confusión residual posible sugiere efecto espúreo, dado que no se observó efecto <sup>4</sup>	50/51 (98.0%) <sup>5</sup>	48/48 (100.0%) <sup>5</sup>	<b>RR 0.98</b> (0.94 to 1.02)	20 menos por 1000 (desde 20 más a 60 menos)	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Calidad de vida <sup>6</sup>												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Carboplatino (100mg/m2) semanal más RT y BCT	Cisplatino 40mg/m2 semanal más RT y BCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
									no estimable	no estimable		

1. Estudio de cohorte ambispectiva, con comparador histórico. Hay diferencias significativas en el tiempo de seguimiento de la población, implicaría sesgo de selección.
2. Evidencia indirecta para pacientes con falla renal. Las pacientes del grupo CarboRT podían tener falla renal, pero no se especifican los desenlaces en esta población
3. Diferencias no significativas
4. Aunque no hay diferencias significativas en las características de base de la población, los tiempos de seguimiento son diferentes y el comparador histórico es basado en una cohorte retrospectiva
5. Por cada evento mencionado
6. No evaluado

## Gemcitabina

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** Gemcitabina 300mg/m2 más RT ser usado para carcinoma cervical localmente avanzado (FIGO IIB-IVB) y falla renal?

**Escenario:**

**Referencia:** Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Duenas-Gonzalez A. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. Anticancer Drugs. 2004;15(8):761-6.

Evaluación de la calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Gemcitabina 300mg/m2 más RT		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Márgenes positivos (seguimiento: rango 6-14 meses; evaluado con: Respuesta parcial, con examen físico y citología vaginal)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	1/9 (11.1%) <sup>3</sup>	ver comentario	no estimable	ver comentario		
Progresión de la enfermedad (seguimiento: rango 6-14 meses; evaluado con: No respuesta completa, con examen físico y citología vaginal)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	2/9 (22.2%)	ver comentario	no estimable	ver comentario		
Recaída local o locoregional (seguimiento: rango 6-14 meses; evaluado con: Con examen físico y citología vaginal)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	1/9 (11.1%)	ver comentario	no estimable	ver comentario		
Recaída a distancia (seguimiento: rango 6-14 meses; evaluado con: Metástasis, con examen físico y citología vaginal)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	1/9 (11.1%)	ver comentario	no estimable	ver comentario		

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Gemcitabina 300mg/m2 más RT		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
											MUY BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: rango 6-14 meses)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	9/9 (100.0%)	ver comentario	no estimable	ver comentario	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	
Evento adverso hematológico más frecuente (seguimiento: rango 6-14 meses; evaluado con: Leucopenia grado 3/4)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	9/9 (100.0%)	ver comentario	no estimable	ver comentario	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	
Evento adverso no hematológico más frecuente (seguimiento: rango 6-14 meses; evaluado con: Disuria y proctitis)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno ol.p...μζ¶	9/9 (100.0%) <sup>4</sup>	ver comentario	no estimable	ver comentario	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	
Calidad de vida <sup>5</sup>												
									no estimable	no estimable		

1. Serie de casos, sin grupo de comparación
2. Evidencia indirecta para seguridad y efectividad, estudio de un sólo brazo
3. Paciente con FIGO IVB

4. Por cada evento mencionado
5. No evaluado

### 5 FU

**Autor:**

Cepeda

M

**Fecha:**

**Pregunta:** 5-FU (1g/m<sup>2</sup>) y cisplatino (50mg/m<sup>2</sup>) ó carboplatino (300mg/m<sup>2</sup>) ser usado para cáncer cervical avanzado (FIGO IIB a IVA)?

**Escenario:**

**Referencia:** Ghaemmaghami F, Behtash N, Yarandi F, Moosavi A, Modares M, Toogeh G, et al. First-line chemotherapy with 5-FU and platinum for advanced and recurrent cancer of the cervix: a phase II study. J Obstet Gynaecol. 2003;23(4):422-5.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	5-FU (1g/m <sup>2</sup> ) y cisplatino (50mg/m <sup>2</sup> ) ó carboplatino (300mg/m <sup>2</sup> )	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Progresión de la enfermedad (seguimiento: mediana 228 days; evaluado con: Aparición de nuevas lesiones o incremento de más de 50 % en la suma de dos diámetros perpendiculares de cualquier lesión, en 8 semanas después de iniciar el tratamiento. Examen físico e imagirológico)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	2/10 (20.0%)	no estimable	no estimable		MUY BAJA	
Recaída local o locoregional (seguimiento: rango 12 meses; evaluado con: Examen físico e imagirológico)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	8/10 (80.0%)	no estimable	no estimable		MUY BAJA	
Recaída a distancia (seguimiento: rango 12 meses; evaluado con: Examen físico e imagirológico)												
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	1/10 (10.0%)	no estimable	no estimable		MUY BAJA	
Supervivencia global (seguimiento: rango 12 meses)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	5-FU (1g/m2) y cisplatino (50mg/m2) ó carboplatino (300mg/m2)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	3/10 (30.0%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso hematológico más frecuente (seguimiento: rango 12 meses; evaluado con: Trombocitopenia grado 0)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	40/42 (95.2%) <sup>3</sup>	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Evento adverso no hematológico más frecuente (seguimiento: rango 12 meses; evaluado con: Alopecia grado 0)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	41/42 (97.6%) <sup>3</sup>	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Respuesta parcial (seguimiento: mediana 6.6 meses; evaluado con: Reducción en 50 % de la suma de los dos diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles clínicamente o radiográficamente en al menos 1 mes)											
1	estudio observacional	muy serio <sup>1</sup>	no serio	muy serio <sup>2</sup>	no serio	ninguno	3/10 (30.0%)	no estimable	no estimable	⊕○ ○○ MUY BAJA	
Calidad de vida <sup>4</sup>											

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	5-FU (1g/m2) y cisplatino (50mg/m2) ó carboplatino (300mg/m2)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
								no estimable	no estimable		

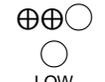
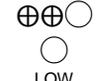
1. Ensayo clínico fase II de un sólo brazo
2. Ensayo de un brazo, la evidencia es indirecta para efectividad y seguridad. Sólo los pacientes con falla renal recibieron carboplatino, fueron dos pacientes en el estudio
3. Denominador corresponde a ciclos de quimioterapia
4. No evaluado

## Quimioterapia Neoadyuvante

**Tabla A7.5 –Estudios que comparan quimioterapia neoadyuvante antes de cirugía comparado con Cirugía sola**

**Author(s):** Lina Ma. Rincón M  
**Question:** Quimioterapia Neoadyuvante antes de cirugía comparada con Cirugía sola para cáncer de cuello uterino Tratamiento  
**Settings:**  
**Bibliography (systematic reviews):** Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD007406.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quimioterapia Neoadyuvante antes de cirugía	Cirugía Sola	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Supervivencia Global (assessed with: Tiempo a la Muerte)												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	/545	/526	<b>HR 0.77</b> (0.62 to 0.96)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Supervivencia Libre de progresión (assessed with: Tiempo al evento)												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	/522	/505	<b>HR 0.75</b> (0.61 to 0.93)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Tasa de recurrencia local (assessed with: Patología)												
4	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	none	56/369 (15.2%)	78/368 (21.2%)	<b>OR 0.67</b> (0.45 to 0.99)	59 fewer per 1000 (from 2 fewer to 104 fewer)	⊕⊕○ ○ LOW	
Tasa de recurrencia a distancia (assessed with: Patología)												
4	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>4</sup>	none	38/369 (10.3%)	55/368 (14.9%)	<b>OR 0.72</b> (0.45 to 1.14)	37 fewer per 1000 (from 17 more to 76 fewer)	⊕○○○ ○ VERY LOW	

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quimioterapia Neoadyuvante antes de cirugía	Cirugía Sola	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Tasa de resección radical (assessed with: Patología)												
5	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	not serious	serious <sup>4</sup>	none	441/479 (92.1%)	404/461 (87.6%)	<b>OR 1.55</b> (0.96 to 2.5)	40 more per 1000 (from 4 fewer to 70 more)	 VERY LOW	
Infiltración parametrial (assessed with: Patología)												
5	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>6</sup>	not serious	not serious	none	78/468 (16.7%)	110/440 (25.0%)	<b>OR 0.58</b> (0.41 to 0.82)	88 fewer per 1000 (from 35 fewer to 130 fewer)	 LOW	
Estado linfático (assessed with: Patología)												
5	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>7</sup>	not serious	not serious	none	103/468 (22.0%)	153/440 (34.8%)	<b>OR 0.54</b> (0.4 to 0.73)	124 fewer per 1000 (from 68 fewer to 172 fewer)	 LOW	

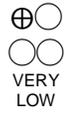
MD – mean difference, RR – relative risk

1. La imposibilidad para realizar cegamiento debido a la diferencia en los tratamientos podría afectar desenlaces subjetivos como los hallazgos patológicos
2. Se reportó un I<sup>2</sup> = 58% que implica cambios entre las diferencias observadas cuando se realiza análisis con modelo de efectos aleatorios
3. No explanation was provided
4. Los intervalos de confianza reportados son amplios
5. Los resultados difieren ampliamente entre estudios con un I<sup>2</sup> = 82%
6. Aunque hubo evidencia de heterogeneidad (I<sup>2</sup> = 55%) los resultados se mantuvieron significativos cuando se realizó análisis con modelo de efectos aleatorios
7. Aunque hubo evidencia de heterogeneidad (I<sup>2</sup> = 64%) los resultados se mantuvieron significativos cuando se realizó análisis con modelo de efectos aleatorios

**Tabla A7.6 –Estudios que comparan quimioterapia neoadyuvante antes de cirugía comparado con Cirugía sola en estadios IB1 a IIA**

**Author(s):** Lina Ma. Rincón M  
**Question:** Quimioterapia Neoadyuvante antes de cirugía comparada con Cirugía sola para cáncer de cuello uterino estadios IB1 a IIA Tratamiento  
**Settings:**  
**Bibliography (systematic reviews):** Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2013;39(2):115-24.

Quality assessment							Ne of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quimioterapia Neoadyuvante antes de cirugía	Cirugía Sola	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Reducción de tamaño tumoral (> 0 = 4cm) (assessed with: Imagenológica)												
9	observational studies	not serious	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none	134/450 (29.8%)	407/673 (60.5%)	<b>OR 0.22</b> (0.13 to 0.39)	353 fewer per 1000 (from 231 fewer to 439 fewer)		VERY LOW
Invasión linfovascolar (assessed with: Imagenológico)												
9	observational studies	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	none	185/576 (32.1%)	354/779 (45.4%)	<b>OR 0.49</b> (0.29 to 0.84)	165 fewer per 1000 (from 43 fewer to 260 fewer)		VERY LOW
Profundidad de la invasión estromal (assessed with: Imagenológico)												
9	observational studies	not serious	serious <sup>3</sup>	not serious	not serious	none	237/558 (42.5%)	506/709 (71.4%)	<b>OR 0.45</b> (0.23 to 0.89)	185 fewer per 1000 (from 24 fewer to 349 fewer)		VERY LOW
Resección de márgenes positivos (assessed with: Histología)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quimioterapia Neoadyuvante antes de cirugía	Cirugía Sola	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
9	observational studies	not serious	serious <sup>4</sup>	not serious	not serious	none			<b>OR 0.77</b> (0.48 to 1.23)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	
Invasión parametrial (assessed with: Histología)												
9	observational studies	not serious	serious <sup>5</sup>	not serious	not serious	none	79/630 (12.5%)	145/858 (16.9%)	<b>OR 0.63</b> (0.43 to 0.86)	55 fewer per 1000 (from 20 fewer to 89 fewer)	 VERY LOW	
Metástasis a nódulos linfáticos (assessed with: Histología)												
9	observational studies	not serious	serious <sup>6</sup>	not serious	not serious	none	158/570 (27.7%)	288/825 (34.9%)	<b>OR 0.61</b> (0.37 to 0.99)	103 fewer per 1000 (from 2 fewer to 184 fewer)	 VERY LOW	

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Se reporta I<sup>2</sup>=73% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 73% para ECA, y de 75% para estudios observacionales
2. Se reporta I<sup>2</sup>=76% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 89% para ECA, y de 38% para estudios observacionales
3. Se reporta I<sup>2</sup>=80% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 86% para ECA, y de 36% para estudios observacionales
4. Se reporta I<sup>2</sup>=12% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 68% para ECA, y de 0% para estudios observacionales
5. Se reporta I<sup>2</sup>=34% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 74% para ECA, y de 0% para estudios observacionales
6. Se reporta I<sup>2</sup>=64% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 60% para ECA, y de 54% para estudios observacionales

**Author(s):** Lina Ma. Rincón M:  
**Question:** Quimioterapia Neoadyuvante antes de cirugía comparada con Cirugía sola para cáncer de cuello uterino estadios IB1 a IIA  
**Settings:** Tratamiento  
**Bibliography (systematic reviews):** Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(2):115-24.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quimioterapia Neoadyuvante antes de cirugía	Cirugía Sola	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Recurrencia global (assessed with: Patología)												
9	observational studies	not serious	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	none			<b>OR 0.76</b> (0.5 to 1.17)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		VERY LOW
Recurrencia loco-regional (assessed with: Patología)												
9	observational studies	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	none			<b>OR 0.92</b> (0.67 to 1.26)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		VERY LOW
Metástasis a distancia (assessed with: Imaginológico)												
9	observational studies	not serious	serious <sup>3</sup>	not serious	not serious	none	49/630 (7.8%)	86/793 (10.8%)	<b>OR 0.61</b> (0.42 to 0.89)	39 fewer per 1000 (from 11 fewer to 60 fewer)		VERY LOW
Necesidad de radioterapia adyuvante												
9	observational studies	not serious	serious <sup>4</sup>	not serious	not serious	none	214/620 (34.5%)	483/912 (53.0%)	<b>OR 0.57</b> (0.33 to 0.98)	139 fewer per 1000 (from 5 fewer to 259 fewer)		VERY LOW

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quimioterapia Neoadyuvante antes de cirugía	Cirugía Sola	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión (assessed with: Tiempo a evento)												
9	observational studies	not serious	serious <sup>4</sup>	not serious	not serious	none			OR 1.12 (0.85 to 1.46)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	
Supervivencia Global (assessed with: Tiempo a muerte)												
9	observational studies	not serious	serious <sup>4</sup>	not serious	not serious	none			OR 1.12 (0.88 to 1.36)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Se reporta I<sup>2</sup>=56% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 72% para ECA, y de 14% para estudios observacionales
2. Se reporta I<sup>2</sup>=37% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 52% para ECA, y de 0% para estudios observacionales
3. Se reporta I<sup>2</sup>=14% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 49% para ECA, y de 0% para estudios observacionales
4. Se reporta I<sup>2</sup>=0% para el resultado global, y en análisis por subgrupos de acuerdo a tipo de estudio
5. Se reporta I<sup>2</sup>=73% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 49% para ECA, y de 80% para estudios observacionales
6. Se reporta I<sup>2</sup>=40% para el resultado global, y en análisis por subgrupos se reporta I<sup>2</sup> = 27% para ECA, y de 0% para estudios observacionales

## Radioterapia en infiltración para-aórtica

**Tabla A7.7 – Estudios que comparan radioterapia para-aórtica con IMRT**

**Author(s):** MTV  
**Question:** IMRT compared to Radioterapia para-aórtica in mujeres con cancer de cuello uterino con compromiso de la cadena para aórtica  
**Settings:** Pacientes con carcinoma de cuello uterino cuyo compromiso de nódulos linfáticos para-aórticos fuera recién diagnosticado.  
**Bibliography (systematic reviews):** Du X-l, Sheng X-g, Jiang T, Yu H, Yan Y-f, Gao R, et al. Intensity-modulated Radiation Therapy Versus Para-aortic Field Radiotherapy to Treat Para-aortic Lymph Node Metastasis in Cervical Cancer: Prospective Study. Croatian Medical Journal. 2010;51(3):229-36.

