

ANÁLISIS MONO-INSTITUCIONAL DE PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO TRATADAS CON CIRUGÍA DE WERTHEIM MEIGS

Marcela Kober¹, Mara Salcedo¹, Verónica Barbereau¹, Silvina Martínez¹, Matías Chacón², Cecilia Heredia¹, Paola Flores¹, Raúl Sánchez¹, Federico Estesio², Victoria Costanzo², Ángel D'Annunzio¹

¹Servicio de Oncología Clínica, Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Posadas, Misiones,

²Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Marcela M. Morinigo Kober, Av. Trincheras de San José 1567, 3300 Posadas, Misiones, Argentina
e-mail: marcelakober@gmail.com

Resumen

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la primera causa de muerte por cáncer en la provincia de Misiones. Objetivo primario: evaluación de las pacientes con CCU en estadios tempranos, sometidas a cirugía de Wertheim Meigs (WM). Objetivos secundarios: analizar las características clínico patológicas asociadas a los patrones de eficacia, en términos de SLR-SG y morbilidades. La búsqueda fue multidisciplinaria y activa, se seleccionaron mujeres con diagnóstico de CCU en estadios tempranos, tratadas con cirugía de WM, período 2010-2017. Se registraron datos clínico-patológicos y terapéuticos. Se calculó tasa de recurrencia local-sistémica, SLE y SG. Fuente de datos: RISMI (HC Informatizada), RITA (Registro de tumores), sub-registros de los servicios de ginecología y oncología. Se incluyeron 101 pacientes, edad promedio de 38 años. El 56% (57) se encontraba asintomático al momento del diagnóstico. La vía de abordaje fue laparotomía en el 97% (98), tiempo operatorio promedio 247 minutos. El promedio de días de internación post operatorio fue de 5.3. Ausencia de complicaciones post operatorias en 79% (80). Promedio de ganglios resecados 12, FIGO patológico IB en 42% (43). Realizaron adyuvancia 36% (35). Recurrencias loco-regionales y sistémicas 8% (5), tiempo medio a la recaída 37 meses. Mediana de seguimiento a 3 años: VSE 60% (35), PDSEG 27% (15), tasa de mortalidad específica 11% (6), VCE 6% (3). El CCU en estadios tempranos, diagnosticado y tratado por un grupo multidisciplinario en el Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, presentó patrones de eficacia y tasas de supervivencia enfermedad específica y de mortalidad, similar a las informadas en la literatura.

Palabras clave: cáncer cuello uterino, estadios tempranos, cirugía Wertheim Meigs

Abstract

Cervical cancer (CC) is the leading cause of cancer death in Misiones province. Primary objective: evaluation of patients with CCU in early stages submitted to Wertheim Meigs (WM) surgery. Secondary objectives: clinical pathological characteristics associated with efficacy patterns in terms of SLR-SG and morbidities. The research was multidisciplinary and active, we selected women with CC in early stages, treated with WM surgery, period 2010-2017. Clinical-pathological and therapeutic data were recorded. Local-systemic recurrence rate, SLE, SG was calculated. Data source: RISMI (HC Computerized), RITA (Tumor Registry), sub-registries of gynecology and oncology services. We included 101 patients, mean age 38 years. The 56% (57) were asymptomatic at the time of diagnosis. The approach was laparotomy in 97% (98), mean operative time 247 minutes. The mean number of days of post-operative hospitalization was 5.3. Absence of postoperative complications in 79% (80). Average resected nodes 12. Pathological IB in 42% (43). The 36% (35) performed adjuvancy. Locoregional and systemic recurrences 8% (5), mean time to relapse 37 months. Median follow-up at 3 years: VSE 60% (35), PDSEG 27% (15), specific mortality rate 11% (6), VCE 6% (3). The CC in early stages, diagnosed and treated by a multidisciplinary group in the Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, presents patterns of efficacy and survival rates, specific disease and mortality, similar to those reported in the literature

Key words: cervical cancer, early stages, Wertheim Meigs surgery

Introducción

El cáncer de cuello uterino (CCU), constituye la segunda causa de incidencia y muerte por neoplasias ginecológicas en Argentina, con 5.000 casos nuevos/año y 2.000 muertes/año¹. En Misiones, es la primera causa de incidencia y muerte por cáncer ginecológico.

