Resolución Directoral

Nº 061-2015-GR-LL/GRS/IREN NORTE-DE

Trujillo, 15 de Mayo del año 2015.

VISTO:

El Expediente Administrativo N° 003348-2015, que contiene el Acta de Reunión para la Aprobación de Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica, de fecha 12 de marzo del 2015 el Informe N° 081-2015- GRLL-GGR-GRSS-IREN/NORTE-DCC-S-NORM, emitido por el Jefe del Departamento de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN NORTE, mediante el cual se alcanza y solicita la aprobación de las **"VEINTICUATRO GUIAS DE PRACTICA CLINICA DE MEDICINA ONCOLOGICA "**, y:

CONSIDERANDO:

Que, con Ordenanza Regional Nº 021-2006-CR/RLL de fecha 07 de Diciembre del 2006, se crea el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, ante la clara necesidad pública de descentralizar los servicios médicos oncológicos, a fin de detectar y tratar las enfermedades Neoplásicas y desarrollar acciones de Prevención y Promoción de la Salud;

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel Macro Regional Nor Oriental los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencias propias del Instituto;

Que, mediante Ley Nº 27658 –Ley Marco de Modernización de la Gestión del Estado— establece que el proceso de modernización de la gestión del Estado tiene como finalidad fundamental la obtención de mayores niveles de eficiencia, priorizando y optimizando el uso de los recursos públicos a fin de alcanzar un Estado descentralizado y desconcentrado.

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del IREN aprobado con Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL-CR, precisa en el literal k) del Artículo 4º que en coordinación con el INEN se deberá innovar, emitir y difundir permanentemente las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares del manejo en el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Art. 16º del ROF, precisa que el Departamento de Control del Cáncer es el órgano Técnico- Normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, en el ámbito de su influencia, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiologia, de información para la salud, de investigación en oncología y de la docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y

difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológica a nivel Macro Región Nor- Oriental del Perú, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, como es de apreciarse de los documentos de vistos, el Departamento de Control del Cáncer, a través del Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos, mediante Informe Nº 081-2015-GRLL-GGR-GRSS-IRENNORTE-DCC-S/NORM, ha solicitado la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica: Guía de Práctica Clínica Neoplásias Malignas de la Vulva, Guía de Práctica Clínica de Timoma, Carcinoma Timico; Guía de Práctica Clínica de Carcinoma de Cabeza y Cuello; Guía de Práctica Clínica de Cáncer Testicular; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Endometrio 1.2: Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon; Guía de Práctica Clínica de Pulmón a Células no Pequeñas; Guía de Práctica Clínica de Meloma Múltiple; Guía de Práctica Clínica de Mesotelioma Maligno; Guías de Práctica Clínica de Leucemia Meloide Aguda; Guía Práctica Clínica de Troboblastica Gestacional; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Protasta; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Esófago, Guía Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino; Guía de Práctica Clínica de Neoplasias Malignas de Riñón, Excepto de la Pelvis Renal; Guía de Práctica Clínica de Neoplasia Maligna Vejiga Urinaria; Guía de Práctica Clínica de Leucemia Promielocitica Aguda; Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda; Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos; Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico; Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin de Células T, No Especifico (LNH, PTCL, NOS): correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;

Que, según el Informe N° 057-2015-DNCC-DICON/INEN, la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicio Oncológico del INEN, concluye que el IREN Norte, al establecerse como Instituto Hermano del INEN, estaría en la facultad de adoptar las Guías de Práctica Clínica Institucional.

Que, mediante Acta de Reunión de fecha 12 de Marzo del 2015, se acuerda aprobar con Resolución Directoral del IREN Norte las 24 guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Así mismo, cabe señalar que la difusión de las Guías de Práctica Clínica será notificada mediante archivo magnético, en cumplimiento a lo señalado en el numeral 4.1.1 del Artículo 4º del Decreto Supremo Nº 009-2009-MIMAN, sobre Medidas de Ecoeficiencia para el Sector Publico;

En ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783-Ley de Base de la Descentralización, Ley Nº 27867 – Ley Orgánica de Gobiernos Regionales, Ordenanza Regional Nº 008-2011-GR-LL/CR ROF del GORE-LL, de fecha 16 de Setiembre del 2011, que Modifican Organigrama Estructural y Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del Gobierno Regional de La Libertad, Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL/CR que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN NORTE, Resolución Ejecutiva Regional Nº 211-2014-GR-LL-PRE, y con las visaciones correspondientes.

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: APROBAR, Las Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica:

1. Guía de Práctica Clínica Neoplásias Malignas de la Vulva,
2. Guía de Práctica Clínica de Timoma, Carcinoma Timico;
3. Guía de Práctica Clínica de Carcinoma de Cabeza y Cuello;
4. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Testicular;
5. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas;
6. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario;
7. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Endometrio 1.2:
8. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon;
9. Guía de Práctica Clínica de Pulmón a Células no Pequeñas;
10. Guía de Práctica Clínica de Meloma Múltiple;
11. Guía de Práctica Clínica de Mesotelioma Maligno;
12. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Meloide Aguda;
13. Guía de Práctica Clínica de Troboblastica Gestacional;
14. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Protasta;
15. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama;
16. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Esófago,
17. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino;
18. Guía de Práctica Clínica de Neoplasias Malignas de Riñón, Excepto de la Pelvis Renal;
19. Guía de Práctica Clínica de Neoplasia Maligna Vejiga Urinaria;
20. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Promielocitica Aguda;
21. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda;
22. Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos;
23. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico;
24. Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin de Células T, No Especifico (LNH, PTCL, NOS):

ARTICULO SEGUNDO: ENCARGAR, a la Responsable de La Unidad de Informática la publicación de la presente resolución en la página Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte, para conocimiento público.