Quality assessment							Nº of patients		Impact	Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IMRT	Radioterapia para-aórtica			
Respuesta completa y parcial al tratamiento (follow up: range 0-4 years; assessed with: Desaparición de la enfermedad mediante Ultrasonido, Tomografía o PET luego de 1-3 meses de tratamiento.)											
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect	25/28 (89.3%)	13/32 (40.6%)	RR estimado con la información brindada: 2.2 IC95% 1.41 a 3.42	⊕○○○ ○ VERY LOW	
Sobrevida Global (follow up: range 0-3 years; assessed with: Tasa de supervivencia global)											
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect	/28	/32	Sobrevivencia los 3 años IMRT 36.4% RT para aórtica: 15.6% p=0.0.16	⊕○○○ ○ VERY LOW	
Índice de conformidad clínico (follow up: range 0-4 years; assessed with: Volumen planeado/ Volumen que recibió la dosis prescrita.)											
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect	0.68/28 (2.4%)	0.3/32 (0.9%)	IMRT: 0.680±0.067 RT para-aórtica: 0.300±0.054	⊕○○○ ○ VERY LOW	
Toxicidad de cordón espinal (follow up: range 0-4 years; assessed with: Dosis en Gy recibida por Órganos a riesgo (Cordón Espinal))											

Quality assessment							Nº of patients		Impact	Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IMRT	Radioterapia para-aórtica			
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect	26.1/28 (93.2%)	46.3/32 (144.7%)	IMRT: 26.1±9.8 RT Para-aórtica: 46.3±30.8 (p=0.001)	⊕○○○ ○ VERY LOW	
Toxicidad Aguda Gastrointestinal (follow up: 0-90 days; assessed with: Enteritis Aguda Grado 3/4)											
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect	1/28 (3.6%)	6/32 (18.8%)	RR Estimado con la información reportada: 0.19 IC95% 0.02 a 1.49	⊕○○○ ○ VERY LOW	

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Estudio de intervenciones no aleatorizado, sin evidencia de realización de otros métodos de control de sesgos como el ocultamiento de la intervención y el cegamiento de los participantes o evaluadores.
2. Bajo tamaño de muestra.

**Tabla A7.8 –Estudios que comparan radioterapia pélvica con IMRT**

**Author(s):**

**MTV**

**Question:** Radioterapia completa de pelvis (WP-CRT) compared to Radioterapia de intensidad modulada completa de pelvis (WP-IMRT) in Pacientes con cáncer infiltrante de cuello uterino

**Settings:** Pacientes con Cancer escamocelular del cérvix estadio FIGO IIB-IIIIB.

**Bibliography (systematic reviews):** Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;87(3):542-8

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radioterapia completa de pelvis (WP-CRT)	Radioterapia de intensidad modulada completa de pelvis (WP-IMRT)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Sobrevida libre de enfermedad (follow up: range 27 months)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	none	/22	/22	WP-IMRT 60% WP-CRT: 79.4% (p= 0.651) RR estimado con la información reportada: 0.76 (IC95% 0.50 a 1.14)		⊕⊕ ○○ LOW	
Sobrevida Global (follow up: range 27 months)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	none	/22	/22	WP-IMRT: 85.7% WP-CRT: 76% (p=0 .645) RR estimado con la información reportada: 1.11 (IC95% 0.84 a 1.48)		⊕⊕ ○○ LOW	
Toxicidad aguda (follow up: range 0-90 days; assessed with: Toxicidad gastrointestinal aguda grado 3)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	none	6/22 (27.3%)	1/22 (4.5%)	<b>RR 0.167</b> (0.021 to 1.272)	38 fewer per 1000 (from 12 more to 45 fewer)	⊕⊕ ○○ LOW	
Toxicidad Gastrointestinal Crónica (follow up: No especificado)												

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radioterapia completa de pelvis (WP-CRT)	Radioterapia de intensidad modulada completa de pelvis (WP-IMRT)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	none	11/22 (50.0%)	3/22 (13.6%)	Datos reportados: (WP-IMRT: 13.6% WP-CRT 50%; IC95% .084-631; P =0.011) RR estimado: 0.28 IC95% 0.09 a 0.84		⊕⊕ ○○ LOW	

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Estudio de intervenciones que si bien fue aleatorizado, presenta incertidumbres hacia otros aspectos metodológicos tales como el ocultamiento, el cegamiento en el análisis o la evaluación de los desenlaces. Adicionalmente, presenta un alto riesgo de sesgo de reporte de resultados.
2. Bajo tamaño de muestra

## Anexo 8: Grupo focal con pacientes

### Introducción

El grupo focal objeto del presente informe, fue realizado en el marco del proceso de elaboración de la guía de práctica clínica para pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, este ejercicio permitió explorar de forma abierta las necesidades de las mujeres en relación con la información referente a la tamización, la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de esta enfermedad.

### Equipo de trabajo del grupo focal

Para el desarrollo de la guía de pacientes y del grupo focal se conformó un equipo de cuatro enfermeras con diferentes especialidades para la realización y el análisis de la información obtenida en el grupo focal.

**Tabla A8.1. Equipo de trabajo del grupo focal**

Nombre	Formación	Afiliación Institucional
Joanna Bedoya Delgado	Enfermera, Magíster en Salud Pública (C)	INC - UNAL
Carolina Ávila Pinto	Enfermera, Magíster en Salud Pública (C)	INC
Carolina Manosalva Roa	Enfermera, Magíster en Historia	INC - UNAL
Diana Carolina Vargas Franco	Enfermera	INC

### Objetivos

#### Objetivo general

Indagar acerca de la experiencia y expectativas de los procesos de tamización, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, en mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, mediante la aplicación una entrevista grupal semiestructurada, a partir de la cual se obtenga información que oriente la elaboración de la guía para pacientes.

#### Objetivos específicos

- Conocer la experiencia de las mujeres frente a los programas de tamización para cáncer de cuello uterino.
- Identificar las necesidades de información de mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino.
- Establecer los desenlaces esperados por las mujeres a quienes les han diagnosticado cáncer de cuello uterino.
- Adquirir información para elaborar la guía para pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino.

#### Selección de participantes

Para el proceso de selección se definió como criterio de inclusión que las participantes fueran mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino. El desarrollo de este proceso se describe en los siguientes apartados.

#### Fase 1 - Convocatoria:

Se realizó una invitación a diferentes IPS para que desde estas instituciones fuera entregada la

información a las pacientes que cumplieran el criterio de inclusión, o para obtener datos de contacto con los que el equipo de trabajo llevara a cabo esta gestión. A continuación se presenta la invitación realizada.

*La presente tiene como fin solicitar el apoyo en la convocatoria de 1, máximo 2 pacientes de su IPS, con el fin de invitarlas a participar en un grupo focal para discutir y compartir la experiencia frente al diagnóstico de cáncer de cuello uterino.*

*Nosotros correríamos con los gastos del transporte de la o las pacientes.*

*A continuación envío la invitación.*

*El Instituto Nacional de Cancerología tiene el gusto de invitarla a un encuentro de mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, con el fin de conversar y compartir acerca de su experiencia.*

*Con esta actividad esperamos adquirir información para construir la Guía para Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Cuello Uterino.*

*Lugar: Instituto Nacional de Cancerología – Séptimo Piso*

*Fecha: Diciembre 6 de 2014*

*Hora: 11:00 a.m. - 1:00 p.m.*

En dicho proceso fue enviada la información a diez (10) instituciones de salud de índole privada y pública (Tabla A8.2). De esta convocatoria se logró contacto efectivo con tres (3) de ellas, las cuales brindaron su apoyo haciendo entrega de un listado de mujeres con sus datos de contacto.

**Tabla 2. Contactos Institucionales**

Institución	Nombre	Telefono de contacto	Contacto efectivo
INC	Enfermera gestora Servicio de Ginecología Oncológica	3341111 Ext. 5408	SI
SALUDCOOP	Luis Jairo Bonilla Osma Médico Cirujano Especialista Obstetricia y Ginecología Asociación Colombiana de Patología Cervical y Colposcopia	3174292128	SI
SDS	Cristina Robayo Referente de CCU	3649090 Ext. 9886	NO
Hospital de Usaquén	Angelica Viracacha Referente Programa de crónicos	3013849746	NO
Hospital San Blas	Gina Lorena Enfermera Referente Programa de crónicos	3112836305	NO
Hospital San Cristóbal	Rosalba Rivera Referente Promoción y Prevención	3114684612	NO
Hospital del Sur	Maryore Suazo Coordinadora de Territorios	3016611947	NO
Hospital de Usme	Noris Arteaga Referente CCU	3208669364	NO
Hospital La Victoria	Rosalba Ruiz Coordinadora consulta Externa	3125240950	NO
Gobernación de Cundinamarca	Jenny Yepes Referente promoción y Prevención	3014603867	SI

### Fase 2 – Contacto e invitación:

Como resultado de dicha convocatoria se obtuvo información de 50 mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino, quienes fueron contactadas vía telefónica y se les realizó la invitación a participar en el grupo focal (Tabla. A8.3).

**TABLA A8.3. Relación de mujeres contactadas vs asistentes.**

Diagnóstico	Contactos	Llamadas efectivas	Confirmadas	Asistentes
Mujeres con diagnóstico de cancer de cuello uterino	50	45	15	7

A continuación se relaciona la identificación sociodemográfica de las mujeres que participaron en el grupo focal.

**Tabla A8.4. Identificación sociodemográfica de las mujeres participantes en el grupo focal**

Edad	Lugar de residencia	Nivel educativo	Ocupación
36	Bogotá	Primaria	Hogar
40	Bogotá	Primaria	Hogar
35	Bogotá	3ro Bachillerato	Empleada
64	Bogotá	Sin escolaridad	Hogar
66	Bogotá	2do primaria	Hogar
40	Bogotá	Bachiller	Operaria de máquinas
63	Bogotá	Sin escolaridad	Independiente
50	Bogotá	Bachiller	Secretaría
63	Bogotá	Sin escolaridad	Independiente

La jornada se llevó a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología, el día 6 de diciembre del 2014, con una duración aproximada de hora y media.

### Metodología

Entiéndase por grupo focal, una técnica de recolección de datos mediante una entrevista grupal semiestructurada, la cual gira alrededor de una temática propuesta por el investigador (1). Esta sección contiene una descripción general de cómo fue llevado a cabo el proceso de indagación y obtención de información que posteriormente va a permitir la elaboración de la guía para pacientes.

### Elaboración de preguntas

En un primer momento, los líderes de la Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino, entregaron al equipo de elaboración del grupo focal las preguntas que orientaron la realización de dicha guía. Éstas fueron revisadas y tenidas en cuenta a la hora de construir las preguntas orientadoras del grupo focal.

En principio se llevó a cabo el análisis de las preguntas orientadoras, luego se modificaron de modo que cumplieran con los objetivos del grupo focal, de esta primera elaboración se obtuvo un listado preliminar de diez preguntas. Posteriormente, se realizó una evaluación de este listado, con el fin de definir los aspectos prioritarios de consulta a las mujeres, teniendo en cuenta el tiempo con el que se contaba para llevar a cabo el grupo focal, obteniendo así, cuatro preguntas que fueron elaboradas en un lenguaje comprensible para las mujeres.

### Preguntas orientadoras

1. ¿Cómo fue su experiencia en las siguientes situaciones: examen (tamizaje), notificación, tratamiento y seguimiento?
2. ¿Cómo considera que deberían ser estos momentos: examen (tamizaje), notificación, tratamiento y seguimiento?
3. De acuerdo a su experiencia, ¿qué información considera necesaria para comprender y enfrentar un diagnóstico de cáncer de cuello uterino?
4. ¿De qué manera le gustaría recibir esta información?

### Plan de trabajo – Grupo Focal

El plan de trabajo (Tabla A8.6), permitió tener la bitácora del desarrollo del grupo focal. Se incluyó la realización de una presentación inicial (Figura A8.1), con la cual se dio a conocer a las mujeres la información más relevante en relación con la definición, diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino.