El CCU en etapas tempranas comprende los estadios 0, IA, IB, IIA, sin compromiso ganglionar clínico, determinando aproximadamente un 30% de las pacientes al diagnóstico. El tratamiento primario, descripto ampliamente y pregonado por Joe Vincent Meigs desde 1911², consiste en la cirugía definitiva -excepto que existan contraindicaciones- logrando supervivencias mayores al 90%³.

El *gold standard* lo constituye la histerectomía radical con linfadenectomía pelviana (cirugía de Wertheim Meigs)², realizada por laparotomía, laparoscopia convencional y laparoscopia robótica. Las complicaciones se pueden presentar en 9 a 23% de los casos, más frecuentemente en la vía abdominal^{4,5}. La mediana de estadía hospitalaria post operatorio es de 1 a 5 días según la vía empleada^{4,6,7}. Los estudios observacionales han demostrado similares resultados oncológicos respecto a eficacia y supervivencia⁴⁻¹⁵.

El objetivo primario de este trabajo fue la evaluación de pacientes con CCU, en estadios tempranos, que recibieron tratamiento quirúrgico con la técnica de WM. Secundariamente, se analizaron las características clínico patológicas asociadas a los patrones de eficacia, en términos de SLR-SG, y morbilidades.

Se realizó una búsqueda bibliográfica referente a estudios observacionales y descriptivos, para analizar nuestros datos y compararlos con los de la literatura publicada²⁻¹⁷.

Materiales y métodos

A través de una búsqueda multidisciplinaria activa, se incluyó en este análisis a 101 pacientes consecutivas con CCU estadios FIGO 0-IIB, tratadas quirúrgicamente, en el período comprendido entre marzo de 2010 y junio de 2017 en el Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga de Posadas, Misiones. Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas informatizadas, con completitud de variables para el cálculo de oportunidades. Se obtuvieron los siguientes datos preoperatorios: edad, síntomas, dosaje de hemoglobina, resonancia

de pelvis y estadio FIGO. La estadificación se realizó acorde a las guías de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) 2009¹⁸. Los grados y subtipos histológicos se unificaron según el protocolo del Colegio Americano de Patólogos (CAP)¹⁹. Se utilizó como parámetros de anemia el dosaje de hemoglobina sérica 10-10.9 g/dl (leve), 7-9.9 g/dl (moderada), menor a 7g/dl (grave), según la clasificación de la OMS 2011²⁰. Se registraron las resonancias magnéticas de pelvis realizadas desde noviembre de 2015 a junio de 2017, con resonador 3 Tesla.

Las indicaciones para realizar neoadyuvancia fueron: histología de carcinoma escamoso, tamaño tumoral mayor a 4 cm, previa evaluación por comité multidisciplinario. Realizaron esquemas de quimioterapia basados en platinos y taxanos.

Se realizó la histerectomía radical con linfadenectomía pelviana acorde a la técnica de Wertheim Meigs, detallándose la vía de abordaje y el tiempo operatorio en minutos, de acuerdo a los protocolos quirúrgicos. Se identificaron las complicaciones tempranas y los días de estadía post operatorio.

Se documentaron los estadios FIGO, el rédito de ganglios linfáticos (GL) resecados y el eventual compromiso metastásico de los mismos.

Las indicaciones de adyuvancia registradas, según evaluación en comité multidisciplinario, fueron consideradas de manera particular o agrupadas acorde a cada caso: tamaño tumoral (≥ 4 cm), compromiso metastásico de ganglios linfáticos pelvianos, parametrios comprometidos por infiltración local, márgenes positivos en contacto con el tumor, infiltración estromal (≥ 5 mm), presencia de invasión vasculo-linfática (IVL). Las terapéuticas empleadas fueron: radioterapia externa (5000cGy) con/sin quimioterapia concurrente basada en platinos (cisplatino 40mg/m² semanal por 6), con/sin braquiterapia baja tasa (3000cGy).

En los controles correspondientes a la vigilancia post-tratamiento, se realizó examen ginecológico, colposcopia y PAP. Ante la sospecha de recaída se hizo TAC/RNM y biopsia²¹.

Se calcularon las tasas de recurrencia local-sistémica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global específica.

Los datos se extrajeron de la Historia Clínica Informatizada (RISMI), del Registro Institucional de Tumores de Argentina (RITA), además de los sub-registros de los Servicios de Ginecología y

Oncología del Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga.