ARTICULO TERCERO: ENCARGAR, la difusión de la presente Resolución al Servicio de Normatividad y Control del Servicio Oncológico- Departamento de Control de Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral y las Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica, en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese

MAGV
ETA
LMLM

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
IREN NORTE

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
Dr. Mario Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR EJECUTIVO
IREN-NORTE "Dr. Luis Pinillos Ganoza"

Distribución:

Departamento de Cirugía Especializada.	(01)
Departamento de AER y SAD	(01)
Dpto. de Control del Cáncer	(01)
Dpto. de Atención medico Especializada.	(01)
Dpto. de Enfermería	(01)
Servicio de Normatividad	(01)
Unidad de Informática	(01)
Oficina de Asesoría Legal	(01)
Archivo	

INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
"DR. LUIS PINILLOS GANOZA" IREN NORTE

DEPARTAMENTO DE ATENCION MÉDICA ESPECIALIZADA

GUIA DE PRACTICA CLINICA DE CANCER DE CUELLO UTERINO

TRUJILLO-PERU

2015

M.C. MARCO GALVEZ VILLANUEVA
Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. ROCIO CISNEROS TIPISMANA
Jefe del Departamento de Atención Especializada

M.C. EDUARDO TORRES ARMAS
Jefe del Departamento de Control del Cáncer

LIC. CINTHIA YGLESIAS PELÁEZ
Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

ELABORADO POR:

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

ADOPTADO POR:

1. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Luis Pinillos Ganoza” - IREN NORTE
2. Departamento de Atención Médica Especializada
3. Departamento de Control del Cáncer
4. Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

I. NOMBRE Y CÓDIGO

1.1. NOMBRE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1.2. CÓDIGO CIE-10
C53 Tumor maligno del cuello del útero
C53.0 Tumor maligno del endocérvix
C53.1 Tumor maligno del exocérvix
C53.8 Lesión de sitios contiguos del cuello del útero
C53.9 Tumor maligno del cuello del útero, sin otra especificación

II. DEFINICIÓN

Comprende todo el espectro de lesiones escamosas, glandulares y su contraparte intra-epitelial que se originan principalmente en la zona de transformación del epitelio del cuello uterino.

2.1. ETIOLOGÍA

- El cáncer de cuello uterino es la neoplasia más frecuente en la mujer.
- Está demostrado que la transmisión sexual del papiloma virus humano PVH juega un rol importante en la etiología de las diasplasias y neoplasias del cuello uterino.
- Solo una proporción de las mujeres infectadas por PVH desarrollan cáncer de cérvix invasor. En condiciones de inmunosupresión es más probable el desarrollo de la neoplasia seguida a la infección por PVH.
- HPV (Papiloma virus humano): existen más de 100 serotipos. Los serotipos de PVH 16 y 18 se encuentran en más del 80 % de los casos.
- Los tipos 31,33,35,39, 45, 51, 52,56,58,68,73 y 82 son considerados de alto riesgo.
- Los tipos 26, 53 y 66 deberían ser considerados probablemente carcinógenos.

2.2. FISIOPATOLOGÍA

- La secuencia de ADN del PVH consta de 7800 nucleótidos agrupados en fragmentos de lectura (ORF) tempranos y tardíos.
- Los ORF tempranos se ubican en los primeros 4200 nucleótidos del genoma y codifican a las proteínas E1 – E8 que son importantes en la replicación viral y transformación celular.
- Los ORF tardíos L1 – L2 codifican proteínas estructurales del virus.
- La apertura del genoma viral episomal ocurre en los segmentos E1 – E2 que origina un fragmento linear que sirve para la integración del genoma.
- La transcripción de E-4 produce fragmentos de proteínas que se localizan en la matriz de las queratinas lo que facilita la liberación de partículas de PVH.
- El oncogén E5 codifica a una proteína de 44 a que forma dímeros en la membrana celular esto parece potenciar el efecto del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR) y plaquetario (PGFR).
- Los genes E6 y E7 son los responsables de la oncogénesis.
- Los productos de los genes E6 y E7, desempeñan un papel importante en la carcinogénesis cervical mediada por PVH
    - Las células infectadas por el PVH, tienen ADN viral que se integra al azar en el genoma de la mayoría de las células de carcinoma cervical. La

integración ha demostrado que los genes E6 y E7 se transcriben activamente.