**Tabla 6. Plan de trabajo y desarrollo del grupo focal**

DESCRIPCIÓN ACTIVIDAD	RESPONSABLE	TIEMPO
Bienvenida a las mujeres. Se realizó la presentación del equipo de trabajo y de manera muy clara se informó el objetivo del grupo focal. Se dio un espacio para que cada una de las mujeres asistentes al grupo focal se presentara (nombre, expectativas).	Joanna Bedoya	5 minutos
Explicación de la metodología de trabajo Se explicó cada una de las fases o momentos del grupo focal.	Carolina Manosalva	5 Minutos
Presentación de conceptos básicos Que es el cáncer de cuello uterino Etapas del cáncer de cuello uterino Tratamientos quirúrgicos Quimioterapia Radioterapia	Joanna Bedoya	10 minutos
Preguntas Se llevó a cabo la presentación de las preguntas orientadoras para dar lugar al proceso de discusión grupal.	Carolina Manosalva	5 Minutos
Discusión grupal Se enunciaron las preguntas y se permitió a las mujeres hablar de sus experiencias, aportes y sugerencias.	Carolina Manosalva	1 hora y 15 min
Cierre	Carolina Manosalva	5 minutos

### Preguntas orientadoras mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino

#### Pregunta 1. Mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino

¿Cómo fue su experiencia en las siguientes situaciones: examen (tamizaje), notificación, tratamiento y seguimiento?

Respuestas	Categorías sobresalientes
<b>TAMIZACIÓN</b>	
<p><i>Yo me realizaba la citología todos los años, y salían bien, sólo hasta marzo del año pasado me salió mal... Al Instituto llegué hace tres meses... Yo no tengo claro lo que tengo, como todo se lo dicen a la hija, a ella es la que le dicen todo, a ella.</i></p>	
<p><i>El proceso fue muy extraño me tomé las citologías y todo me salía bien, pero yo le dije a la ginecóloga que quería hacerme otra citología porque tenía un flujo muy feo, la ginecóloga accedió y me la repitió y no salía nada. Me envió una colposcopia porque en la citología no salía nada, en la colposcopia se dieron cuenta del tumor que tenía en el útero...</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Explicación clara sobre los resultados de la citología a la paciente.</li> <li>• Promover otros mecanismos de diagnóstico más específicos.</li> </ul>
<p><i>Yo me hice la citología en el Hospital de la Victoria y me salió de alto riesgo, me llamaron a la casa y que fuera a recogerlos y me dijeron que ya estaba en las últimas. Fui y me entregaron la citología me hicieron biopsia y colposcopia y me salió que tenía el VPH, me mandaron a la Liga Contra el Cáncer y que me hicieran otra citología. En el Hospital de la Victoria no me entregaron los exámenes... me tocó hacer un derecho de petición para que me entregaran los resultados... perdí 6 (seis) meses pidiendo los exámenes. En la Liga me hicieron la citología y me dijeron que estaba bien... volví al Hospital de la Victoria y me dijeron que la citología estaba mal hecha... pasaron 2 (dos) meses y nada de tratamiento.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demoras en la atención.</li> <li>• Barreras en el acceso a exámenes de tamización.</li> <li>• Unificación de criterios y exámenes de tamización.</li> <li>• Claridad en los criterios de tamización en mujeres con histerectomía.</li> </ul>
<p><i>Hace unos 22 años, me hicieron histerectomía abdominal y el médico me dijo que habían sacado tod, hasta los ovarios y yo le preguntaba al médico y a varias personas, a la enfermera, que si yo no tenía útero, que si me tenían que hacer la citología, ellas me decían que ya no necesitaba eso...</i></p>	
<b>NOTIFICACIÓN</b>	
<p><i>Pues cuando me dijeron me dio duro, me dio muy duro, de ahí me mandaron para la 3. En la 30 me sacaron un pedacito y lo mandaron para Estados Unidos, como al mes, volví otra vez y me mandaron directo para acá (INC) y aquí me sacaron otro pedacito para examinar y me dijeron que tenía cáncer en la trompa de la matriz... Me hicieron una cirugía, creo que salió mal, porque tengo cirugía otra vez el 3 de enero, creo que salió mal, creo que la cirugía salió mal, toca esperar a ver, esperar a ver qué pasa, solamente Dios y los doctores son los únicos que saben... Ya tengo la orden para la cirugía.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acompañamiento en la notificación debido a la connotación de un diagnóstico de cáncer y su asociación directa con la muerte.</li> <li>• Temor en la notificación.</li> </ul>
<p><i>Yo tengo un bebe pequeño de 19 meses... a mi me dijeron que tenía cáncer, que no le diera seno, que lo dejara quieto, que no lo puedo alzar, ni darle pecho...</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Claridad en los resultados, unificación de criterios.</li> </ul>
<p><i>A mi fue tanto el susto que me dio, que yo no sabía que hacer, que vaya a un lado, fui y pagué a un lugar plata para que me vieran y me hicieron un examen... uno paga lo que sea pa que le digan, pero no me dio ningún resultado, me dijo que vengan a las 3 de la tarde... y me dijo que quieren el doctor... el doctor me dijo que no hay resultado... me dijo a usted hay que sacarle el útero... váyase para Suba que hay que sacarle el útero.. esa fue la solución que me dio... no me dijo nada más... hagan las vueltas para operarla en Suba... a mi me dio una tristeza y entonces me fui parando y me dije que no puede ser... me fui</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la notificación falta de información a las pacientes en relación con lo que sucede y el proceso que se va a continuar.</li> <li>• Promover información adecuada y opciones de tratamiento.</li> </ul>

Respuestas	Categorías sobresalientes
<p><i>para Profamilia allá me recomendaron que me fuera al INC que allá le hacen todos los exámenes y le dicen que tiene... yo le dije a mi hijo que camine al INC y que me autoricen... me habían autorizado para Santa Clara pero allá no hay oncólogo... pero allá no me hacen ese examen.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barreras de acceso por tramitología.</li> <li>• Desconocimiento.</li> </ul>
<p><i>Aquí (INC) es muy bueno porque uno tiene toda la información, a mí al principio me atendieron en la Clínica Palermo y me remitieron con un médico. Él me dijo como si nada que yo tenía cáncer, y me mandó a trabajo social y no me hicieron nada, pero no me dijo de ninguna manera diferente que yo tenía cáncer, así parado me dijo y vamos hacer papeles...</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humanizar la notificación, entender que cada mujer recibe el diagnóstico de cáncer de manera diferente.</li> </ul>
<p><i>Hace un año me dijeron eso yo me enferme, me dio miedo, me mandaron de un lado para otro... piden y piden autorizaciones y cuando me mandaron acá (INC) ha salido muy bien, todo el personal da explicaciones muy bien, afuera del Instituto no dan nada de información pero aquí sí, la trabajadora social me dio un folleto del cáncer, me llevaron al Centro de Educación... todo de la atención como la tengo aquí.</i></p>	
<p><i>A mí me dijeron que tenía cáncer y estoy en proceso de que me digan que tratamiento me van a realizar en esas ando...</i></p>	
<p><i>El médico de la nueva EPS cuando yo le llevé los resultados del Hospital San Rafael, el médico me pregunto si sabía el resultado y me dijo que tenía cáncer, que el cáncer era inicial, y me dijo que íbamos a correr que todo iba a salir bien, me preguntó que si tenía miedo a morir y yo le respondí que no. Yo le pregunté que si me iba a morir y él me respondió que uno no se muere sino cuando le toca, me indicó que me hiciera todos los exámenes juiciosa y así lo hice...</i></p>	
<p><i>Aquí me llamaron y me autorizaron el examen al cancerológico... casi me muero... pero inmediatamente me dieron las citas y me han atendido muy bien y me han explicado.</i></p>	
<p><i>El médico cree que uno debe saber, le dicen que si sabe que salió en el resultado, le dicen a una que tiene cáncer como si nada, como si fuera una gripa, yo salí muy mal... no sabía que hacer... lloré, caminé... No sabía cómo decirle a mis hijos... no sabía que hacer... no sabía si era grave, creí que estaba muriendo, desde la biopsia le dicen que se ve feo... de veras que no le explican a uno...</i></p>	
<p><i>Hace unos 22 años... en el 2011 me hice la citología en Vista Hermosa y me encontraron una pequeña lesioncita, pero que era una cosa muy pequeña, entonces en el 2012 y en el 2013 yo no me hice la citología, yo tengo dos nietas sin papá huérfanas que las cuido yo estaba muy preocupada, este año me hice la citología... a los 20 días me llamaron para que fuera por el resultado de la citología, al llegar por el resultado me mandaron de oficina en oficina... el enfermero la buscaba y la buscaba y no la encontraba, de repente el enfermero se acordó que la citología la tenía el médico, que el médico debía hablar conmigo. El médico me dijo señora.... le salió muy mal la citología, tiene que tomarse unos exámenes en otra parte... Me hicieron el examen y me dijeron que estaba bastante</i></p>	

<b>Respuestas</b>	<b>Categorías sobresalientes</b>
<p><i>avanzado, yo fui a de un oncólogo. Cuando me revisó el oncólogo, me regañó, que porque yo no le decía nada, yo solo respondía lo que me preguntaba, el médico no hizo sino regañarme... yo no entendía porque si yo le respondía todas sus preguntas...</i></p>	
<b>TRATAMIENTO</b>	
<p><i>El médico me dio el diagnóstico: me dijo que tengo una infección dentro del útero, entonces que tenía algo en el útero, en los ovarios, que no era grave pero que era mejor retirar el útero... si no fuera grave no me operarían... no sé que tengo.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atención integral, que en un sólo lugar le ofrezcan todos los tratamientos.</li> </ul>
<p><i>Me hicieron la cirugía, y me están aplicando droga, me dicen que tengo unos ganglios en el abdomen.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de claridad con el tratamiento efectuado, algunas mujeres no saben lo que se les está haciendo.</li> </ul>
<p><i>Él me dijo que me van hacer la cirugía, me dicen que es una cosa muy pequeña y que van a tomar muestra de todo.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temor y angustia por el tratamiento.</li> <li>• Demoras en el tratamiento.</li> </ul>
<p><i>Ahora me tiene que hacer braquiterapia.... el médico me dijo que me han engañado que yo si tenía útero, que a mí no me lo habían sacado... Entonces yo me pregunto ¿dónde estamos? unos médicos dicen una cosa y los otros dicen otra.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempos demasiado extensos para las consultas con los especialistas.</li> <li>• Falta de atención.</li> </ul>
<p><i>Yo le dije a mi hijo que me trajera al Instituto, el médico lo primero que me dijo era necesario una cirugía y luego quimioterapia, pero ahora todo cambio, ya no me pueden operar y me van hacer radioterapia y braquiterapia y ahí voy esperando a ver que sale... por las niñas....</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A las mujeres no le ofrecen opciones de tratamiento, este lo define directamente el especialista.</li> <li>• Respeto y tratamiento humanizado.</li> </ul>
<b>SEGUIMIENTO</b>	
<p><i>Me hicieron la cirugía en el 12 de febrero y me remitieron al Instituto en abril, me hicieron nuevos exámenes, inicie el 25 de junio la quimioterapia y termine en octubre y en el proceso me cuide con la alimentación y mi familia estuvo muy pendiente, y afortunadamente todo va muy bien.</i></p>	
<b>INFORMACIÓN</b>	
<p><i>Es como si cada médico recibiera una educación diferente, unos explican una cosa y otros explican otra, los conocimientos no son iguales, el médico dice una cosa y otro médico dice otra cosa diferente... Esto es como si no fueran médicos ... Un médico le dice X y otro le dice Y.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de claridad.</li> <li>• Desinformación.</li> </ul>
<p><i>Llámesse médico, enfermera y especialistas, llámesse profesionales de la salud en eso están fallando, no son muy precisos, uno pregunta y no dan una respuesta clara a las preguntas o no responden.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educación en salud nula.</li> </ul>

Respuestas	Categorías sobresalientes
<i>Mucha desinformación, no hay claridad entre los médicos, ni en los profesionales de salud.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Búsqueda de información por otros medios (amigas, familias, internet).</li> </ul>
<i>Información especificada. En internet uno se encuentra con un montón de cosas y se llena la cabeza un montón de cosas.</i>	
<i>Hay mucha desinformación en los centros de salud y clínicas, siempre queda uno muy vacío, pueden estar los folletos y uno como no entiende, a veces uno lo interpreta diferente.</i>	
SENSACIONES	
<i>El médico cree que uno debe saber, le dicen que si sabe que salió en el resultado, le dicen a una que tiene cáncer como si nada, como si fuera una gripa, yo salí muy mal... no sabía que hacer... lloré, caminé... No sabía cómo decirle a mis hijos... no sabía que hacer... no sabía si era grave, creí que estaba muriendo...</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angustia.</li> <li>Temor.</li> <li>Dudas.</li> <li>Desconocimiento.</li> </ul>
<i>Hace un año me dijeron eso, yo me enfermé, me dio miedo, me mandaron de un lado para otro...</i>	
<i>A mi fue tanto el susto que me dio, que yo no sabía que hacer, que vaya a un lado, fui y pagué a un lugar plata para que me vieran y me hicieron un examen... uno paga lo que sea pa que le digan, pero no me dio ningún resultado, me dijo que vengan a las 3 de la tarde... y me dijo que quieren el doctor... el doctor me dijo que no hay resultado... me dijo a usted hay que sacarle el útero...</i>	

### Pregunta 2. Mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino

¿Cómo considera que deberían ser estos momentos examen (tamizaje), notificación, tratamiento y seguimiento?

Respuestas	Categorías sobresalientes
<i>Debería ser más de parte el profesional de la salud para informar completamente a los pacientes.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Educación a las mujeres.</li> <li>Información adecuada y acompañada.</li> <li>La notificación del diagnóstico del cáncer siempre debería ser con un familiar y con un verdadero acompañamiento.</li> <li>Tiempos para informar adecuadamente.</li> </ul>
<i>Uno debe saber lo que tiene, porque uno puede buscar tratamientos... Una desinformación absoluta...</i>	
<i>No es suficiente un folleto, es necesario una explicación de un profesional de la salud, porque los folletos pueden decir muchas cosas, pero de pronto no le aplican para el caso de uno. Uno se cuestiona mucho ¿a quién le pregunto, quién me da respuestas?, los profesionales lo pasan a uno de un lado a otro y ninguno le da respuesta.</i>	
<i>En internet se encuentra de todo, la información es terrible, uno se mete a buscar información y todo es muerte uno se muere del susto... es ofrecer al paciente un poquito más de tiempo, que se tomen el tiempo explicarle uno, un poco más detallado, no tan técnico, lo que va a pasar.</i>	

### Pregunta 3. Mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino

De acuerdo a su experiencia, ¿qué información considera necesaria para comprender y enfrentar un diagnóstico de cáncer de cuello uterino?

