



## Artículo original

## Evaluación De La Capacidad De La Citología Cervicovaginal Para Detectar Recurrencias De Cancer Cervicouterino.

## Evaluation of Cervicovaginal Cytology Capacity to Detect Cervical Cancer Recurrences.

\*Contreras Johana, \*\* Lasso de la Vega Jorge.

\*Departamento de Ginecología, Hospital Santo Tomás, Panamá. \*\*Departamento de Ginecología oncológica, Instituto Oncológico Nacional, Panamá.

**Palabras claves:**

cáncer cervicouterino, citología cervicovaginal convencional, recurrencia.

**Keywords:**

cervical cancer, conventional cervicovaginal cytology, recurrence.

Correspondencia a:  
Dra. Johana ContrerasCorreo electrónico:  
electrónico: joanna016@hotmail.com

Ninguno de los autores declara conflictos de intereses.

**Resumen**

Objetivo: Evaluar la capacidad de la citología cervicovaginal convencional en detectar recurrencias en el seguimiento de pacientes tratadas por cáncer cervicouterino. Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 483 pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino en el Instituto Oncológico Nacional (ION) de Panamá en el período de 2012 a 2015 y se evaluó la capacidad diagnóstica de la citología cervicovaginal convencional para detectar recurrencia de cáncer de cérvix. Resultados: De las 483 pacientes tratadas por cáncer cervicouterino, 65 (13%) presentaron recurrencias. Las recurrencias fueron detectadas por citología cervicovaginal convencional sólo en 7 pacientes (11%). La sensibilidad de la citología cervicovaginal fue de 11% con una especificidad de 100%. El VPP fue de 100% y el VPN de 88%. El cociente de probabilidad negativo fue de 0.89. La tasa de falsos positivos fue de 0% y la de falsos negativos de 89%. Conclusiones: La citología cervicovaginal de rutina no demostró sensibilidad adecuada para la detección de las recurrencias. La mayoría de las pacientes presentaron recurrencias sintomáticas asociadas a citologías negativas.

**Abstract**

Objective: To evaluate the ability of conventional cervicovaginal cytology to detect recurrences in the follow-up of patients treated for cervical cancer. Methods: A retrospective cohort study was conducted with 483 patients with a diagnosis of cervical cancer at the National Oncological Institute (ION) of Panama in the period from 2012 to 2015, and the diagnostic capacity of conventional cervicovaginal cytology to detect cancer recurrence was evaluated. of the cervix. Results: Of the 483 patients treated for cervical cancer, 65 (13%) presented recurrences. Recurrences were detected by conventional cervicovaginal cytology in only 7 patients (11%). The sensitivity of cervicovaginal cytology was 11% with a specificity of 100%. The VPP was 100% and the NPV was 88%. The negative likelihood ratio was 0.89. The false positive rate was 0% and the false negative rate was 89%. Conclusions: The routine cervicovaginal cytology did not demonstrate adequate sensitivity for the detection of recurrences. The majority of the patients presented symptomatic recurrences associated with negative cytologies.

**INTRODUCCIÓN**

El cáncer cervicouterino [CACU] en el mundo es el tercer cáncer maligno más común y ocupa el segundo lugar luego del cáncer de mama en las mujeres [1, 2]. Cerca de medio millón de nuevos casos ocurren cada año [3].

En la mayoría de los países en vías de desarrollo, el cáncer del cuello del útero es el tipo de tumor más frecuente en las mujeres y constituye un problema grave de salud [4-6]. Se estimó en el 2012 que 12,042 mujeres norteamericanas fueron diagnosticadas con cáncer cervi-

couterino y 4,074 murieron a causa de este cáncer [7, 8]. Si bien es cierto que la mayoría de las pacientes con cáncer cervical en etapas tempranas logra la curación luego del tratamiento quirúrgico primario, hay entre un 10-20% que llegan a desarrollar recurrencia y la mayoría muere eventualmente por esa causa [9-12].

Es probable que la detección temprana de las recurrencias permita brindar más oportunidades de tratamientos de rescate efectivos en algunos casos por lo que es importante lograr el diagnóstico precoz [13-16].