- El descubrimiento de que E6 y E7 son proteínas que inducen transformación celular in vitro. HPV16: E6 y E7 son capaces de inmortalizar queratinocitos humanos.
- Estudios bioquímicos han aclarado el mecanismo de acción de E6 y E7. Las oncoproteínas virales son capaces para formar complejos estables con proteínas celulares y alteran o neutralizan completamente sus funciones normales. La interacción de E6 y E7. con las proteínas supresoras de tumores TP53 y pRb, que conducen a una rápida degradación de la celular proteínas a través de la vía de la ubiquitina.
- La pérdida de función de pRb y TP53 resulta en la abrogación de la apoptosis y en la proliferación celular y las células infectadas por HPV evolucionan hacia la malignidad.

2.3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES

- El cáncer de cérvix es el segundo cáncer en frecuencia en la mujer a nivel mundial.
- Un 83% de los casos se dan en países en vías de desarrollo.

EEUU 1999-2005

Incidencia:	Mujeres:	8.7 x 100 000 habitantes/año
Tasa de Mortalidad:	Mujeres:	2.6 x 100 000 habitantes/año
Edad Mediana:	48 años	

PERU

Lima metropolitana 1994-1997 (TC)

Incidencia:	Mujeres:	19.76 x 100 000 habitantes/año
Mortalidad:	Mujeres:	8.96 x 100 000 habitantes/año

Arequipa 2002-2003 (TC)

Incidencia:	Mujeres:	32.72 x 100 000 habitantes/año
Mortalidad:	Mujeres:	3.30 x 100 000 habitantes/año

Trujillo 1996 - 2002 (TC)

Incidencia:	Mujeres:	31.30 x 100 000 habitantes/año
Mortalidad:	Mujeres:	14.63 x 100 000 habitantes/año

III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

3.1. MEDIO AMBIENTE

Se presenta con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo.

Factores de riesgo:

- Raza: Mayor incidencia en mujeres latinoamericanas y africanas.
- Socioeconómicos: Prevalente en mujeres de bajo nivel socioeconómicos.
- Factores de riesgo personal y/o sexual: Más frecuente en pacientes tuvieron inicio de relaciones sexuales a edad temprana, múltiples parejas sexuales, multíparas.

- Tabaquismo: Eleva el riesgo de cáncer de cérvix.

3.2. ESTILOS DE VIDA

Comportamiento de riesgo:

- Inicio de vida sexual temprana
- Múltiples compañeros sexuales
- Multiparidad
- Tabaquismo

3.3. FACTORES HEREDITARIOS (CONSEJO GENÉTICO)

Los genes afectados en la génesis del cáncer de cuello uterino

TP53

La inactivación de TP53 juega un rol clave en el desarrollo del cáncer cervical, p53 se une a la proteína E6 del PVH y la inactiva o sufre mutación. Es importante en la progresión de neoplasia intraepitelial a invasiva.

Pérdida de heterozigocidad

Ha sido descrita en carcinoma in situ en muchas regiones: 3p, 5p, 5q, 6p, 6q, 11q, 13q, 17q. en carcinoma invasor: 3p, 6p,6q, 11q, 17p, 18q y en compromiso ganglionar: 3p, 6p, 11q, 17p, 18q, X

FHIT

El gen FHIT (fragile histidine triad) su alteración incluye perdida de heterozigocidad, deleciones homocigótica, deleciones y transcripciones aberrantes.

Alteraciones cromosómicas

Se han demostrado alteraciones cromosómicas con ganancia de 3q y deleciones de 3p.

Susceptibilidad genética

Existen pocos casos descritos de agregación familiar de cáncer de cuello uterino, pero no ha sido posible determinar con exactitud la existencia de una transmisión hereditaria de la enfermedad.

IV. CUADRO CLÍNICO

4.1. SIGNOS Y SINTOMAS

- Sangrado vaginal anormal: (postcoital, intermenstrual o menorragia) es usualmente la primera manifestación.
- Descarga vaginal: de carácter sero-sanguinolento o seroso de mal olor.
- Fatiga y anemia: común en pacientes con sangrado crónico.
- Síntomas urinarios y rectales: hematuria, sangrado rectal, sugieren compromiso a nivel vesical y rectal.
- Dolor a nivel lumbosacro y glúteo: sugieren hidronefrosis secundaria, o extensión tumoral.
- Edema en miembros inferiores: unilateral o bilateral, indican bloqueo venoso causado por extensión pélvica del tumor.

4.2. CONDICIONES ASOCIADAS

Factores pronósticos:

- Estado de los ganglios linfáticos peri-aórticos y pélvicos.

- Tamaño del tumor.
- Edad del paciente.
- Grado de funcionalidad.
- Enfermedad bilateral.
- Estadio clínico

V. DIAGNÓSTICO

5.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de cáncer de cérvix requiere de una biopsia, que debe ser tomada de una lesión cervical visible.