Respuestas	Categorías sobresalientes
<i>El médico de la EPS cuando yo le llevé los resultados de los exámenes que me realicé en el Hospital San Rafael, me</i>	

Respuestas	Categorías sobresalientes
<i>preguntó que si sabía el resultado y me dijo que tenía cáncer... que el cáncer que tiene es inicial, y me dijo que íbamos a correr que todo iba a salir bien, me preguntó que si tenía miedo a morir y yo le respondí que no. Yo le pregunté que si me va a morir y él me respondió que uno solo se muere cuando le toca, me indicó que me hiciera todos los exámenes juiciosos y así lo hice...</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invertir en salud (tiempos de consulta e información).</li> <li>• Educación sobre la enfermedad.</li> <li>• Términos claros.</li> <li>• Informar sobre la enfermedad, tratamiento y soluciones.</li> <li>• Educación individualizada, no basta con folletos o documentos, es necesario la explicación por un profesional de cada cosa particular.</li> </ul>
<i>Los médicos con sus pacientes deberían tener la consideración de hablar en un lenguaje claro, las enfermeras también</i>	
<i>En la salud hay que invertir mucho, es necesario tener tres o cuatro folletos los más principales, que la información venga más específica, con fotografías y todo, que diga qué es esto, y adicional que el profesional o la enfermera le diga a uno que le está pasando esto, le vamos hacer esto, que uno puede decir que entiendo, no pensar solamente en la enfermedad, sino la solución, la información debe tener lo que uno tiene y las posibles soluciones.</i>	
<i>Es importante que los profesionales de la salud se tomen tiempo para explicarle a una, y hacerle un dibujo, decirle esto es así, esto va pasar así, se va a realizar esto, explicarle a uno con calma, realizarle a un nuevo esquema de lo que está pasando, pero yo si creo que es muy importante que la cita médica no se limite a los nueve minutos de consulta.</i>	
<i>Yo pienso que un folleto es una buena herramienta, pero debe tener la información completa, que expliquen bien todos los tratamientos y en un lenguaje claro y debe ir acompañado de una explicación del profesional de la salud.</i>	

#### Pregunta 4. Mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello uterino

¿De qué manera le gustaría recibir esta información?

Respuestas	Categorías sobresalientes
<i>A uno le deberían decir que vaya acompañado, que venga con alguien, un amigo o un familiar, si ya saben que uno tiene cáncer, debería decirle que esté acompañado, por alguien... uno solito... "llanto"... las demás mujeres apoyan esta sugerencia.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La notificación del diagnóstico del cáncer debería ser una consulta con acompañante.</li> <li>• Para los médicos es un cáncer más, para las mujeres es su vida.</li> <li>• Lenguaje claro para las mujeres.</li> <li>• Explicación individual, según el caso.</li> </ul>
<i>Unas de las recomendaciones ... que se comuniquen con ustedes y les digan que vengan con un familiar... que le indique que sea una consulta preparada para la paciente.</i>	

#### Conclusiones generales

- La notificación del diagnóstico del cáncer, debe ser una consulta especial en la que la paciente pueda asistir acompañada.
- Se debe brindar información clara y precisa en relación con las opciones de tratamiento y sus

respectivos desenlaces, para que las mujeres sean partícipes en el proceso de decisión.

- Invertir en educación para la salud y la enfermedad, para unificar conceptos y mecanismos de difusión de la información a las pacientes. En reiteradas ocasiones las mujeres se quejan de la falta de claridad de los profesionales en relación con la información suministrada.
- Humanizar el tamizaje, notificación y tratamiento, al respecto las mujeres señalan que la información sobre su salud se da de manera general, “para los médicos es un cáncer más, para nosotras es la vida”.
- La información se debe plasmar en algún medio educativo (folletos, guías para pacientes, propagandas) pero debe ir acompañada siempre de una explicación por el profesional de salud, que tenga en cuenta el diagnóstico individual, que no sólo se enfoque en la enfermedad, sino también en las opciones de tratamiento y/o seguimiento.

## Bibliografía

1. Escobar Jazmine; Bonilla-Jiménez Ivonne. *Grupos focales: una guía conceptual y metodológica*. Cuadernos Hispanoamericanos de Psicología. 2010; 9 (1): 51-67

**Figura A8.1 - Presentación para pacientes. Guía para pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino**

Diapositiva No. 1



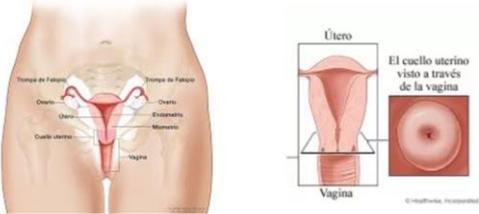
**Instituto Nacional de Cancerología-ESE Colombia**  
Por el control del cáncer

**GUÍA PARA PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO**  
Joanna Bedoya Delgado



Diapositiva No. 2

**CUELLO UTERINO O CÉRVIX**



El cuello uterino visto a través de la vagina

<http://www.cancer.gov/espanol/sobrecancer/cuellouterino/healthProfessional/cervix>

<http://www.ajronline.com/doi/abs/10.1467/ajur.0000000000000000>

Diapositiva No. 3

**CÁNCER DE CUELLO UTERINO**



Crecimiento anormal de células:

- Cantidad
- Características

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2828282/>



Virus del Papiloma Humano:

- Contacto sexual
- Contacto piel
- Común
- 6 meses – 2 años
- No desaparece

<http://cancer.gov/espanol/sobrecancer/cuellouterino/healthProfessional/cervix>

Diapositiva No. 4

**FACTORES DE RIESGO**



Infección por VPH:

- Sexo sin protección
- Inicio temprano RS
- Anticonceptivos hormonales
- Número de embarazos
- Higiene inadecuada
- Otras infecciones

Desarrollar Cáncer de cérvix:

- Defensas bajas
- Medicamentos que bajan defensas
- Cigarrillo
- Malos hábitos de alimentación
- Falta de ejercicio
- Inadecuado patrón de descanso

Diapositiva No. 5

**CÁNCER DE CUELLO UTERINO**



**IMPORTANCIA**

- Prevenible
- Curable
- Segunda causa



<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/genital-herpes>

**DIAGNÓSTICO**

- Examen físico
- Detección temprana:
- Citología
- Prueba rápida de VPH
- Técnicas de inspección visual



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2828282/>

Diapositiva No. 6

**DIAGNÓSTICO**



- Colposcopia
- Biopsia



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2828282/>



El colposcopio ilumina el cuello uterino en la biopsia

Los fórceps de biopsia se utilizan para tomar una muestra del cuello uterino

#ADAM

Diapositiva No. 7

Diapositiva No. 8

## ETAPAS DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO



ETAPA	CARACTERÍSTICAS	SUBDIVISIÓN
Precáncer o etapa 0	Capas superficiales del cérvix. Transformación de células.	NIC I, II y III y el carcinoma in situ.
Etapa I	Localiza cérvix. Todas las capas. Cáncer invasivo.	IA (IA1 y IA2) IB (IB1 y IB2)
Etapa II	Extiende cuerpo del útero y área superior de la vagina.	IIA (IIA1 y IIA2) IIB (IIB1 y IIB2)
Etapa III	Extiende a área inferior de la vagina o pared pélvica, uréter, ganglios linfáticos.	IIIA IIIB
Etapa IV	Extiende a la vejiga, recto y/o partes distantes del útero.	IVA IVB

## TRATAMIENTO



- Equipo profesional
- Paciente
- Etapas
- Riesgos y beneficios
- Cirugía
- Radioterapia
- Braquiterapia
- Quimioterapia



Diapositiva No. 9

## TRATAMIENTO



TIPO	PROCEDIMIENTO		INDICACIÓN
CIRUGÍA	Conización	Bisturí, electroquirúrgica o láser.	Etapa 0, desean tener hijos Etapa I, desean tener hijos
	Histerectomía	Total, radical y radical modificada.	Etapa 0, han tenido hijos Etapa I, han tenido hijos o invasión de vasos linfáticos Etapa II
	Traquelectomía		Etapa I, desean tener hijos Etapa II, desean tener hijos
	Exentración pélvica		Etapa III y IV
RADIOTERAPIA	Rayos x para destruir o impedir crecimiento	Externa y braquiterapia	Etapa I han tenido hijos Etapa II Etapa III Etapa IV
QUIMIOTERAPIA	Medicamentos destruyen e impiden crecimiento		Etapa II, Etapa III Etapa IV

Diapositiva No. 10

## RIESGOS RELACIONADOS CON LOS TRATAMIENTOS



### QUIRÚRGICOS

- Sangrado
- Infección
- Daño otros órganos
- Reacción a la anestesia
- Problemas cardiacos o respiratorios

### RADIOTERAPIA

- Dolor al orinar
- Sangre orina
- Obstrucción VU
- Diarrea
- Sangre heces
- Perforación intestinos
- Estrechamiento vaginal

Diapositiva No. 11

## RIESGOS RELACIONADOS CON LOS TRATAMIENTOS

### BRAQUITERAPIA

- Similares a radioterapia, menor frecuencia
- Resequedad vaginal
- Mal funcionamiento de los ovarios
- Osteoporosis
- Disfunción sexual

### QUIMIOTERAPIA

- Disminución de las defer
- Anemia
- Cansancio
- Falta de apetito
- Nauseas, vómitos y diarr y deshidratación
- Pérdida del sentido del gusto