Sin embargo, los intervalos del seguimiento y las modali-

dades de diagnóstico utilizadas de rutina es una práctica con poco nivel de evidencia y no estandarizada. En realidad se trata más de un seguimiento empírico que de una norma como tal [17-19].

El Instituto Oncológico Nacional [ION] es el centro de referencia a nivel nacional para el tratamiento del cáncer en Panamá. Se reciben cada año, en promedio 267 nuevos casos de CACU [20]. En el ION el seguimiento consiste en citas cada 3 a 4 meses por los primeros 2 años y luego cada 6 meses por 3 años más [21].

En cada cita se realiza un interrogatorio dirigido, un examen físico y una toma de citología cervicovaginal convencional [22-24]. En el 2016 en el ION se realizaron más de 4000 citologías vaginales como vigilancia posterior al tratamiento [25]. Por otro lado, las pacientes presentan sintomatología o un examen físico alterado que hacen sospechar una recurrencia, a pesar de que las citologías previas son negativas [26, 27].

El estudio publicado por Soisson en 1990 evaluó la sensibilidad de tres métodos [la sospecha de síntomas, examen físico y citología vaginal] en pacientes con CACU tratadas con histerectomía radical, encontrando que la citología vaginal solo ofrece una sensibilidad de 13% y especificidad de 100% para la detección de recurrencias. Soisson concluye que se requirieron 2639 citologías vaginales para detectar 2 recurrencias asintomáticas candidatas a tratamiento de rescate [28].

En Panamá no contamos con estudios que validen la rutina de la citología en estos casos, a pesar de que representa un trabajo importante para citotecnólogos y patólogos. Por ello surgió la pregunta que motiva esta investigación: ¿Debe realizarse en cada cita de seguimiento la toma de la citología cervicovaginal?

El objetivo primario de este estudio es evaluar la capacidad de la citología cervicovaginal de rutina en detectar recurrencias de cáncer de cérvix.

## METODOLOGÍA

Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo que evalúa la capacidad de la citología cervicovaginal de detectar recurrencias de cáncer de cérvix.

A través de los registros electrónicos del expediente médico se analizaron 936 pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino en el Instituto Oncológico Nacional [ION] en la ciudad de Panamá, en el período de 2012 a 2015.

Se incluyeron todas las mujeres entre las edades de 18 y 100 años en seguimiento en el ION con un diagnóstico histológico de cáncer cervicouterino tratado que presentaron recurrencia en el periodo de tiempo establecido.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico Epi Info 7 sobre la base de datos final, en la que se habrían introducido los datos de cada paciente recogidos en la hoja de recolección de datos. Se realizó un análisis de varianza para determinar la importancia de los grupos a evaluar [29].

Se consideró positivas aquellas citologías que se reportaron como: células malignas y lesión intraepitelial de alto grado [LIEAG]. Se consideró negativas aquellas citologías que se reportaron como: cambios asociados a inflamación, negativo para lesión intraepitelial o malignidad y los cambios post radiación.

Se determinó la frecuencia absoluta de cada uno de los intervalos para cada una de las variables. Se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la citología cervicovaginal con el programa XLSTAT. Se utilizó un intervalo de confianza del 95%. Todos los valores de p se determinaron y fueron considerados estadísticamente significativos cuando sean inferiores a 0.05.

## RESULTADOS

De las 936 pacientes con diagnóstico de CaCu, 453 fueron excluidas por diversas razones, resultando en 483 pacientes con cáncer de cérvix. De las 483 pacientes, 65 [13%] desarrollaron recurrencias durante el periodo de estudio de 2012 a 2015 en el ION. De las 65 pacientes fue excluida 1 por falta de citologías en el expediente al momento de la recolección de datos [Ver figura 1].

En la Tabla 1 se observan las características de la paciente. De importancia, destacamos que el 81% de las pacientes estaban sintomáticas en el momento del diagnóstico de recurrencia, siendo el dolor el síntoma más frecuente [58%] y, por lo general, había hallazgos físicos anormales [72%].