Los procedimientos diagnósticos pueden ser:

- Papanicolaou en ausencia de lesión grosera.
- Biopsia por colposcopia.
- Conización (tumor subclínico), tiene doble objetivo, diagnóstico y terapéutico en los casos de carcinoma in situ. En el carcinoma microinfiltrante permite apreciar la extensión y profundidad de la enfermedad.
- Biopsia punch: para diagnóstico definitivo, en los casos con carcinoma infiltrante.
- Dilatación y curetaje.
- Cistoscopia y rectosigmoidoscopía, en caso de presentar síntomas urinarios o rectales.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE CÉRVIX DE ACUERDO A LA OMS

TUMORES EPITELIALES	ICD-O
CARCINOMA ESCAMOS Y PRECURSORES	
Carcinoma de células escamosas, NOS	
Keratinizante	8070/3
No-keratinizante	8071/3
Basaloide	8072/3
Verrucoso	8083/3
verruga	8051/3
Papillar	8051/3
Linfoepitelioma-like	8052/3
Escamo-transicional	8082/3
Carcinoma de células escamosas temprano (microinvasor)	8120/3
Neoplasia escamosa intra-epitelilas	8076/3
Cervical intraepitelial neoplasia (CIN) 3 / Carcinoma in situ	8077/2
Lesiones escamosas benignas	8070/2
Condiloma acuminatum	
Papilloma escamos	8052/0
Polipo fibroipeitelilal	
TUMORES Y PRECURSORES GLANDULARES	
Adenocarcinoma	
Adenocarcinioma mucinoso	8140/3
Endocervical	8480/3
Intestinal	8482/3
Células en anillo de sello	8144/3
Desviación mínima	8490/3
Villoglandular	8480/3
Adenocarcinoma endometrioide	8262/3
Adenocarcinoma de células claras	8380/3
Adenocarcinoma seroso	8310/3

Adenocarcinoma mesonefrico	8441/3
Adenocarcinoma invasivo temprano	9110/3
	8140/3
TUMORES NEUROENDOCRINOS	
Carcinoide	
Carcinoide atípico	8240/3
Carcinoma de células pequeñas	8249/3
Carcinoma neuroendocrine de células grandes	8041/3
	8013/3
CARCINOMA INDIFERENCIADO	8020/3

5.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Condiciones benignas

- Condiloma acuminatum
- Papilloma escamos
- Polipo fibroipeitelilal
- Otras neoplasias del cuello uterino

VI. EXÁMENES AUXILIARES

6.1. PATOLOGÍA CLÍNICA

- Historia clínica
- Examen físico completo
- Examen pélvico biomanual y examen rectal.
- Perfil hematológico: Hemograma completo, recuento de plaquetas, perfil de coagulación, determinación de grupo sanguíneo y factor RH.
- Bioquímica hepática: transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales y fraccionadas, proteínas totales y fraccionadas
- Bioquímica renal: creatinina, ácido úrico, electrolitos, calcio, fosforo.
- Examen completo de orina.

6.2. IMÁGENES

- Radiografía de tórax.
- Ecografía abdominal y pélvica.
- Pielografía endovenosa.
- Enema de bario.
- TAC de abdomen y pelvis
- Resonancia Magnética Nuclear de pelvis

6.3. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

Pruebas complementarias no contempladas por la FIGO, con posible eficacia en el estudio de extensión de enfermedad y planificación terapéutica, pero NO contempladas como método estándar, sujeto a disponibilidad y previa valoración individualizada del caso:

- Tomografía axial (TAC): Útil en el estudio de las vías urinarias y en la evaluación de áreas ganglionares, especialmente el área para-aórtica.
- Resonancia magnética: demuestra mayor sensibilidad e igual especificidad que la TAC en la detección de enfermedad ganglionar. Permite la valoración de la invasión parametrial, una medición muy aproximada del volumen tumoral y aporta información adecuada sobre la afectación rectal y vesical.

- Tomografía por emisión de positrones (PET): Eficaz para la detección de enfermedad extra pélvica. Demuestra mayor sensibilidad que las dos anteriores en la detección de enfermedad ganglionar.

VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

7.1. ESTRATIFICACIÓN POR ESTADIOS CLÍNICOS

ESTADIAJE DEL CANCER DE CERVIX:

Según la International Federation of Gynecology and Obstetrics

	Estadio	Definición
TX		Tumor primario no puede ser evaluado
T0		Estrictamente confinado al cérvix.
Tisb		Carcinoma in situ, confinado al cérvix.
T1	I	Carcinoma estrictamente confinado al cuello uterino
T1ac	IA	Evidencia microscópica de cáncer. Invasión estromal< de 5 mm en profundidad y < 7 mm en extensión
T1a1	IA1	Invasión estromal ≤3 mm de profundidad.
T1a2	IA2	Invasión estromal >3 -5 mm de profundidad y <7 mm de extensión.
T1b	IB	Lesión clínicamente visible, limitada al cérvix.
T1b1	IB1	Lesión clínica visible ≤ 4cm.
T1b2	IB2	Lesión clínica visible > 4cm.
T2	II	El tumor se extiende al útero pero no invade la pared pélvica ó el tercio inferior de vagina.
T2a	IIA	Tumor sin compromiso de parametrios
T2a1	IIA	Lesión ≤4.0 cm en su mayor dimensión.
T2a2	IIA2	Lesión >4.0 cm en su mayor dimensión.
T2b	IIB	Compromiso parame trial.
T3	III	Extensión a la pared pélvica.
T3a	IIIA	Tumor que compromete el tercio inferior de la vagina, pero no se extiende a la pared pélvica.
T3b	IIIB	Extensión a la pared pélvica/o hidronefrosis o riñón no funcionante.
T4	IV	Tumor que se atraviesa la pelvis, o compromete la mucosa rectal o vesical.
T4a	IVA	Invade los órganos vecinos.
T4b	IVB	Metástasis a distancia.