Diapositiva No. 12

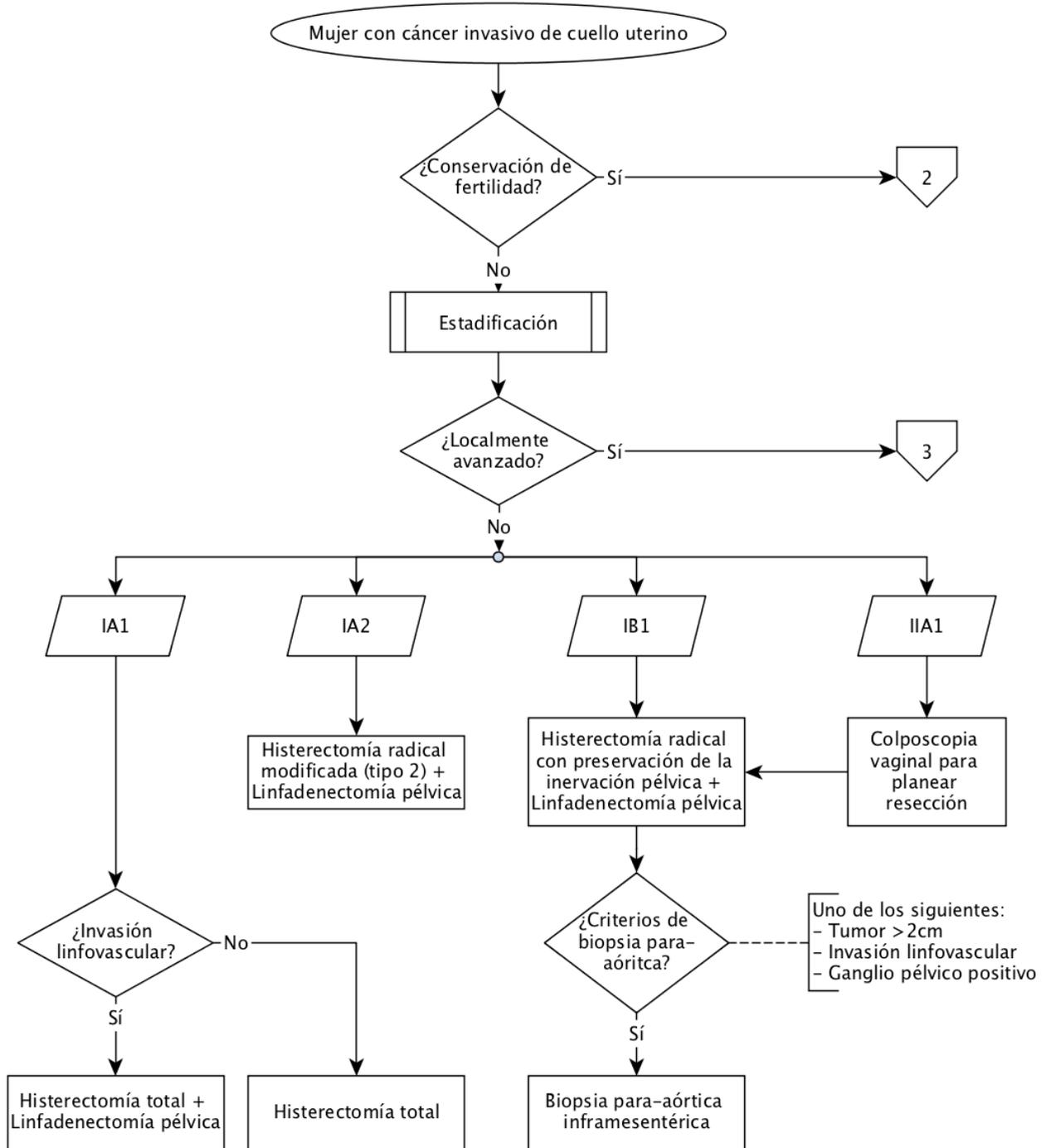
## GRACIAS



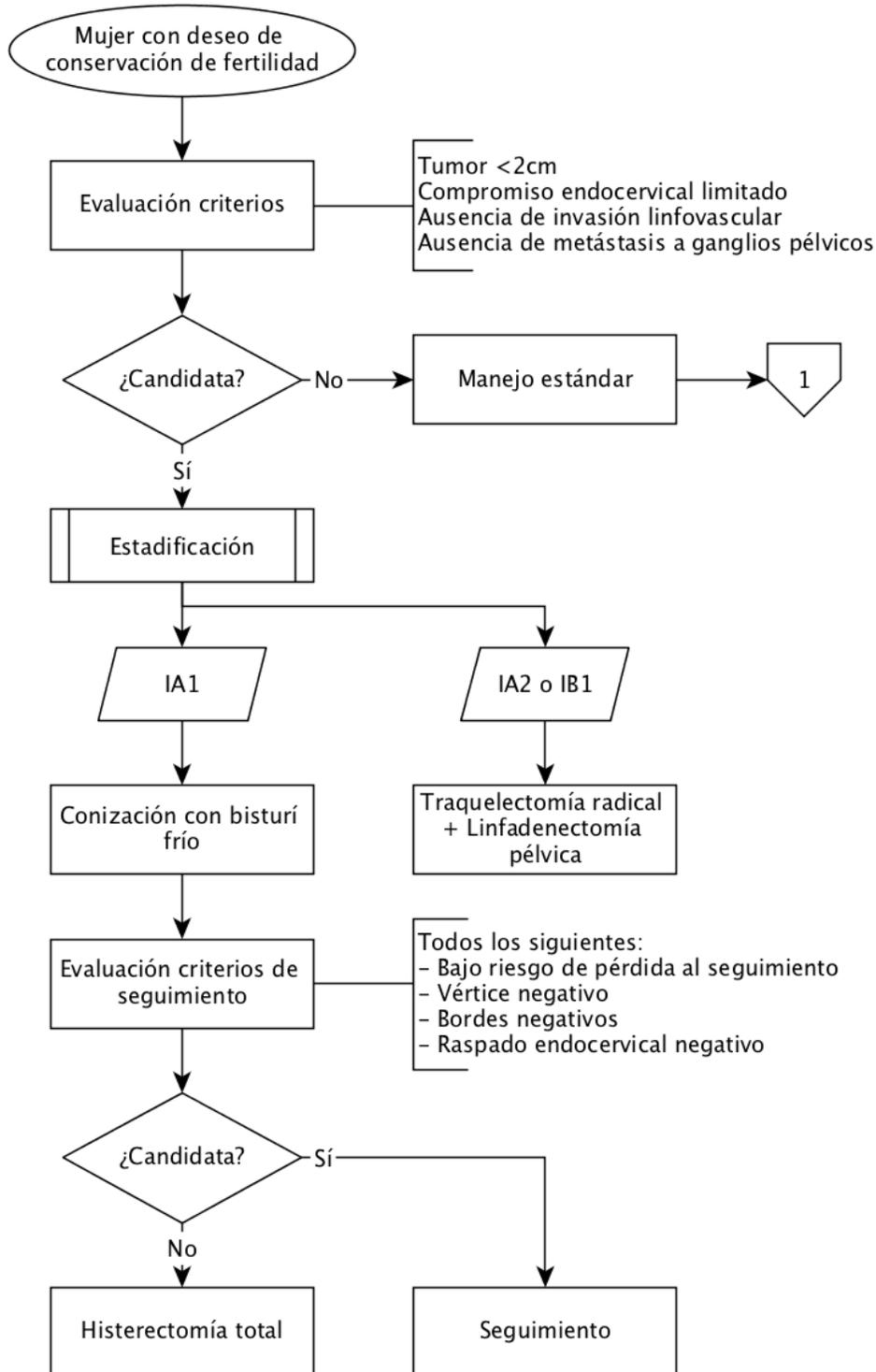


## Anexo 9: Algoritmos de atención

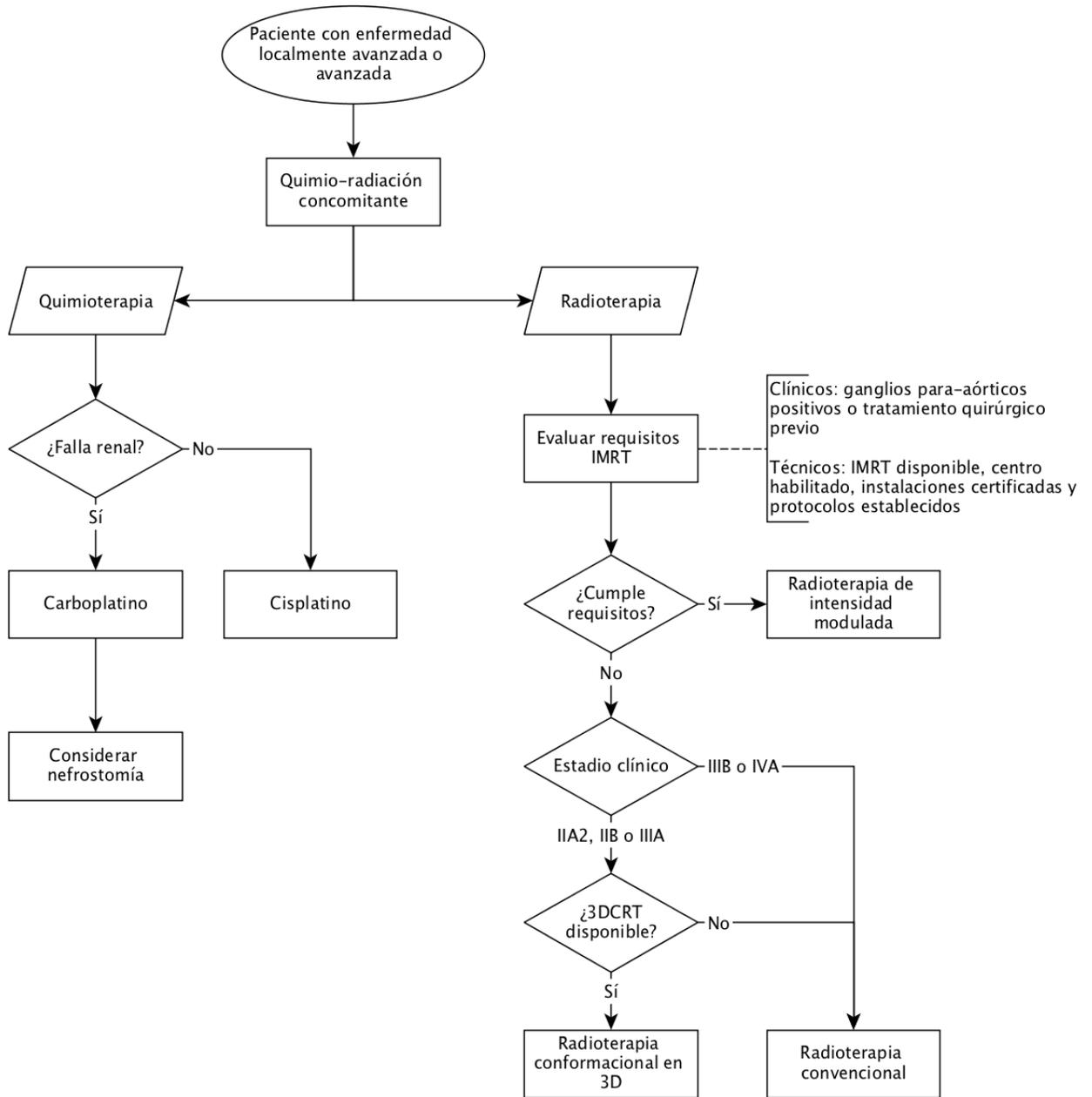
### Algoritmo 1. Abordaje inicial y manejo quirúrgico estándar



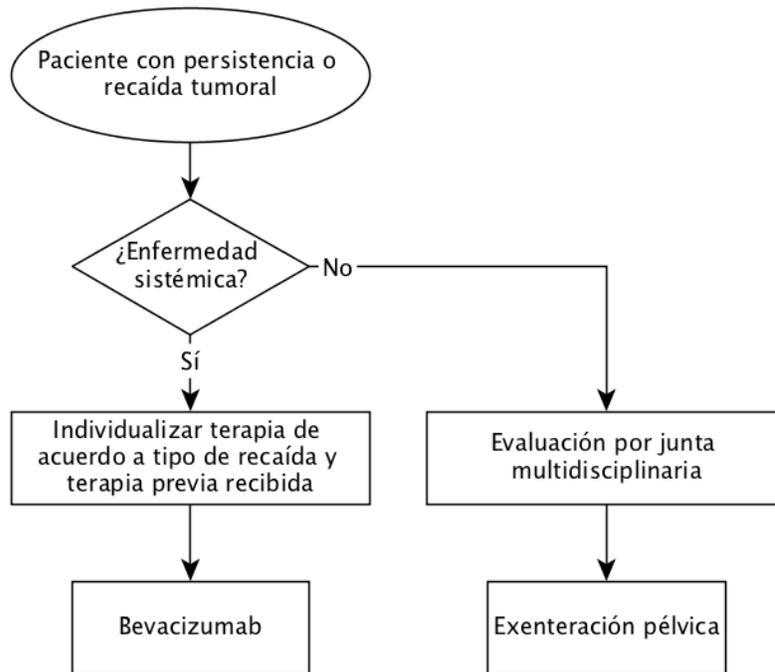
## Algoritmo 2. Conservación de la fertilidad



### Algoritmo 3. Manejo no quirúrgico



## Algoritmo 4. Persistencia o recaída



## Anexo 10. Registros sanitarios vigentes para la(s) tecnología(s) de interés.

Tabla 5-5 Registro sanitario

Expediente	Principio Activo	Nombre del Producto	Registro sanitario	Estado Registro	Indicación
<u>19956001</u>	BEVACIZUMAB	"AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 400 MG/16 ML"	<u>INVIMA</u> <u>2005M-</u> <u>0004782</u>	INVIMA 2005M- 0004782	Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf). Avastin en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (cpnm), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente. · Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa
<u>19956000</u>	BEVACIZUMAB	AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100 MG/4ML	<u>INVIMA</u> <u>2005M-</u> <u>0004781</u>	INVIMA 2005M- 0004781	Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf). Avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (cpnm), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente. · Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa. · Avastin® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario avanzado (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) IV.

## Anexo 11. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Tabla 5-6 Reporte de búsquedas electrónicas

<b>Reporte de búsqueda electrónica No</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<input type="checkbox"/> Medline <input type="checkbox"/> MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations <input type="checkbox"/> MEDLINE Daily update
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	04/12/1014
Rango de fecha de búsqueda	Al 2014 sin restricción de límite temporal inferior
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(Uterine Cervical Neoplasms[Title/Abstract] OR cervical cancer[Title/Abstract] OR Cervix Neoplasms[Title/Abstract]) AND ((Bevacizumab[Title/Abstract] OR ("antibodies, monoclonal, humanized"[MeSH Terms] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields] AND "humanized"[All Fields]) OR "humanized monoclonal antibodies"[All Fields] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields] AND "humanized"[All Fields]) OR "antibodies, monoclonal, humanized"[All Fields]) OR Angiogenesis Inhibitors[Title/Abstract]))
Referencias identificadas	57
Referencias sin duplicados	0

<b>Reporte de búsqueda electrónica No</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	05/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	Al 2014 sin restricción de límite temporal inferior
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Embsase/Humanos/Articulos
Estrategia de búsqueda (resultados)	('uterine cervical neoplasms':ab OR 'cervical cáncer':ab OR 'cervix neoplasms':ab) AND (bevacizumab:ab OR 'antibodies, monoclonal, humanized':ab OR 'angiogenesis inhibitors':ab) AND (([embase]/lim AND [humans]/lim AND [article]/lim)
Referencias identificadas	21
Referencias sin duplicados	18

<b>Reporte de búsqueda electrónica No</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	03/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	Al 2014 sin restricción de límite temporal inferior
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda (resultados)	(Cervical Cancer OR Uterine Cervical Neoplasms OR Uterine Cervical Neoplasm in Title, Abstract, Keywords) AND Bevacizumab (Word variations have been searched)
Referencias identificadas	# 3
Referencias sin duplicados	# 2

## Anexo 12. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia (Búsqueda de novo) (Eficacia y seguridad).

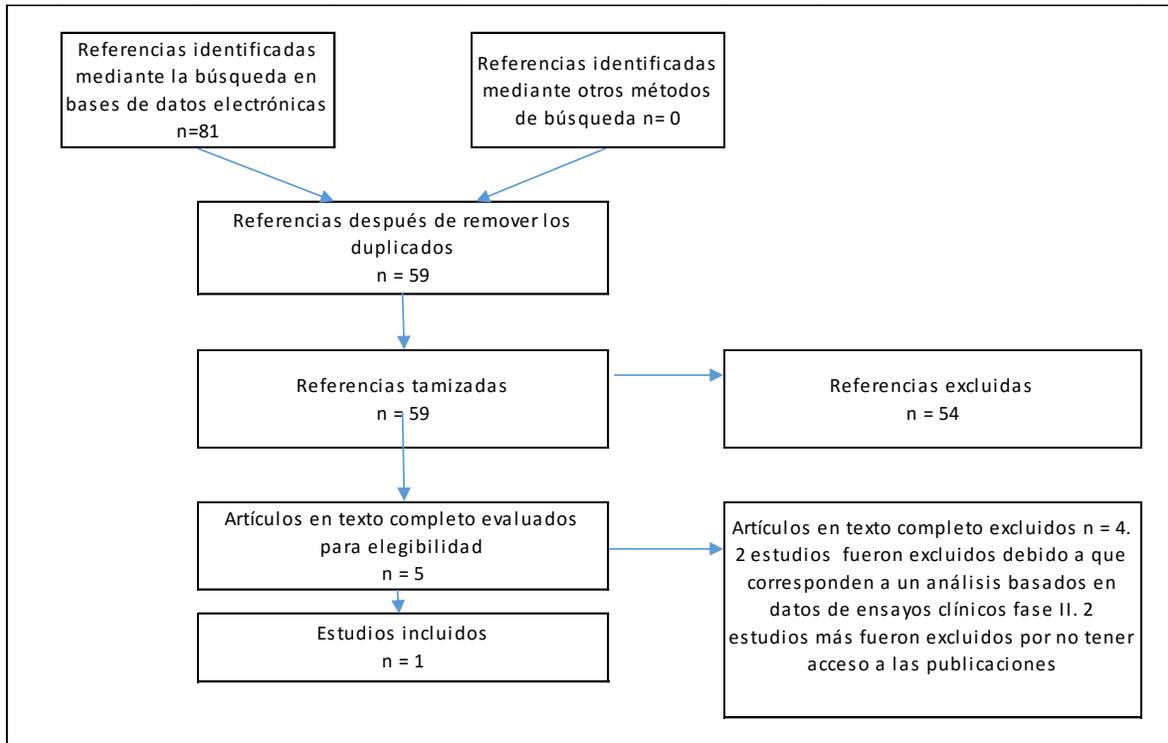


Figura 5-1 Flujograma de búsqueda. Eficacia

## Anexo 13. Listado de estudios incluidos en la evaluación (Eficacia y seguridad).

Tabla 5-7 Estudios incluidos

Estudio
Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748. PubMed PMID: 24552320; PubMed Central PMCID: PMC4010094.