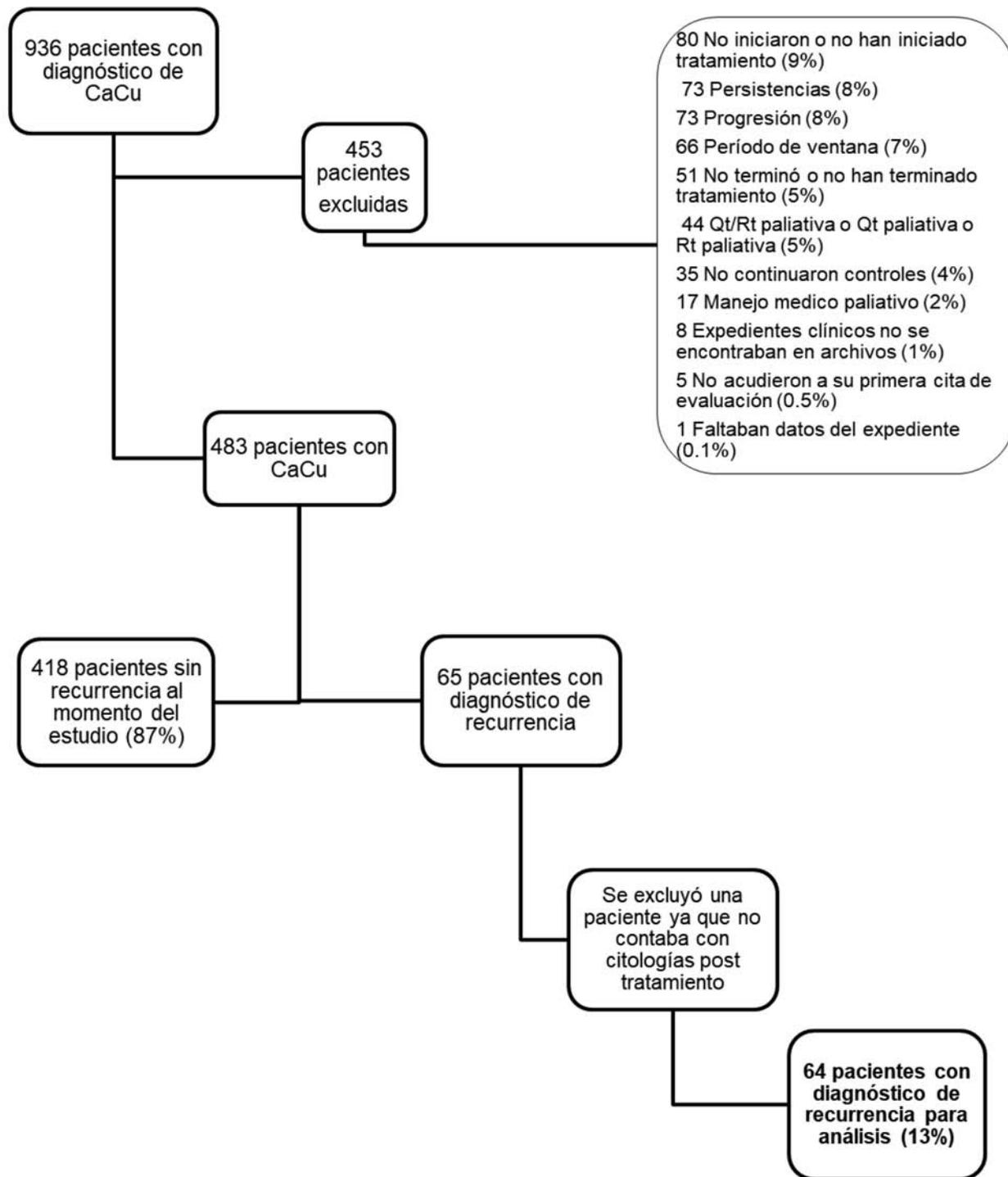
En la Tabla 2 se describen los diferentes patrones de recurrencias. Es notable que las recidivas a distancia fueran más frecuentes [50%] que las recidivas locales o regionales.

En la Tabla 3 están los reportes de citología. Solo el 11% de los casos se consideraron positivos.