La búsqueda bibliográfica se hizo en *PubMed database*, utilizando los encabezados “*Surgery cervical cancer*”, “*Surgical treatment early cervical cancer*”. Se incluyeron trabajos con más de 10 pacientes. Se analizaron 13 estudios descriptivos, observacionales y retrospectivos⁴⁻¹⁷.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa “R” (SP&LP) V 3.4.1 «*single candle*». La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier utilizando STATA (*Data Analysis and Statistical Software*).

Resultados

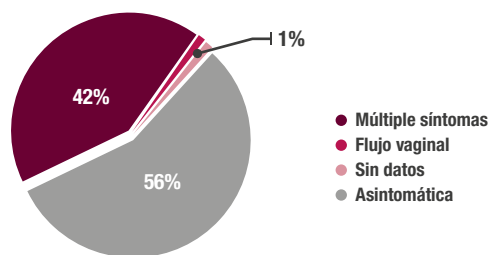
En el período comprendido entre marzo de 2010 y junio de 2017, un total de 101 pacientes con CCU en estadios tempranos fueron intervenidas quirúrgicamente en el Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga. La distribución anual de casos se mantuvo de manera homogénea, con dos picos de mayor incidencia en los años 2013 y 2016, de 18 y 20 casos anuales respectivamente, asociados a una mayor implementación del tamizaje de CCU. Se mencionan las características de la muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas

Características clínicas	n=101 (%)
Edad	38 (rango 20-69)
Síntomas	
Asintomática	57 (56%)
Hemoginecorragia	26 (26%)
Dolor	8 (8%)
Múltiples síntomas	10 (8%)
Dosaje de hemoglobina	
Anemia leve	12 (11%)
Anemia moderada	6 (6%)
Anemia grave	2 (2%)
FIGO	
IA	2 (4%)
IB	58 (57%)
IIA	26 (26%)
IIB	6 (6%)
Sin datos	8 (7%)

La mediana de edad fue de 38 años, en un rango de 20 a 69 años. Al momento del diagnóstico, el 56% (57) se presentó de manera asintomática, siguiéndole en frecuencia a la presentación la hemoginecorragia en 26% (26); en las demás pacientes se manifestó con igual frecuencia cuadros asociados a múltiples síntomas, al igual que el dolor pélvico (Figura 1).

Figura 1. Síntomas al diagnóstico



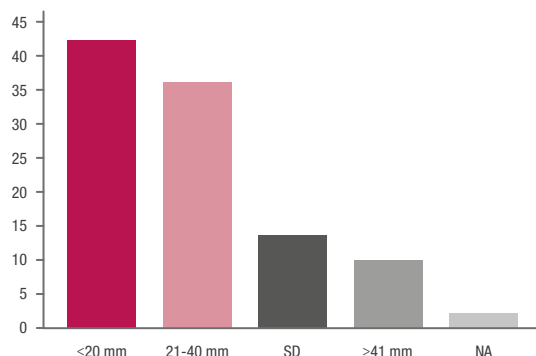
Se constató anemia previa a la cirugía en el 19% (20) con parámetros de gravedad en el 2% (2) de los casos, correlacionándose posteriormente con las necesidades transfusionales postquirúrgicas. Los estadios FIGO al diagnóstico correspondieron de manera mayoritaria a IB 57% (58) y IIA 26% (26). Al 22% (22) se le realizó una RNM de estadificación preoperatoria, en el 65% (14) se visualizó lesión a nivel del cuello uterino, correspondientes a estadios IB en 32% (7), IIA 14% (3), IIB 14% (3), IA 4% (1); con correlación clínica-imagenológica-patológica en el 40% (9).

La histología reveló carcinoma escamoso en el 82% (83), adenocarcinoma 12% (12) y adenoescamoso 6% (5). Recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia 9% (9) de las pacientes. El promedio de tiempo desde el diagnóstico a la cirugía fue de 3 meses. Respecto a la vía de abordaje, se objetivó laparotomía en 97% (98), y laparoscopia asistida por robot en 3% (3), con un tiempo operatorio promedio de 247 minutos (rango 120 a 414 minutos). La estadía hospitalaria post operatorio promedio fue de 5.3 días (rango 2 a 34 días). Se requirió transfusiones en el 35% (35) de los casos (rango 1 a 4 unidades de glóbulos rojos).