## Anexo 14. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión (Eficacia y seguridad).

**Tabla 5-8 Estudios excluidos**

Estudio	Razón de exclusión
1: Markman M. Advances in cervical cancer pharmacotherapies. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014 Mar;7(2):219-23. doi: 10.1586/17512433.2014.884924. Epub 2014 Feb 4. Review. PubMed PMID: 24490716.	Tipo de estudio
2: Eskander RN, Tewari KS. American Society of Clinical Oncology 2013: summary of scientific advancements in gynecologic cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014 Jan;24(1):13-8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000030. PubMed PMID: 24300468; PubMed Central PMCID: PMC3907666.	Tipo de estudio
3: Rasila KK, Burger RA, Smith H, Lee FC, Verschraegen C. Angiogenesis in gynecological oncology-mechanism of tumor progression and therapeutic targets. Int J Gynecol Cancer. 2005 Sep-Oct;15(5):710-26. Review. PubMed PMID: 16174217.	Decenlase evaluado
4: Monk BJ, Willmott LJ, Sumner DA. Anti-angiogenesis agents in metastatic or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol. 2010 Feb;116(2):181-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.033. Epub 2009 Oct 27. Review. PubMed PMID: 19861227.	Tipo de estudio
5: Wei XW, Zhang ZR, Wei YQ. Anti-angiogenic drugs currently in Phase II clinical trials for gynecological cancer treatment. Expert Opin Investig Drugs. 2013 Sep;22(9):1181-92. doi: 10.1517/13543784.2013.812071. Epub 2013 Jun 20. Review. PubMed PMID: 23782133.	Estudio fase II
6: Kehoe S. Bevacizumab and treatment of cervical cancer. Maturitas. 2014 Dec;79(4):355-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.09.001. Epub 2014 Sep 16. PubMed PMID: 25281440.	Tipo de estudio
7: Wright JD, Viviano D, Powell MA, Gibb RK, Mutch DG, Grigsby PW, Rader JS. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol. 2006 Nov;103(2):489-93. Epub 2006 May 2. PubMed PMID: 16647106.	Tipo de estudio
8: Vlachostergios PJ, Papandreou CN. Bevacizumab in advanced cervical cancer. Clin Transl Oncol. 2014 Oct;16(10):935. doi: 10.1007/s12094-014-1205-7. Epub 2014 Sep 3. PubMed PMID: 25183047.	Tipo de estudio
9: Borofsky SE, Levine MS, Rubesin SE, Tanyi JL, Chu CS, Lev-Toaff AS. Bevacizumab-induced perforation of the gastrointestinal tract: clinical and radiographic findings in 11 patients. Abdom Imaging. 2013 Apr;38(2):265-72. doi: 10.1007/s00261-012-9913-3. PubMed PMID: 22627832.	Tipo de estudio
10: Varughese J, Cocco E, Bellone S, Ratner E, Silasi DA, Azodi M, Schwartz PE, Rutherford TJ, Buza N, Pecorelli S, Santin AD. Cervical carcinomas overexpress human trophoblast cell-surface marker (Trop-2) and are highly sensitive to immunotherapy with hRS7, a humanized monoclonal anti-Trop-2 antibody. Am J Obstet Gynecol. 2011 Dec;205(6):567.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.093. Epub 2011 Jul 13. PubMed PMID: 21889762; PubMed Central PMCID: PMC3224189.	Tecnología evaluada

<p>11: Hopps S, Medina P, Pant S, Webb R, Moorman M, Borders E. Cetuximab hypersensitivity infusion reactions: Incidence and risk factors. <i>J Oncol Pharm Pract.</i> 2013 Sep;19(3):222-7. doi: 10.1177/1078155212462440. Epub 2012 Nov 7. PubMed PMID: 23135806.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>12: Hertlein L, Lenhard M, Kirschenhofer A, Kahlert S, Mayr D, Burges A, Friese K. Cetuximab monotherapy in advanced cervical cancer: a retrospective study with five patients. <i>Arch Gynecol Obstet.</i> 2011 Jan;283(1):109-13. doi: 10.1007/s00404-010-1389-1. Epub 2010 Feb 24. PubMed PMID: 20180130.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>13: Kurtz JE, Hardy-Bessard AC, Deslandres M, Lavau-Denes S, Largillier R, Roemer-Becuwe C, Weber B, Guillemet C, Paraiso D, Pujade-Lauraine E. Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: A phase II GINECO trial. <i>Gynecol Oncol.</i> 2009 Apr;113(1):16-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.12.040. Epub 2009 Feb 15. PubMed PMID: 19232434.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>14: Moore DH. Chemotherapy for advanced, recurrent, and metastatic cervical cancer. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2008 Jan;6(1):53-7. Review. PubMed PMID: 18267059.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>15: Tan SJ, Juan YH, Fu PT, Yu MH, Lai HC. Chemotherapy with low-dose bevacizumab and carboplatin in the treatment of a patient with recurrent cervical cancer. <i>Eur J Gynaecol Oncol.</i> 2010;31(3):350-3. PubMed PMID: 21077488.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>16: Krill LS, Adelson JW, Randall LM, Bristow RE. Clinical commentary: Medical ethics and the ramifications of equipoise in clinical research. Is a confirmatory trial using a non-bevacizumab containing arm feasible in patients with recurrent cervical cancer? <i>Gynecol Oncol.</i> 2014 Sep;134(3):447-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.017. Epub 2014 Jun 27. PubMed PMID: 24976631.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>17: Jackson MW, Rusthoven CG, Fisher CM, Schefter TE. Clinical potential of bevacizumab in the treatment of metastatic and locally advanced cervical cancer: current evidence. <i>Onco Targets Ther.</i> 2014 May 16;7:751-9. doi: 10.2147/OTT.S49429. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 24876784; PubMed Central PMCID: PMC4037327.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>18: Meira DD, de Almeida VH, Mororó JS, Nóbrega I, Bardella L, Silva RL, Albano RM, Ferreira CG. Combination of cetuximab with chemoradiation, trastuzumab or MAPK inhibitors: mechanisms of sensitisation of cervical cancer cells. <i>Br J Cancer.</i> 2009 Sep 1;101(5):782-91. doi: 10.1038/sj.bjc.6605216. Epub 2009 Aug 4. PubMed PMID: 19654571; PubMed Central PMCID: PMC2736849.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>19: Deberne M, Levy A, Mondini M, Dessen P, Vivet S, Supiramaniam A, Vozenin MC, Deutsch E. The combination of the antiviral agent cidofovir and anti-EGFR antibody cetuximab exerts an antiproliferative effect on HPV-positive cervical cancer cell lines' in-vitro and in-vivo xenografts. <i>Anticancer Drugs.</i> 2013 Jul;24(6):599-608. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283612a71. PubMed PMID: 23698251.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>20: Takano M, Kikuchi Y, Kita T, Goto T, Yoshikawa T, Kato M, Watanabe A, Sasaki N, Miyamoto M, Inoue H, Ohbayashi M. Complete remission of metastatic and relapsed uterine cervical cancers using weekly administration of bevacizumab and paclitaxel/carboplatin. <i>Onkologie.</i> 2009 Oct;32(10):595-7. doi: 10.1159/000232554. Epub 2009 Sep 11. PubMed PMID: 19816078.</p>	<p>Tipo de estudio</p>

<p>21: Eiblmaier M, Meyer LA, Watson MA, Fracasso PM, Pike LJ, Anderson CJ. Correlating EGFR expression with receptor-binding properties and internalization of <sup>64</sup>Cu-DOTA-cetuximab in 5 cervical cancer cell lines. <i>J Nucl Med.</i> 2008 Sep;49(9):1472-9. doi: 10.2967/jnumed.108.052316. Epub 2008 Aug 14. PubMed PMID: 18703609.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>22: Seol HJ, Ulak R, Ki KD, Lee JM. Cytotoxic and targeted systemic therapy in advanced and recurrent cervical cancer: experience from clinical trials. <i>Tohoku J Exp Med.</i> 2014;232(4):269-76. PubMed PMID: 24695215.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>23: Vici P, Mariani L, Pizzuti L, Sergi D, Di Lauro L, Vizza E, Tomao F, Tomao S, Mancini E, Vincenzoni C, Barba M, Maugeri-Saccà M, Giovino G, Venuti A. Emerging biological treatments for uterine cervical carcinoma. <i>J Cancer.</i> 2014 Jan 5;5(2):86-97. doi: 10.7150/jca.7963. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 24494026; PubMed Central PMCID: PMC3909763.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>24: Toussaint-Smith E, Donner DB, Roman A. Expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors. <i>Oncogene.</i> 2004 Apr 15;23(17):2988-95. PubMed PMID: 14968115.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>25: Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, Ravn P, Sørensen IJ, Theede K, Tjellesen L; Danish Society for Gastroenterology. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. <i>Dan Med J.</i> 2012 Jul;59(7):C4480. PubMed PMID: 22759856.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>26: Chavez-Blanco A, Perez-Sanchez V, Gonzalez-Fierro A, Vela-Chavez T, Candelaria M, Cetina L, Vidal S, Dueñas-Gonzalez A. HER2 expression in cervical cancer as a potential therapeutic target. <i>BMC Cancer.</i> 2004 Sep 1;4:59. PubMed PMID: 15341668; PubMed Central PMCID: PMC517717.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>28: Landt S, Heidecke H, Korlach S, Reuter C, Schwidde I, Barinoff J, Thill M, Sehoul J, Kümmel S. In vitro vascular tube formation testing as a tool for treatment individualisation in patients with cervical cancer. <i>Anticancer Res.</i> 2011 Aug;31(8):2609-15. PubMed PMID: 21778312.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>29: Suh DH, Kim JW, Kim K, Kang SB. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2010. <i>J Gynecol Oncol.</i> 2010 Dec 30;21(4):209-18. doi: 10.3802/jgo.2010.21.4.209. Epub 2010 Dec 31. PubMed PMID: 21278881; PubMed Central PMCID: PMC3026298.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>30: Suh DH, Kim K, Kim JW. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2011. <i>J Gynecol Oncol.</i> 2012 Jan;23(1):53-64. doi: 10.3802/jgo.2012.23.1.53. Epub 2012 Jan 9. PubMed PMID: 22355468; PubMed Central PMCID: PMC3280068.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>31: Suh DH, Kim JW, Kim K, Kim HJ, Lee KH. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2012. <i>J Gynecol Oncol.</i> 2013 Jan;24(1):66-82. doi: 10.3802/jgo.2013.24.1.66. Epub 2013 Jan 8. PubMed PMID: 23346316; PubMed Central PMCID: PMC3549510.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>32: Suh DH, Kim JW, Kang S, Kim HJ, Lee KH. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2013. <i>J Gynecol Oncol.</i> 2014 Jul;25(3):236-48. doi: 10.3802/jgo.2014.25.3.236. Epub 2014 Jul 3. PubMed PMID: 25045437; PubMed Central PMCID: PMC4102743.</p>	<p>Tipo de estudio</p>

<p>33: Elit LM, Hirte H. Management of advanced or recurrent cervical cancer: chemotherapy and beyond. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2014 Mar;14(3):319-32. doi: 10.1586/14737140.2014.866041. Epub 2014 Jan 10. Review. PubMed PMID: 24428511.</p>	<p>No disponible</p>
<p>34: Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review. <i>Gynecol Oncol.</i> 2012 Aug;126(2):291-303. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.04.007. Epub 2012 Apr 11. Review. PubMed PMID: 22504292.</p>	<p>Los estudios incluidos en la revisión fueron fase 2 o retrospectivos</p>
<p>35: Zigelboim I, Wright JD, Gao F, Case AS, Massad LS, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, Eisenhauer EL, Cohn DE, Valea FA, Alvarez Secord A, Lippmann LT, Dehdashti F, Rader JS. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2013 Jul;130(1):64-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.009. Epub 2013 Apr 13. PubMed PMID: 23591400; PubMed Central PMCID: PMC3870479.</p>	<p>Estudio fase II</p>
<p>36: Doval DC, Dutta K, Batra U, Talwar V. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: review of literature. <i>J Indian Med Assoc.</i> 2013 Sep;111(9):629-31. Review. PubMed PMID: 24968534.</p>	<p>Patología evaluada</p>
<p>37: Glynne-Jones R, Grainger J, Harrison M, Ostler P, Makris A. Neoadjuvant chemotherapy prior to preoperative chemoradiation or radiation in rectal cancer: should we be more cautious? <i>Br J Cancer.</i> 2006 Feb 13;94(3):363-71. Review. PubMed PMID: 16465172; PubMed Central PMCID: PMC2361136.</p>	<p>Patología evaluada</p>
<p>38: Dueñas-Gonzalez A, Cetina L, Coronel J, Cano C, Dolores R. New pharmacotherapy options for cervical cancer. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2014 Jan;15(1):51-60. doi: 10.1517/14656566.2014.855198. Epub 2013 Nov 9. Review. PubMed PMID: 24206031.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>39: Tewari KS, Monk BJ. New strategies in advanced cervical cancer: from angiogenesis blockade to immunotherapy. <i>Clin Cancer Res.</i> 2014 Nov 1;20(21):5349-58. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1099. Epub 2014 Aug 7. PubMed PMID: 25104084.</p>	<p>No disponible</p>
<p>40: Kunos CA. Novel biological radiochemotherapy approaches in locally advanced-stage cervical cancer management. <i>Discov Med.</i> 2014 Apr;17(94):179-86. PubMed PMID: 24759622.</p>	<p>Estadío de la enfermedad</p>
<p>41: Aapro MS. [Oncology]. <i>Rev Med Suisse.</i> 2009 Feb 4;5(189):322-4, 326-7. French. PubMed PMID: 19271650.</p>	<p>Idioma</p>
<p>42: Bellone S, Frera G, Landolfi G, Romani C, Bandiera E, Tognon G, Roman JJ, Burnett AF, Pecorelli S, Santin AD. Overexpression of epidermal growth factor type-1 receptor (EGF-R1) in cervical cancer: implications for Cetuximab-mediated therapy in recurrent/metastatic disease. <i>Gynecol Oncol.</i> 2007 Sep;106(3):513-20. Epub 2007 May 31. PubMed PMID: 17540437.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>43: Moore KN, Sill MW, Miller DS, McCourt C, De Geest K, Rose PG, Cardenes HR, Mannel RS, Farley JH, Schilder RJ, Fracasso PM. A phase I trial of tailored radiation therapy with concomitant cetuximab and cisplatin in the treatment of patients with cervical cancer: A gynecologic oncology group study. <i>Gynecol Oncol.</i> 2012 Dec;127(3):456-61. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.030. Epub 2012 Sep 7. PubMed PMID: 22960004.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>