La Tabla 4 relaciona las citologías positivas con los patrones de recurrencia. Como el 50% de las recidivas se produjeron en sitios distantes, comparamos los resultados de la citología con las recurrencias en la vagina [cúpula o introito] en la Tabla 5. El 44% fueron negativos incluso con recurrencias en la cúpula vaginal.

Al realizar la valoración de la citología cervical convencional como prueba diagnóstica de recurrencias de cáncer cervicouterino pudimos observar que la sensibilidad

Figura 1. Algoritmo que muestra el flujo de pacientes del estudio y los motivos de exclusión.



de la prueba fue de 11% con una especificidad de 100%. El VPP fue de 100% y el VPN de 88%. El cociente de probabilidad negativo fue de 0.89. La tasa de falsos positivos fue de 0% y la de falsos negativos de 89% [Tabla 6].

Al realizar el cálculo de la sensibilidad de la citología cer-

vicovaginal circunscrito a las pacientes con recurrencia en sitios con lesiones posiblemente visibles al momento de la toma de la citología esta fue de 44% y de 46% si se calculaba en base a las pacientes con recurrencia en sitios con lesiones dentro de los límites de la toma de la citología cervicovaginal.

Tabla 1. Principales características de las pacientes con cáncer cervicouterino que presentaron recurrencia

Característica	Frecuencia (porcentaje) <sup>a</sup> (N=64)
<b>Estirpe histológica</b>	
Carcinoma de Células escamosas	55 (86%)
Adenocarcinoma/Adeno escamoso	5 (8%)
Otros	4 (6%)
Carcinoma pobremente diferenciado	3
Carcinoma neuroendocrino	1
<b>Etapa FIGO</b>	
I B	20 (31%)
II A	7 (11%)
II B	16 (25%)
III B	19 (30%)
IV A	2 (3%)
<b>Tratamiento previo recibido</b>	
Radioterapia/Quimioterapia	52 (81.3%)
Combinado	6 (9.4%)
Quirúrgico	4 (6.3%)
Radioterapia	2 (3%)
<b>Síntomas</b>	
Dolor de espalda bajo, en la cadera irradiado hacia una pierna, dolor pélvico, dolor abdominal	37 (58%)
Asintomática	12 (19%)
Pérdida de peso inexplicable	4 (6%)
Sangrado Vaginal	3 (5%)
Vómitos y/o Nauseas	3 (5%)
Disnea	3 (5%)
Flujo vaginal fétido	2 (3%)
Tos	2 (3%)
Rectorragia	2 (3%)
Hematuria	1 (1.6%)
Dolor bulbar	1 (1.6%)
Cefalea	1 (1.6%)
Disuria	1 (1.6%)
Estreñimiento	1 (1.6%)
Distensión	1 (1.6%)
<b>Examen físico</b>	
Lesión visible en cérvix, cúpula o vagina	16 (25%)
Normal	18 (28%)
Lesiones no visibles en cérvix, cúpula o vagina	44 (69%)
Edema	9 (14%)
Adenopatías	9 (14%)
Fibrosis parametrial y/o afectación de pared pélvica	6 (9%)
Tumor rectal	3 (5%)
Distensión abdominal	3 (5%)
Útero aumentado de tamaño	2 (3%)
Hepatomegalia	1 (1.6%)
Masa epigástrica	1 (1.6%)
Nódulos bulbares	1 (1.6%)
Ascitis	1 (1.6%)
Estertores	1 (1.6%)
Nódulo paraumbilical	1 (1.6%)
Hematometra	1 (1.6%)
Disminución de ruidos respiratorios	1 (1.6%)
Alteración de la marcha	1 (1.6%)
Disuria	1 (1.6%)
Estreñimiento	1 (1.6%)
Distensión	1 (1.6%)

Los porcentajes no suman 100% en la característica de síntomas y examen físico porque se trata de una variable de escogencia múltiple, por lo que una persona podía tener uno o más hallazgos.