7.2. FACTORES PRONÓSTICOS

Un análisis multivariado del Gynecologic Oncology Group ha determinado factores pronósticos:

- Compromiso ganglionar (factor pronóstico más significativo)
- Tamaño tumoral > 4 cm.
- Invasión del espacio linfovascular.
- Profundidad de invasión del estroma cervical.

7.3. PLAN DE TRATAMIENTO

Niveles de Evidencia

(I) Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada

(II) Evidencia:

a. Obtenida de ensayos controlados bien diseñados, sin aleatorización.

b. Obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación.

c. Obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.

(III) Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

7.4. TRATAMIENTO DE CARCINOMA IN SITU (EC 0)

Recomendación:

- Conización cervical mediante electrocirugía (LEEP), radiocirugía o bisturí.
- Histerectomía total abdominal o vaginal post-Conización.

En el caso de las pacientes con contraindicaciones quirúrgicas considerar el uso de braquiterapia de alta tasa o de baja tasa dosis equivalente a 50 - 60 Gy.

7.5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX INVASIVO

7.5.1. Estadio IA1:

Recomendación:

Se recomienda como tratamiento, de acuerdo a criterio médico y previa evaluación individualizada:

- Histerectomía Extrafascial.
- La amputación cervical se plantea como alternativa en pacientes seleccionadas (jóvenes, nulíparas sin paridad satisfecha o con bordes de sección quirúrgica libres):
- En el caso de las pacientes con contraindicaciones quirúrgicas se obtienen los resultados similares con el uso de braquiterapia.
- Braquiterapia de baja o alta tasa, dosis equivalente a 70 Gy.

7.5.2. Estadio IA2, IB1 / Estadio IIA (< 4 cm)

Recomendación:

Histerectomía Radical y posteriormente de acuerdo a hallazgos patológicos:

- Observación:
- Ganglios linfáticos regionales negativos
- Ausencia de invasión estromal profunda
- Ausencia de invasión del espacio linfovascular
- Bordes de sección quirúrgica libres.
- Tratamiento adyuvante con radio-quimioterapia concurrente si una de las siguientes condiciones está presente:
- Ganglios linfáticos regionales positivos.
- Presencia de invasión estromal profunda
- Presencia de invasión del espacio linfovascular
- Bordes de sección quirúrgica positivos.
- En el caso de las pacientes con contraindicaciones quirúrgicas se obtienen los mismos resultados con el uso de radioterapia:

7.5.3. ESTADIO IA2:

- Braquiterapia de baja o alta tasa, dosis equivalente a 70 Gy.

7.5.4. ESTADIO IB1:

- Radioterapia externa pélvica dosis de 45 – 50 Gy + braquiterapia, dosis equivalente a 30 – 35 Gy.

7.5.5. Estadio IB2, IIB, III Y IVA:

Recomendación:

ESTADIO IB2 – IIB Y IIIA:

- Radio-quimioterapia concurrente: Radioterapia pélvica + quimioterapia (platino 40mg/m2 semanal) seguido de braquiterapia. El uso de tratamiento concurrente ha mostrado mejores tasas de sobrevida respecto a radioterapia sola.(Nivel de evidencia I)

- Para pacientes sin compromiso para-aórtico, se recomienda radioterapia externa a dosis de 50 Gy con bloque central en las 3 últimas sesiones, seguido de braquiterapia de baja o alta tasa, dosis equivalente de 30 – 35 Gy.
- Las pacientes con compromiso para-aórtico se beneficiarían de radioterapia en campos para-aórticos no asociado a quimioterapia (casos individualizados).

ESTADIO IIIB:

- Radioterapia pélvica dosis de 50 Gy. Con buena respuesta continúa braquiterapia de baja o alta tasa dosis equivalente de 35 – 40 Gy.
- Sin respuesta continúa manejo paliativo.

ESTADIO IVA:

- Radioterapia pélvica con esquemas de hipo fraccionamiento, individualizando los casos.

*En estadios IIIB y IVA, quimioterapia opcional de acuerdo al estado general de la paciente (individualizando el caso).

7.5.6. REGIMENES DE QUIMIO-RADIOTERAPIA

CISPLATINO + RADIOTERAPIA

- Cisplatino 40 mg/m2 (no exceder dosis de 70 mg x semana) endovenoso Semanal por 5 semanas.

  (Nivel de evidencia I)

CISPLATINO + GEMCITABINA + RADIOTERAPIA

- Cisplatino 40 mg/m2 endovenoso Semanal por 6 semanas
- Gemcitabina 125 mg/m2 endovenoso semanal por 6 semanas
- Radioterapia: 50.4 Gy en 28 fracciones seguido de braquiterapia 30 – 35 Gy

QT adyuvante

- Gemcitabina 1000 mg/m2 endovenoso días 1 y 8
- Cisplatino 50 mg/m2 endovenoso día 1

  (Nivel de evidencia I)

CISPLATINO + 5 FU + RADIOTERAPIA

- Cisplatino 50 mg/m2 endovenoso día 1
- 5 Fluoruracilo 1000 mg/m2 en infusión continuada de 96 horas

- Se administra cada 3 semanas por 2 cursos
  (Nivel de evidencia II)

TRATAMIENTO DEL CANCER DE CERVIX EC IVB:

Recomendaciones:

- Radioterapia pélvica paliativa y a las metástasis usando esquemas de hipo fraccionamiento.
- Quimioterapia opcional según el caso.