<p>44: Schefter TE, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small W Jr, Gaffney DK. A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2012 Jul 15;83(4):1179-84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.060. Epub 2012 Feb 16. PubMed PMID: 22342094.</p>	<p>Estudio fase II</p>
<p>45: Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Mar 1;27(7):1069-74. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9043. Epub 2009 Jan 12. PubMed PMID: 19139430; PubMed Central PMCID: PMC2667811.</p>	<p>Estudio fase II</p>
<p>46: Santin AD, Sill MW, McMeekin DS, Leitao MM Jr, Brown J, Sutton GP, Van Le L, Griffin P, Boardman CH. Phase II trial of cetuximab in the treatment of persistent or recurrent squamous or non-squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol.</i> 2011 Sep;122(3):495-500. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.040. PubMed PMID: 21684583; PubMed Central PMCID: PMC3152667.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>47: Goey AK, Figg WD. Potential novel role of bevacizumab in glioblastoma and cervical cancer. <i>Cancer Biol Ther.</i> 2014 Oct;15(10):1296-8. doi: 10.4161/cbt.29926. Epub 2014 Jul 21. PubMed PMID: 25046485; PubMed Central PMCID: PMC4130721.</p>	<p>No disponible</p>
<p>48: Landt S, Wehling M, Heidecke H, Jeschke S, Korlach S, Stöblen F, Schmid P, Blohmer JU, Lichtenegger W, Sehouli J, Kümmel S. Prognostic significance of angiogenic factors in uterine cervical cancer. <i>Anticancer Res.</i> 2011 Aug;31(8):2589-95. PubMed PMID: 21778309.</p>	<p>Decenlase evaluado</p>
<p>49: Tewari KS, Monk BJ. Recent achievements and future developments in advanced and recurrent cervical cancer: trials of the Gynecologic Oncology Group. <i>Semin Oncol.</i> 2009 Apr;36(2):170-80. doi: 10.1053/j.seminoncol.2008.12.008. Review. PubMed PMID: 19332251.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>51: Bellone S, Palmieri M, Gokden M, Joshua J, Roman JJ, Pecorelli S, Cannon MJ, Santin AD. Selection of HER-2/neu-positive tumor cells in early stage cervical cancer: implications for Herceptin-mediated therapy. <i>Gynecol Oncol.</i> 2003 Oct;91(1):231-40. PubMed PMID: 14529687.</p>	<p>Estadío de la enfermedad</p>
<p>52: Geiss R, De La Motte Rouge T, Dubot C, Leary A, Lhommé C, Pautier P, Scholl S, Rodrigues MJ. [Targeted therapy in locally and metastatic recurrent cervical cancers]. <i>Bull Cancer.</i> 2014 Jul-Aug;101(7-8):748-55. doi: 10.1684/bdc.2014.1949. Review. French. PubMed PMID: 25091657.</p>	<p>Idioma</p>
<p>53: Eskander RN, Tewari KS. Targeting angiogenesis in advanced cervical cancer. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2014 Nov;6(6):280-92. doi: 10.1177/1758834014543794. Review. PubMed PMID: 25364393; PubMed Central PMCID: PMC4206649.</p>	<p>Tipo de estudio</p>
<p>54: Kruger EA, Figg WD. TNP-470: an angiogenesis inhibitor in clinical development for cancer. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> 2000 Jun;9(6):1383-96. Review. PubMed PMID: 11060750.</p>	<p>Tecnología evaluada</p>
<p>55: del Campo JM, Prat A, Gil-Moreno A, Pérez J, Parera M. Update on novel therapeutic agents for cervical cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S72-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.016. Epub 2008 Jun 9. Review. PubMed PMID: 18544460.</p>	<p>Tipo de estudio</p>

56: Delli Carpini J, Karam AK, Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer. <i>Angiogenesis</i> . 2010 Mar;13(1):43-58. doi: 10.1007/s10456-010-9163-3. Epub 2010 Mar 14. Review. Erratum in: <i>Angiogenesis</i> . 2010 Sep;13(3):279. Carpini, Jennifer Delli [corrected to Delli Carpini, Jennifer]. PubMed PMID: 20229258.	Tecnología evaluada
57: Salomon-Perzyńska M, Perzyński A, Rembielak-Stawecka B, Michalski B, Skrzypulec-Plinta V. [VEGF--targeted therapy for the treatment of cervical cancer --literature review]. <i>Ginekol Pol</i> . 2014 Jun;85(6):461-5. Review. Polish. PubMed PMID: 25029813.	Tipo de estudio
Goey A.K.L., Figg W.D. Potential novel role of bevacizumab in glioblastoma and cervical cancer. <i>Cancer Biology and Therapy</i> 2014 15:10(1296-1298)	Duplicado
Tewari K.S., Sill M.W., Long III H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2014 370:8(734-743)	Duplicado
Tewari K.S., Monk B.J. Development of a platform for systemic antiangiogenesis therapy for advanced cervical cancer <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 2014 12:11(737-748)	Tipo de estudio
Schefter T., Winter K., Kwon J.S., Stuhr K., Balaraj K., Yaremko B.P., Small Jr. W., Sause W., Gaffney D. RTOG 0417: Efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 2014 88:1(101-105)	Duplicado
Gao Y.-E., Xue Q.-Q. Advances in molecularly targeted agents for cervical cancer. <i>Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)</i> 2013 34:5(557-562)	Tipo de estudio
Zigelboim I., Wright J.D., Gao F., Case A.S., Massad L.S., Mutch D.G., Powell M.A., Thaker P.H., Eisenhauer E.L., Cohn D.E., Valea F.A., Alvarez Secord A., Lippmann L.T., Dehdashti F., Rader J.S. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. <i>Gynecologic Oncology</i> 2013 130:1(64-68)	Duplicado
Bevacizumab extends cervical cancer survival. <i>Cancer Discovery</i> 2013 3:7	Tipo de estudio
Borofsky S.E., Levine M.S., Rubesin S.E., Tanyi J.L., Chu C.S., Lev-Toaff A.S. Bevacizumab-induced perforation of the gastrointestinal tract: Clinical and radiographic findings in 11 patients. <i>Abdominal Imaging</i> 2013 38:2(265-272)	Duplicado
Suh D.H., Kim J.-W., Kim K., Kim H.J., Lee K.-H. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2012. <i>Journal of Gynecologic Oncology</i> 2012 24:1(66-82)	Duplicado
Schefter T.E., Winter K., Kwon J.S., Stuhr K., Balaraj K., Yaremko B.P., Small Jr. W., Gaffney D.K. A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: Preliminary results of RTOG 0417. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 2012 83:4(1179-1184)	Duplicado
Suh D.H., Kim K., Kim J.W. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2011. <i>Journal of Gynecologic Oncology</i> 2012 23:1(53-64)	Duplicado

Landt S., Heidecke H., Korlach S., Reuter C., Schwidde I., Barinoff J., Thill M., Sehoul J., Kümmel S. In vitro vascular tube formation testing as a tool for treatment individualisation in patients with cervical cancer. <i>Anticancer Research</i> 2011 31:8(2609-2615)	Duplicado
Landt S., Wehling M., Heidecke H., Jeschke S., Korlach S., Stoblen F., Schmid P., Blohmer J.-U., Lichtenegger W., Sehoul J., Kümmel S. Prognostic significance of angiogenic factors in uterine cervical cancer. <i>Anticancer Research</i> 2011 31:8(2589-2595)	Duplicado
Tan S.J., Juan Y.H., Fu P.T., Yu M.H., Lai H.C. Chemotherapy with low-dose bevacizumab and carboplatin in the treatment of a patient with recurrent cervical cancer. <i>European Journal of Gynaecological Oncology</i> 2010 31:3(350-353)	Duplicado
Takano M., Kikuchi Y., Kita T., Goto T., Yoshikawa T., Kato M., Watanabe A., Sasaki N., Miyamoto M., Inoue H., Ohbayashi M. Complete Remission of Metastatic and Relapsed Uterine Cervical Cancers Using Weekly Administration of Bevacizumab and Paclitaxel/Carboplatin. <i>Onkologie</i> 2009 32:10(595-597)	Duplicado
Tewari K.S., Monk B.J. Recent Achievements and Future Developments in Advanced and Recurrent Cervical Cancer: Trials of the Gynecologic Oncology Group. <i>Seminars in Oncology</i> 2009 36:2(170-180)	Duplicado
Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A., Gray H.J., Buekers T.E., Roman L.D. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2009 27:7(1069-1074)	Duplicado
Moore D.H. Chemotherapy for advanced, recurrent, and metastatic cervical cancer. <i>JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 2008 6:1(53-57)	Duplicado
Wright J.D., Viviano D., Powell M.A., Gibb R.K., Mutch D.G., Grigsby P.W., Rader J.S. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. <i>Gynecologic Oncology</i> 2006 103:2(489-493)	Duplicado
Glynn-Jones R., Grainger J., Harrison M., Ostler P., Makris A. Neoadjuvant chemotherapy prior to preoperative chemoradiation or radiation in rectal cancer: Should we be more cautious? <i>British Journal of Cancer</i> 2006 94:3(363-371)	Duplicado
Toussaint-Smith E., Donner D.B., Roman A. Expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors. <i>Oncogene</i> 2004 23:17(2988-2995)	Duplicado
Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Feb 20;370(8):734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748. PubMed PMID: 24552320; PubMed Central PMCID: PMC4010094.	Duplicado
Tewari KS, Sill M and Long HJ. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer : a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. <i>Journal of clinical oncology: ASCO annual meeting proceedings, 2013, 31 Suppl, Abstract 3.</i> Publication Year: 2013	Abstrac

<p>Larysa Rydzewska , Jayne Tierney , Claire L Vale and Paul R Symond.                  Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. s                  Online Publication Date: December 2012</p>	<p>Estadío de la enfermedad</p>
<p>Scheffer T, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small W Jr, Sause W, Gaffney D; Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). RTOG 0417: efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Jan 1;88(1):101-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.10.022. PubMed PMID: 24331655.</p>	<p>Estudio Fase II</p>

## Anexo 15. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane) (Eficacia y seguridad).

Tabla 5-9 Evaluación de sesgos

<b>Dominio</b>	<b>Tewari, 2014</b>
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	No claro
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	No claro
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo
Otras fuentes de sesgo †	Bajo
Resumen del riesgo de sesgo ††	Bajo

## Anexo 16. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia (Eficacia y seguridad).

**Tabla 5-10 Características del estudio**

<b>Criterio</b>	<b>Tewari, 2014</b>
Estado de publicación	Publicado
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado
Población	Pacientes con carcinoma de cuello uterino metastásico, persistente o recurrente
Lugar	Estados Unidos y España
Comparaciones	Regímenes intravenosos que se repitieron a intervalos de 21 días. 1) Cisplatino (a una dosis de 50 mg por metro <sup>2</sup> de área de superficie corporal) más paclitaxel (a una dosis de 135 o 175 mg por metro <sup>2</sup> en el día 1) 2) Topotecan (a una dosis de 0,75 mg por metro <sup>2</sup> en los días 1 a 3) más paclitaxel (a una dosis de 175 mg por metro <sup>2</sup> en el día 1). 3) Cisplatino (a una dosis de 50 mg por metro <sup>2</sup> de área de superficie corporal) más paclitaxel (a una dosis de 135 o 175 mg por metro <sup>2</sup> en el día 1) + Bevacizumab (a una dosis de 15 mg por kilogramo de peso corporal en el día 1). 4) Topotecan (a una dosis de 0,75 mg por metro <sup>2</sup> en los días 1 a 3) más paclitaxel (a una dosis de 175 mg por metro <sup>2</sup> en el día 1) + Bevacizumab (a una dosis de 15 mg por kilogramo de peso corporal en el día 1).
Desenlaces	Supervivencia global y la frecuencia y gravedad de los eventos adversos asociados con cada régimen. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta fueron los puntos finales secundarios
Hipótesis y tipo de análisis	
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	Un total de 452 mujeres se inscribieron de 164 instituciones en los Estados Unidos y España
Tiempo de seguimiento	20,8 meses
Pérdidas (%)	
Fuentes de financiación	Instituto Nacional del Cáncer
Conclusiones	La adición de bevacizumab a la quimioterapia combinada en pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente, persistente, o metastásico se asoció con una mejora de 3,7 meses en mediana de supervivencia global, HR para muerte de 0,71 (IC 98%, 0,54 a 0,95). Para la supervivencia libre de progresión se observó una mejora de 2,3 meses, HR de 0,67 (IC 95%, 0,54 a 0,82).