Tabla 2. Patrones y sitios de recurrencia de las pacientes con cáncer cervicouterino

Patrón/sitio de recurrencia	Frecuencia (porcentaje) <sup>a</sup>
<b>Patrón de recurrencia</b>	
A distancia	32 (50%)
Local o regional	25 (39%)
Central	13
Central + distancia	7
Central + pélvica	5
Pélvica	7 (11%)
Pélvica	4
Pélvica + distancia	3
<b>Sitio de recurrencia central</b>	
Cúpula vaginal/cérvix/ vagina proximal al cérvix	13 (20%)
Útero	7 (11%)
Vagina distal al cérvix	3 (5%)
Recto	3 (5%)
Vejiga urinaria	3 (5%)
<b>Sitio de recurrencia a distancia</b>	
Pulmonar	13 (20%)
Paraaórticos	9 (14%)
Hígado	9 (14%)
Ósea	7 (11%)
Peritoneo	6 (9%)
Intestino	3 (5%)
Supraclavicular	3 (5%)
Íliaca común	3 (5%)
Inguinal	2 (3%)
Infrarrenal	2 (3%)
Cerebral	1 (1.6%)
Uréter	1 (1.6%)
Umbilical	1 (1.6%)
Mediastino	1 (1.6%)
Vena cava	1 (1.6%)

a) Los porcentajes no suman 100% en la característica de sitio de recurrencia a distancia porque se trata de una variable de escogencia múltiple, por lo que una persona podía tener uno o más sitios de recurrencia.

Tabla 3. Diagnósticos citológicos más frecuentes en las pacientes con recurrencia

Citología	Frecuencia (porcentaje)
<b>Considerados como citología positiva</b>	
-Células malignas	4
-LIEAG	3
<b>Considerados como citología negativa</b>	
-Cambios asociados a inflamación	31
-Negativo para la lesión intraepitelial o malignidad	22
-Cambios post radiación	4

LIEAG: Lesión intraepitelial de alto grado

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio reveló que el 13% de las pacientes incluidas presentaron recurrencias de cáncer cervicouterino, comparable a lo reportado en sus respectivas publicaciones por Soisson 15%, Larson 11% y Bodurka-Bevers 13%. [28, 30, 31].

Tabla 4. Patrones de recurrencia en pacientes con citología cervicovaginal positiva y negativa.

Patrón de recurrencia	Citología positiva N= 7 (%)	Citología negativa N= 57 (%)
A distancia	0	32 (50%)
Local o regional	7 (11%)	18 (28%)
Central	4	9
Central + distancia	0	7
Central + pélvica	3	2
Pélvica	0	7 (11%)
Pélvica	0	4
Pélvica + distancia	0	3

Tabla 5. Resultado de la citología cervicovaginal en pacientes con recurrencia central en sitios que podrían presentar lesiones visibles al momento de la toma de la citología.

Recurrencia central en sitios con posible lesiones visibles al momento de tomar la citología	N= 16	Citología Positiva (%) N= 7	Citología Negativa (%) N=9
Cúpula vaginal/cérvix/ vagina proximal al cérvix	13	6 (38%)	7 (44%)
Vagina distal al cérvix	3	1 (6%)	2 (12%)

Tabla 6. Valoración de la citología cervical convencional como prueba diagnóstica de recurrencia de cáncer cervicouterino.

Parámetro estadístico	Prueba: Citología cervicovaginal
Sensibilidad (%)	11.00%
Especificidad (%)	100.00%
Valor predictivo positivo (%)	100.00%
Valor predictivo negativo (%)	88.00%
Cociente de probabilidad positivo	Infinito
Cociente de probabilidad negativo	0.89

Pudimos determinar una sensibilidad del 11% y una especificidad del 100%, resultados muy similares en comparación con las series de Soisson que informaron una sensibilidad y especificidad de la citología vaginal para la detección de recurrencias de 13% y 100%, respectivamente [28]. Esta baja sensibilidad confirma que esta prueba no es capaz de detectar recurrencias de cáncer de cuello uterino [32].

Es importante resaltar que la sensibilidad de la prueba aumento a 46% cuando nos circunscribimos a los casos que presentaron recurrencias en áreas alcanzables por la citología. Aun así, la misma sigue siendo muy baja.