La ausencia de complicaciones post operatorio se constató en el 79% (80). Las complicaciones detectadas fueron: infección 8% (8), dehiscencia/evisceración 5% (5), más de una complicación 5% (5). En los factores de riesgo histológicos, mencionados en la Tabla 2, se identificó estadio FIGO patológico: IB 42% (42), IA 19% (20), IBN1 9% (10), IIA 7% (7), IS 5% (5), IIB 5% (5), sin datos 3% (5), IIBN1 3% (4), IIAN1 2% (3). Tamaño tumoral menor a 2 cm en 42% (41), 36% (37) entre 2 y 4 cm, 12% (13) sin datos, 7% (9) mayor a 4cm (Figura 2). Promedio de ganglios resecados 12 (rango 2 a 30). Metástasis en GL en 19 pacientes (rango 1 a 13 ganglios comprometidos). Márgenes positivos en 6% (6). Compromiso macroscópico de parametrios en el 9% (9).

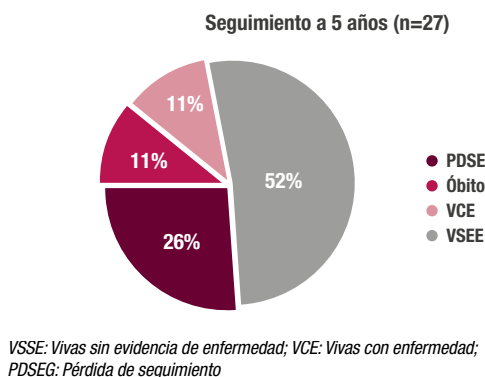
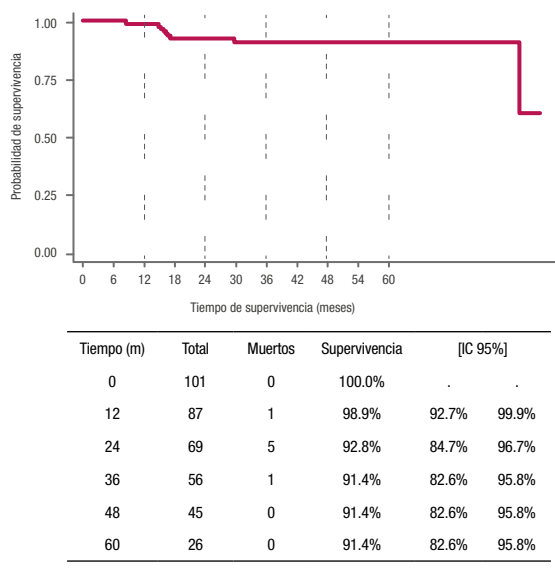
Tabla 2. Características histológicas

Características Histológicas	n=101 (%)
FIGO	
IS	5 (5%)
IA	20 (20%)
IB	42 (43%)
IBN1	10 (10%)
IIA	7 (7%)
IIAN1	3 (2%)
IIB	5 (5%)
IIBN1	4 (3%)
Sin datos	5 (5%)
Ganglios linfáticos	
Resecados	12 (rango 2 a 30)
Comprometidos	19 (rango 1 a 13 GL)
Márgenes positivos	6 (6%)
Parametrios comprometidos	9 (9%)
IVL presente	32 (31%)
Tamaño tumoral	
<2cm	41 (42%)
2-4cm	37 (36%)
>4cm	9 (7%)
Perdidos	13 (15%)

Figura 2. Tamaño tumoral en la pieza quirúrgica

SD: Sin datos; NA: No aplica

Requirió adyuvancia el 36% de las pacientes (36), de las cuales el 60% (22) cumplió QT-RT-BT, 29% (10) QT-RT, 8% (3) RT-BT y 3% (1) BT. Las recurrencias observadas fueron 8% (5); loco-regionales 80% (4), loco-regionales-sistémicas 20% (1), el tiempo medio a la recaída fue de 37 meses. Con una mediana de seguimiento de 3 años, sobre 59 pacientes, no se registró evidencia de enfermedad en el 60% (35) de los casos, pérdida de seguimiento 27% (16), muertes 8% (5), VCE 6% (3). A 5 años, sobre un total de 27 casos, la pérdida de seguimiento fue del 26% (7), supervivencia 63% (17) y la mortalidad específica 11% (3) (Figura 3). Se determinó que la supervivencia cáncer específica a 5 años fue de 91.4% (Figura 4).