REGIMENES DE QUIMOTERAPIA (ENFERMEDAD AVANZADA):
CISPLATINO

- Cisplatino 50 mg/m2 Endovenoso día 1
- Repetir cada 3 semanas (6 ciclos).
- (Nivel de evidencia I)

CISPLATINO-TOPOTECAN,

- Cisplatino 50 mg/m2 Endovenoso día 1
- Topotecan 0.75mg/m2 Endovenoso día 1-3
- Repetir cada 3 semanas (6 ciclos).
- (Nivel de evidencia I)

CISPLATINO-PACLITAXEL

- Cisplatino 75 mg/m2 Endovenoso día 1
- Paclitaxel 135 mg/m2 Endovenoso (infusión de 24 horas) día 1
- Repetir cada 3 semanas (6 ciclos).
- (Nivel de evidencia I)

CARBOPLATINO – PACLITAXEL

- Carboplatino AUC 5 día 1
- Paclitaxel 175 mg/m2 Endovenoso día 1
- Cada 21 días (6 ciclos)
- (Nivel de evidencia I)

CISPLATINO – PACLITAXEL – BEVACIZUMAB

- Cisplatino 75 mg/m2 Endovenoso día 1
- Paclitaxel 175 mg/m2 Endovenoso (infusión de 3 horas) día 1
- Bevacizumab 15 mg/kg de peso día 1 ó 2
- Repetir cada 3 semanas (6 ciclos).
- (Nivel de evidencia II)

7.6. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA

Recomendación:

- El tratamiento de segunda línea debe estar indicado solamente en aquellos casos en los cuales se evidencio una respuesta inicial a la quimioterapia
- Los agentes con actividad como tratamiento de segunda línea incluyen: Bevacizumab, Docetaxel, 5-FU (5-fluorouracil), Gemcitabina, Ifosfamida, Irinotecan, Mitomicina, Topotecan, Pemetrexed (categoría 3), Vinorelbine (categoría 3).

BEVACIZUMAB

- Bevacizumab 15 mg/kg endovenoso cada 21 días hasta progresión o toxicidad prohibitiva

  Nivel de evidencia II)

DOCETAXEL

- Docetaxel 100 mg/m2 endovenosa cada 21 días hasta progresión o toxicidad prohibitiva
  (Nivel de evidencia II)

GEMCITABINA

- Gemcitabina 800 mg/m2 días 1 – 8 – 15 cada 4 semanas hasta progresión o toxicidad prohibitiva
  (Nivel de evidencia II)

IFOSFAMIDA(32)

- Ifosfamida 1.5 gr/m2 infusión de 30 minutos diario por 5 días
  (Nivel de evidencia II)

IRINOTECAN

- Irinotecan 125 mg/m2 semanal por 4 semanas cada 6 semanas
  (Nivel de evidencia II)

MITOMICINA

- Mitomicina 6 mg/m2 endovenoso cada 4 semanas
  (Nivel de evidencia II)

TOPOTECAN

- Topotecan 1.5 mg/m2 endovenoso día por 5 días cada 3 semanas
  (Nivel de evidencia II)

PEMETREXED

- Pemetrexed 900 mg/m2 endovenoso en 10 minutos cada 21 días
  (Nivel de evidencia III)

VINORELBINE

- Vinorelbine 30 mg/m2 endovenoso días 1 y 8 cada 21 días
  (Nivel de evidencia III)

VIII. COMPLICACIONES

8.1. Perfil de toxicidad grado 3-4 de acuerdo CTC de los esquemas con QT + RT concurrente

- Náuseas y vómito

- Neurotoxicidad
- Ototoxicidad
- Hipomagnesemia
- Mielo supresión: anemia y trombocitopenia
- Alopecia

8.2. Perfil de toxicidad grado 3-4 de acuerdo a CTC de los esquemas de QT sistémica

- Náuseas y vómito
- Neurotoxicidad
- Ototoxicidad
- Hipomagnesemia
- Mielo supresión: anemia, trombocitopenia y neutropenia
- Alopecia
- Diarrea

IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018-MINSA / DGSP-V.01: "norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud".

9.1. REFERENCIA

Los pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino deben ser referidos a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino.