De las pacientes que presentaban una recurrencia central con lesión visible en cérvix, cúpula o vagina próxima al cérvix [11 pacientes] 5 tenían una citología positiva, pero 6 revelaban un resultado negativo en la misma. Según lo propuesto por Owen y Duncan, el tumor recurrente invade todo el grosor de la vagina antes de que las células puedan ser muestreadas mediante citología de rutina, y durante esta etapa la recurrencia se vuelve sintomática. Esto explicaría por qué la citología puede ser normal en pacientes con evidencia clínica de enfermedad

recurrente en la cúpula vaginal, ya que se trata de una fisiopatología diferente que no corresponde al cáncer de cérvix o vagina primarios en los que cambios pre malignos intraepiteliales preceden al cáncer por años [32-34]. El promedio de tiempo libre de enfermedad hasta la recurrencia fue de 16 meses igual que lo reportado por Bodurka-Bevers en su estudio [31]. Esto apoya el seguimiento cada 3-4 meses durante los primeros 2 años. También se debe resaltar que un alto porcentaje [81%] de las pacientes con recurrencia se presentaron sintomáticas al momento de la recurrencia y con alguna alteración en el examen físico en 72% de las pacientes, hallazgos que nos orientan hacia que un buen interrogatorio y el examen físico son superiores a la citología para sospechar una recurrencia. Estas conclusiones ya fueron constatadas por Elit y the Gynecology Cancer Disease Site Group donde el examen físico y la historia clínica de la paciente, llevan a una considerable proporción de detección de recurrencias en pacientes durante el seguimiento [mediana tasa de detección del 52% entre los diferentes estudios] [21, 35, 36].

Debido a que no era objetivo de este estudio, nuestro diseño impidió que pudiéramos determinar la sensibilidad y la especificidad de los síntomas y hallazgos del examen físico en el diagnóstico de recurrencia, pero fue evidente que estos fueron los que determinaron la necesidad de estudios de imágenes y las biopsias para establecer el diagnóstico de la recurrencia [37, 38, 39].

## CONCLUSIÓN

La citología cervicovaginal de rutina en el seguimiento de pacientes tratadas por cáncer cervicouterino tiene una sensibilidad baja para la detección de la enfermedad recurrente. La mayoría de las pacientes tenían síntomas o hallazgos anormales en el examen físico al momento del diagnóstico por lo que la citología cervicovaginal de rutina no permitiría una detección más temprana de las recurrencias.

### Comentario

Vale la pena mencionar que son necesarios encontrar nuevas estrategias para la detección temprana de las recurrencias de cáncer cervicouterino [40].

### Agradecimientos

Al doctor Osvaldo Reyes, quien fue asesor de esta investigación y brindó su ayuda en los análisis estadísticos. Al Instituto Oncológico Nacional junto con su unidad de docencia e investigación, y de registros médicos por facilitarnos los expedientes y por la orientación brindada. A Ernesto Lasso de la Vega, PhD por su amable traducción y consejos.