## Anexo 17. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. (Costo efectividad)

**Tabla 5-11 Reporte de búsquedas electrónicas. Costo-eficacia**

<b>Reporte de búsqueda electrónica No</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<input type="checkbox"/> Medline <input type="checkbox"/> MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations <input type="checkbox"/> MEDLINE Daily update
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	5/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	Al 2014 sin límite temporal inferior
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	((bevacizumab) AND (Uterine Cervical Neoplasms OR Cervical cancer OR Cervix Neoplasms)) AND (economic OR economics OR pharmacoeconomic OR cost OR costs OR costs and cost analysis OR cost and cost analysis OR economic evaluation OR health care costs OR cost analysis OR cost benefit OR cost effectiveness)
Referencias identificadas	2
Referencias sin duplicados	0

<b>Reporte de búsqueda electrónica No</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	5/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	Al 2014 sin límite temporal inferior
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Filtro de tipo de estudio / Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	((uterine/exp or uterine and cervical and ('neoplasms'/exp or neoplasms) or cervical and ('cancer'/exp or cancer) or 'cervix'/exp or cervix and ('neoplasms'/exp or neoplasms)) AND ((bevacizumab or 'antibodies, monoclonal, humanized' or 'angiogenesis inhibitors')) AND ((economic:ab or economics:ab or pharmacoeconomic:ab or cost:ab or costs:ab and cost:ab and analysis:ab or cost:ab and cost:ab and analysis:ab or economic:ab and evaluation:ab or health:ab and care:ab and costs:ab or cost:ab and analysis:ab or cost:ab and benefit:ab or cost:ab and effectiveness:ab))
Referencias identificadas	7
Referencias sin duplicados	1

<b>Reporte de búsqueda electrónica No</b>	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	03/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	Al 2014 sin restricción de límite temporal inferior

Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(Cervical Cancer OR Uterine Cervical Neoplasms OR Uterine Cervical Neoplasm in Title, Abstract, Keywords) AND Bevacizumab (Word variations have been searched)
Referencias identificadas	3
Referencias sin duplicados	0

### Reporte de búsqueda electrónica No

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	DARE NESS HTA
Fecha de búsqueda	5/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	Al 2014 sin límite temporal inferior
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Filtro de tipo de estudio / Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Cervical Cancer OR Uterine Cervical Neoplasms OR Uterine Cervical Neoplasm in Title, Abstract, Keywords) AND Bevacizumab
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	0

### Anexo 18. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia (Costo efectividad).

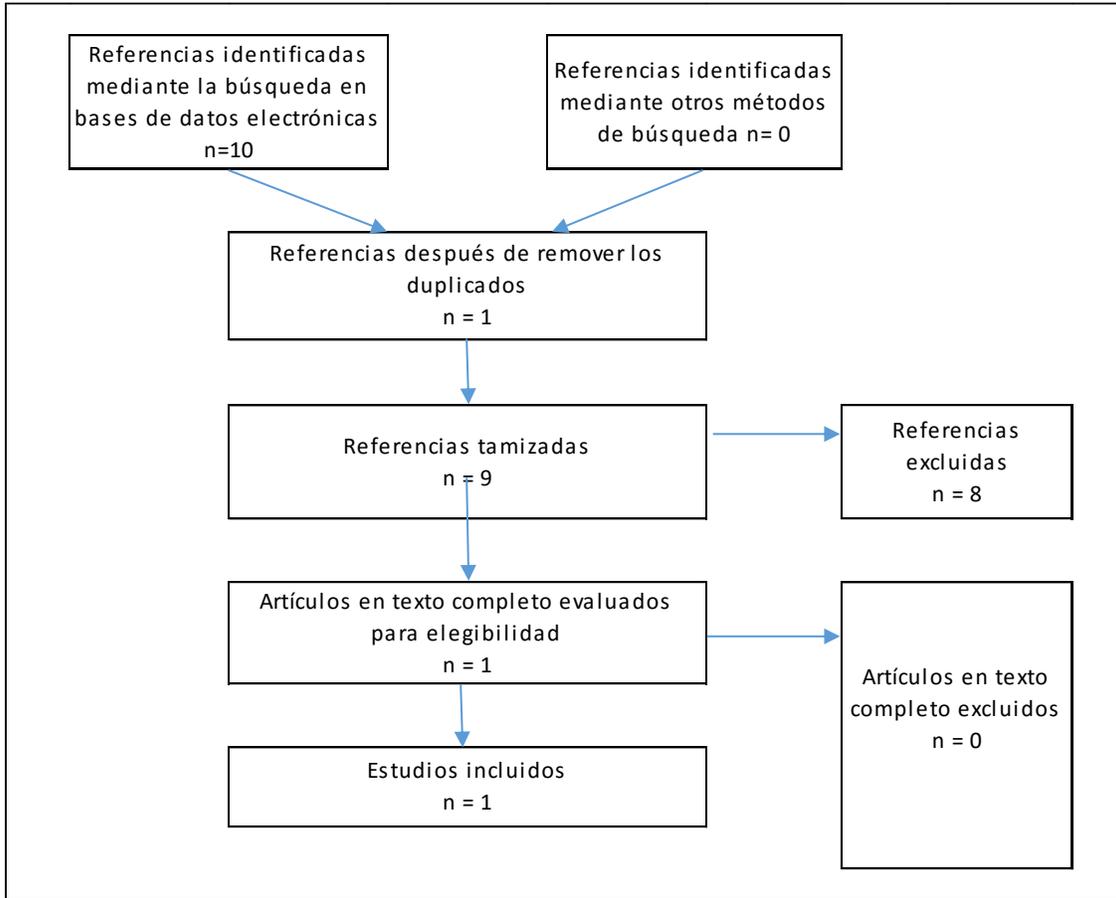


Figura 5-2 Flujograma de búsqueda. Costo-efectividad

## Anexo 19. Listado de estudios incluidos en la evaluación (Costo efectividad).

**Tabla 5-12 Estudio incluido**

Estudio
Phippen NT, Leath CA 3rd, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: Is it cost-effective? <i>Gynecol Oncol.</i> 2014 Nov 9. pii: S0090-8258(14)01416-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.003. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25448456.

## Anexo 20. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión (Costo efectividad)

**Tabla 5-13 Estudios excluidos**

Estudio	Razón de exclusión
Van de Vooren K, Curto A, Garattini L. Curing cervical cancer or preventing it: A case of opportunity cost in the long run? <i>Vaccine.</i> 2014 Oct 25;32(51):6867-6869. doi: PubMed PMID: 25454863.10.1016/j.vaccine.2014.10.014. [Epub ahead of print]	No corresponde a una EE
Is the survival advantage gained by the addition of bevacizumab to chemotherapy for the treatment of recurrent, persistent, or advanced cervical cancer worth the Schroeder E.D. Burbano-Levy X. De La Garza J. Garcia-Soto A.E. Hew K.E. additional cost? A cost-effectiveness analysis Andrade F. Simpkins F. Pearson J.M. Lucci III J.A. Diaz J.P. <i>Gynecologic Oncology</i> (2014) 133 SUPPL. 1 (147). Date of Publication: June 2014	Poster
An economic analysis of bevacizumab in treatment of cervical cancer Geisler J.P. Walter A. Manahan K.J. <i>Gynecologic Oncology</i> (2014) 133 SUPPL. 1 (149). Date of Publication: June 2014	Poster
A trial-based economic assessment of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced cervical cancer: Cost-effective analysis of gynecologic oncology group (GOG) protocol 240 Minion L. Tewari K.S. Chan J.K. Penson R.T. Cohn D.E. Monk B.J. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> (2013) 23:8 SUPPL. 1 (241). Date of Publication: October 2013	Abstrac
4. An economic analysis of new regimens in the treatment of women with advanced or recurrent cervical cancer Geisler J.P. Dallas S. Manahan K.J. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> (2013) 23:8 SUPPL. 1 (363). Date of Publication: October 2013	Duplicado Embase
5. Are supportive care-based treatment strategies preferable to standard chemotherapy in recurrent cervical cancer? Phippen N.T. Leath III C.A. Miller C.R. Lowery W.J. <i>Gynecologic Oncology</i> (2013) 130:2 (317-322). Date of Publication: August J.C.Havrilesky L.J. Barnett. 2013	No incluye Bevacizumab como tecnología evaluada
Comparative effectiveness research: The experience of the National Institute for Health and Clinical Excellence Sorenson C. Drummond M. Chalkidou K. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2012) 30:34 (4267-4274). Date of Publication: 1 Dec 2012	No corresponde a una EE

<p>The development of priority cervical cancer trials: A Gynecologic Cancer InterGroup report Kitchener H.C. Hoskins W. Small Jr. W. Thomas G.M. Trimble E.L. International Journal of Gynecological Cancer (2010) 20:6 (1092-1100). Date of Publication: August 2010</p>	<p>No incluye Bevacizumab como tecnología evaluada</p>
<p>Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748. PubMed PMID: 24552320; PubMed Central PMCID: PMC4010094.</p>	<p>No corresponde a una EE</p>
<p>Tewari KS, Sill M and Long HJ. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer : a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. Journal of clinical oncology: ASCO annual meeting proceedings, 2013, 31 Suppl, Abstract 3. Publication Year: 2013</p>	<p>No corresponde a una EE</p>
<p>Larysa Rydzewska, Jayne Tierney, Claire L Vale and Paul R Symond. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. s Online Publication Date: December 2012</p>	<p>No corresponde a una EE</p>
<p>NIHR HSC. Bevacizumab (Avastin) for recurrent or persistent stage IVB cervical cancer – in combination with chemotherapy Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 201</p>	<p>No corresponde a una EE</p>

## Anexo 21. Calidad de los estudios económicos incluidos en la síntesis de evidencia. (Costo efectividad)

Tabla 5-14 Calidad estudios costo efectividad. Drumond

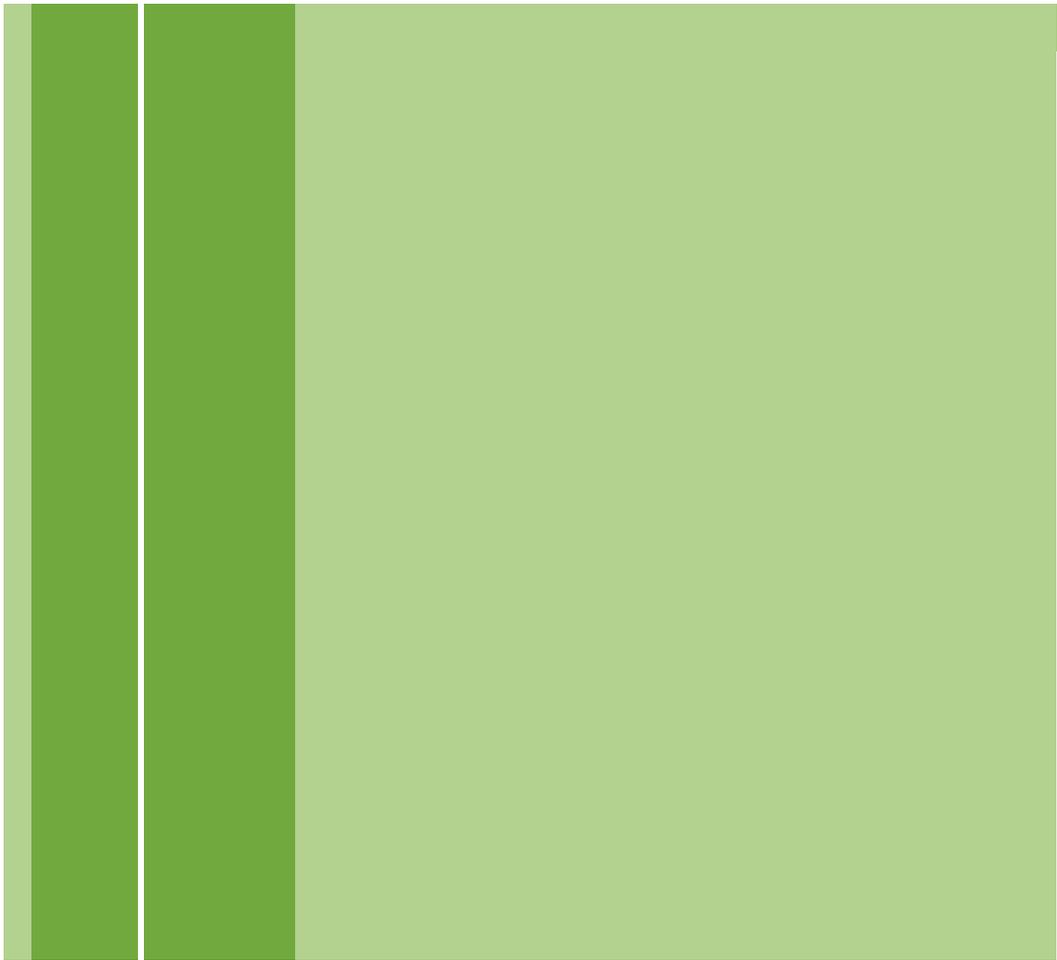
Aspecto a evaluar	SI	NO
<b>Diseño del estudio</b>		
¿Se definió una pregunta de investigación?	X	
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X	
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?		X
¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?	X	
¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas?	X	
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X	
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?		X
<b>Recolección de datos</b>		
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X	
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?	X	
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?		X
¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?	X	
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X	
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?	X	
¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada?		X
¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida?		X
¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios?		X
¿Se describió los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios?	X	
¿La moneda y datos de precios son registrados?	X	
¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda?	X	
¿Se aportan detalles del modelo usado?	X	
¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves?		X
<b>Análisis e interpretación de resultados</b>		
¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios?		X
¿Se estableció una tasa de descuento?		X
¿Se justificó la elección de la tasa de descuento?		X
En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación?		X
¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos?	X	
¿Se realizó análisis de sensibilidad?	X	
¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X	
¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X	
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?	X	
¿Se reportó el análisis incremental?	X	

¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?	X	
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X	
¿Se proporciona las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X	

## Anexo 22. Características de los estudios económicos incluidos en la síntesis de evidencia.

**Tabla 5-15 Características estudio costo-efectividad**

<b>Criterio</b>	
Autor	Neil T. Phippen, Charles A. Leath, Laura J. Havrilesky, Jason C. Barnett
País	Estados Unidos
Tipo de estudio	Análisis de costo-efectividad
Intervención	Régimen de quimioterapia estándar con la adición de bevacizumab.
Comparaciones	Régimen de quimioterapia estándar de cisplatino y paclitaxel.
Perspectiva	NR
Horizonte temporal	Expectativa de vida
Tipo de modelo	Árbol de decisión
Medida de efectividad	AVAC
Resultados	El costo de quimio + Bev fue 53,784 dólares en comparación con US\$ 5,688 para el brazo de quimioterapia. El beneficio de supervivencia global de 3,7 meses con quimioterapia + Bev genera una relación de coste-efectividad incremental (ICER) de US\$ 155K por año de vida ajustado por calidad (AVAC).
Análisis de sensibilidad	quimio + Bev se convierte en rentable con un ICER $\leq$ US\$ 100K en el análisis de sensibilidad, cuando el costo de bevacizumab se descuenta $<37.5\%$ o la dosis se reduce de 15 a 7,5 mg / kg, una dosis que ha mostrado ser eficaz en el cáncer de ovario
Conclusión	Con un ICER de US\$155K /QALY, la adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar se acerca a normas de rentabilidad comunes. Un descuento moderado del costo de bevacizumab o una dosis más pequeña cambia su accesibilidad financiero considerablemente.
Puntaje Calidad	



Guía de Práctica Clínica para el  
manejo del cáncer de cuello uterino  
invasivo

Guía completa 2014. Guía No. 45



[gpc.minsalud.gov.co](http://gpc.minsalud.gov.co)