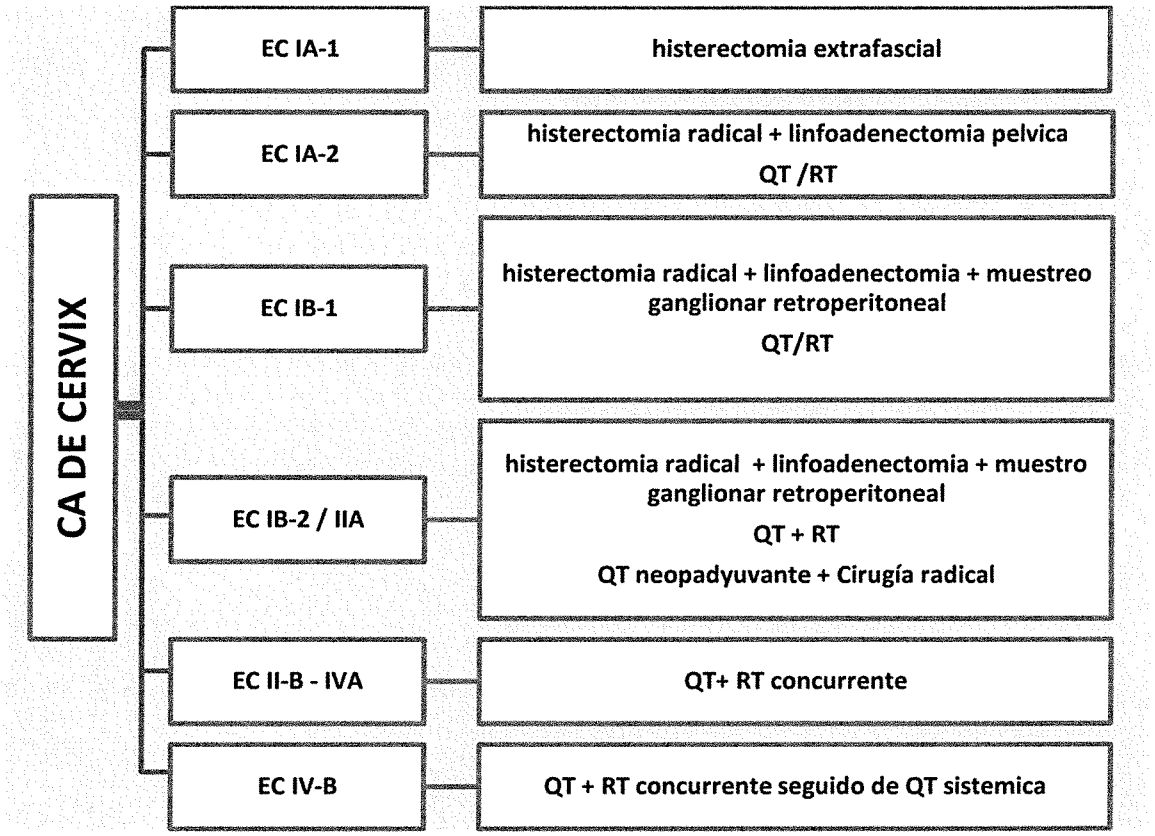
9.2. CONTRA REFERENCIA

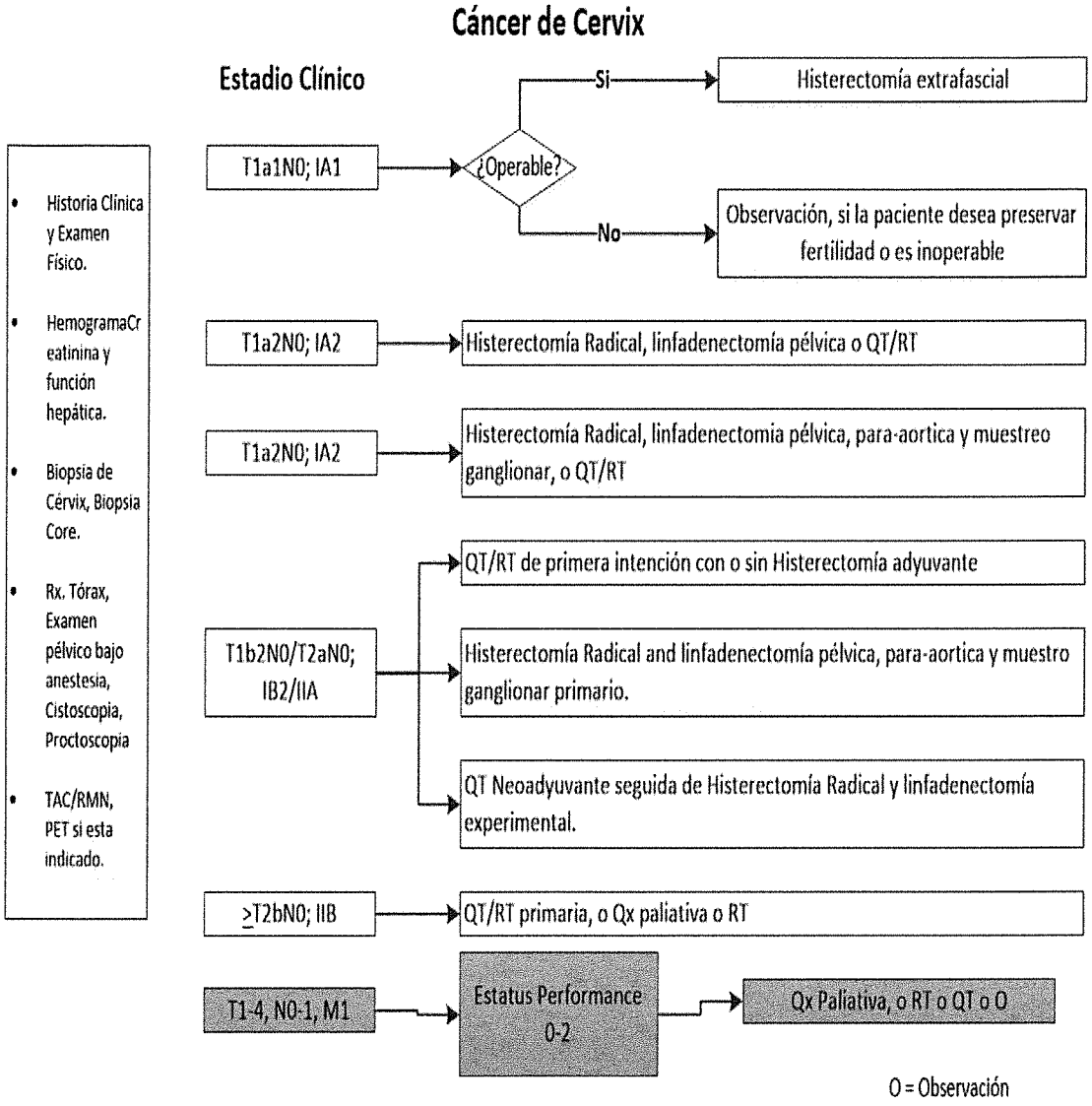
Culminado el tratamiento el paciente debe ser contra-referido a su centro hospitalario de origen con un documento de resumen de todas las medidas de tratamiento instaladas.