## REFERENCIAS

- [1] Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21(5):37-40.
- [2] Quinn M, Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman W et al. Carcinoma of the Cervix Uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95(1):43-103.
- [3] Randall ME, Fracasso PM, Toita T, Tedjarati SS, Michael H. Cervix. In: Barakat R, Berchuck A, Markman M, Randall M. Principles and practice of gynecologic oncology. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.598p.
- [4] Wiebe E, Denny L, Thomas G. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 119(2):100-109.
- [5] Campion MJ, Canfell K. Cervical Cancer screening and Preinvasive Disease. In: Berek J, Hacker N. Berek & Hacker's gynecologic oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa [u.a.]. : Lippincott, Williams & Wilkins; 2010.242p.
- [6] Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynecological cancer: The size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstetric Gynaecol*. 2006; 20(2):207-225.
- [7] Estadísticas de cáncer en los Estados Unidos. Informe electrónico sobre incidencia y mortalidad 1999–2012. Atlanta (GA): Departamento de Salud y Servicios Humanos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades e Instituto Nacional del Cáncer; 2015 [citado 26 de junio de 2016]. . Recuperado a partir de: <http://www.cdc.gov/uscs>.
- [8] Shanta V, Krishnamurthi S, Gajalakshmi CK, Swaminathan R, Ravichandran K.. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *J Indian Med Assoc*. 2000;98(2): 49-52.
- [9] National Health and Medical Research Council (NHMRC). Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with Screen Detected Abnormalities. Canberra, ACT: NHMRC, 2005.
- [10] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105(2):103-104.
- [11] Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al. Class II versus Class III Radical Hysterectomy in Stage IB–IIA Cervical Cancer: A Prospective Randomized Study. *Gynecol Oncol* . 2001; 80(1):3-12.
- [12] Eralp Y, Saip P, Sakar B, et al. Prognostic factors and survival in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(4):497-504
- [13] Lee S, Kim Y, Son W, et al. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 micro invasive cervical carcinoma. *Act Obstetric Gynecol Scand*. 2009; 88(2):209-215.
- [14] Peters W, Liu P, Barrett R, et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. *Obstet Gynecol Surv*. 2000; 55(8):491-492.
- [15] 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 Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(1):169-176.
- [16] Moore D, Blessing J, McQuellon R, 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(15):3113-3119.
- [17] Koh WJ, Greer, BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2013;2(6):612
- [18] Ansink A, Barros Lopes A, Naik R, Monaghan J. Recurrent Stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *BJOG*. 1996; 103(11):1156-1158.
- [19] Haasbeek C, Uitterhoeve A, van der Velden J, González D, Stalpers L. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiother Oncol*. 2008; 89(2):197-204.
- [20] Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC), de la Contraloría General de la República, 2014.
- [21] Elit L, Fyles A, Oliver T, Devries-Aboud M, Fung-Keung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol*. 2010; 17(3).
- [22] Lim K, Howells R, Evans A. The role of clinical follow up in early stage cervical cancer in South Wales. *BJOG*.2004; 111(12):1444-1448.
- [23] Gibb RK, Martens MG. The Impact of Liquid-Based Cytology in Decreasing the Incidence of Cervical Cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(1):2-11.
- [24] National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. October 2003. NICE: Technology Appraisal.
- [25] Departamento de registros y estadísticas de Salud. Instituto oncológico nacional de Panamá. 2014.
- [26] Lai, C.H. Management of recurrent cervical cancer. *Chang Gung Med J*. 2004; 27(10):711-717
- [27] Aguilar P, Valdivia H. Características clínico patológicas del cáncer de cérvix uterino recurrente después de cirugía radical primaria. *Rev. Med Hered*. 2012; 23(1):30-35.
- [28] Soisson A, Geszler G, Soper J, Berchuck A, Clarke-Pearson D. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991;34(3):296-296.
- [29] Carley S, Dosman S, Jones SR, Harrison M. Simple nomogram to calculate sample size diagnostic studies. *Emerg Med J* 2005;22:180-181.

- [30] Larson D, Copeland L, Stringer C, Gershenson D, Malone J, Edwards C. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 1988; 30(3):381-387.
- [31] Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel P, et al. Posttherapy Surveillance of Women with Cervical Cancer: An Outcomes Analysis. *Gynecol Oncol.* 2000;78(2):187-193.
- [32] Rimel B, Ferda A, Erwin J, et al. Cervicovaginal Cytology in the Detection of Recurrence after Cervical Cancer Treatment. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):548-553
- [33] Owen P, Duncan ID. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? *BJOG.* 1996; 103(7):710-713.
- [34] Elliott P, Coppleson M, Russell P, et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinic-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10(1):42-52.
- [35] Benn T, Brooks R, Zhang Q, et al. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: A single institution study over 20 years. *Gynecol Oncol.* 2011; 122(1):14-18.
- [36] Höckel M, Dornhöfer N. Pelvic exenteration for gynecological tumors: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol.* 2006; 7(10):837-847.
- [37] Zola P, Fuso L, Mazzola S, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol.* 2007; 107(1):150–154.
- [38] Ghaemmaghami F, Saleh-Gargari S, Sahebdel B, Behtash N, Samiei F. Risk Factors and Clinical Aspects of Recurrent Invasive Cervical Carcinoma. *J Obstet Gynaecol India.* 2012; 62(6):674-678.
- [39] Friedlander M, Grogan M, U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist.* 2002; 7(4):342-347
- [40] Morice P, Deyrolle C, Rey A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery–radiation therapy. *Ann Oncol.* 2004; 15(2):218-223.