Seguimiento de la paciente con un carcinoma de cuello de útero:

- Examen físico periódico.
- Cada 3 – 6 meses por 2 años
- Cada 6 – 12 meses del 3 al 5 año
- Luego anualmente de acuerdo al riesgo de recurrencia
- Citología orgánica cada 3 meses el 1er año, cada 4 meses el 2do año, cada 6 meses del 3er al 5to año y posteriormente anualmente en casos no irradiados.
- Estudios de laboratorio como hemograma y control de la función renal con creatinina sérica en cada control.
- Radiografía de tórax anualmente
- Otros estudios de imágenes como TAC, RNM y endoscopias, no se recomiendan de rutina, se realizaran si están clínicamente indicados.
- Se puede sugerir el uso de dilatadores vaginales en las pacientes que recibieron como tratamiento radioterapia.
- En las pacientes sometidas a tratamiento con radioterapia se debe tener en cuenta la aparición de toxicidades tardías asociadas al uso de la misma como la cistitis y la proctitis radio inducida.

X. FLUXOGRAMA / ALGORITMO





XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs (WHO Classification of Tumours, Volume 4, Third Edition)
2. Abeloff MD, Wolff AC, Weber BL, et al. Cancer of the cervix, vulva and vagina. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKena WG, eds. Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008: capítulo 91.
3. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al.: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 85 (12): 958-64, 1993
4. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al.: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med 327 (18): 1272-8, 1992
5. United States Cancer Statistics: 1999 - 2005 Mortality, WONDER On-line Database. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.

6. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana.
7. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa 2002-2003.
8. Registro de Cáncer de Trujillo. El Cáncer en Trujillo 1996-2002.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Cervical Cancer - V.1.2010.
10. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. International Journal of Gynecology and Obstetrics 105 (2009) 107–108.
11. Pecorelli S. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium". International Journal of Gynecology and Obstetrics 108 (2010) 176.
12. Cervix uteri. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 395-402
13. Peters WA, 3erd, Lui PY, Barret RJ, 2nd et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adyuvant therapy after radical surgery in high risk early cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000;18:1606-1613.
14. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte M, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage Ib cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int. J. Radiation oncology Biol. Phys. 2006;65:169–176.
15. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 340:1154-1161, 1999.
16. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144-1153.
17. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, 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;29:1678-1685.
18. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999;17:1339-1348.
19. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Cancer 1981;48:899-903
20. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, 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;23:4626-4633.
21. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, 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;22:3113-3119.
22. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, 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.
23. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, 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;22:3113-3119
24. Moore DH. Chemotherapy for advanced, recurrent, and metastatic cervical cancer. J Natl Compr Canc Netw 008;6:53-57

25. Kitagawa R, 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) [abstract]. J Clin Oncol 2012;30(Suppl 15):Abstract 5006.
26. Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, et al. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). Jpn J Clin Oncol 2010;40:90-93
27. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;105:299-303
28. Tewari KS, Sill M, Long HG, et.al. incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecology Oncology Group(abstract). J Clin Oncol 2013;31:abstract 3
29. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2009;27:1069-1074
30. Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Am J Clin Oncol 2007;30:428-431.
31. Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2005;96:103-107
32. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, et al. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. Cancer Chemother Pharmacol 1986;18:280-283.
33. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1997;15:625-631
34. Wagenaar HC, Pecorelli S, Mangioni C, et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group study. Eur J Cancer 2001;37:1624-1628.
35. Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL. A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol2001;81:213-215
36. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2000;77:446-449
37. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2008;110:65-70
38. Muggia FM, Blessing JA, Method M, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;92:639-643.