Figura 3. Mediana de seguimiento a 5 años**Figura 4.** Supervivencia enfermedad específica a 5 años

Discusión

La cirugía, como modalidad de tratamiento inicial, empleada en pacientes con cáncer de cérvix en estadios tempranos, logra altas tasas de supervivencia a 5 años, constituyendo en nuestra región una herramienta fundamental a la hora de plantear las estrategias terapéuticas de manera multidisciplinaria. La edad promedio observada en nuestras pacientes fue de 38 años, con un rango etario prevalente de 35 a 39 años, menor a los observados en la bibliografía analizada^{6,7,9,11,13-17}. La presentación a edades tempranas y de manera asintomática en la mayoría de las pacientes, se atribuye al diagnóstico realizado a través del tamizaje de CCU. Los estadios FIGO más frecuentes al diagnóstico son los clínicamente evidentes, IB y IIA (n84 = 83%), de manera coincidente con lo comunicado por Lim y col. y Park y col.^{6,10}.

El tiempo operatorio con un promedio de 247 minutos es similar a lo observado en la bibliografía analizada, con medianas que varían de 240 a 271 minutos^{4,6}. El número de complicaciones post operatorio y requerimientos transfusionales fue 21% (21) y 35% (35) respectivamente, mayores a las que informaron Wright y col. y similar a las informadas por Suprasert y col.^{4,5}. La estadía hospitalaria post operatorio se equipara a los estudios analizados, con un promedio de 5.3 días (Lim y col. Taylor y col.)^{6,8}. Respecto a la necesidad de tratamiento adyuvante, fue del 36% (36) en pacientes que presentaban factores de riesgo: tamaño tumoral ≥ 4 cm, GL+, subtipos histológicos de alto riesgo (adenocarcinoma, adenoescamoso), compromiso microscópico de parametrios, infiltración estromal >5 mm; la mayor parte cumplió tratamiento trimodal (n22 = 60%). Nuestros datos son menores a los que describen los autores: Suprasert y col. 46%, Lim y col. 54%, Park y col. 39% y Derks y col. 50%^{5,6,10,14}. Dentro de los parámetros de eficacia de la cirugía, el rédito de la resección ganglionar, con un promedio de ganglios resecados de 12 es menor respecto a lo mencionado por Lim y col. y Park y col., con una mediana de 29 y 22 respectivamente^{6,10}. En cuanto a la presencia de márgenes positivos en la pieza quirúrgica, en un 6% (n6) de los casos en nuestro centro, los autores informan datos similares^{6,10}. Las tasas de recurrencias fueron bajas (n5 = 8%), siendo la localización más frecuente loco-regional, coincidente con lo comunicado por Suprasert y col y Park y col.^{5,10}. La pérdida de seguimiento a 3 años en nuestro centro fue de 27% (n16).

No hemos hallado informes de tal magnitud en cuanto al dato previamente mencionado. Consideramos que es una cifra elevada, y uno de nuestros objetivos a futuro será rastrear a este grupo de pacientes para lograr una completitud de datos del registro. A la actualidad, las pacientes presentan una mediana de seguimiento de 3 años (rango 1 a 98 meses), el 60% (n35) se encuentra sin evidencia de enfermedad. La tasa de mortalidad cáncer específica a 5 años fue del 9% (n7) asociada a factores de alto riesgo: histología de adenocarcinoma y adenoescamoso y GH3 en 2/8 pacientes, estadio FIGO clínico IIA en 6/8, tamaño tumoral ≥ 4 cm en 5/8, metástasis en GL en 5/8. Una de las pacientes cumplió neoadyuvancia y 5/8 realizaron adyuvancia; iguales factores de riesgo a la presentación se describen en la literatura asociados a peor pronóstico, menor supervivencia y mayores tasas de recurrencia^{5,6,10,14}. Sin embargo, uno de los

datos a destacar respecto a nuestra muestra es la presencia de una alta tasa de metástasis ganglionares regionales constatadas en la pieza operatoria, no evidenciadas en estudios de imágenes, que no traduce mayor mortalidad, ya que de las 19 pacientes con GL comprometidos solamente 5 han presentado recaídas a la fecha actual.

Este es uno de los primeros estudios realizados a la actualidad, con mayor número de pacientes que recibieron diagnóstico de CCU y tratadas con cirugía de WM, en el noreste argentino^{22,23}. De esta manera, concluimos que el CCU en estadios tempranos, diagnosticado y tratado por un grupo multidisciplinario en el Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, presenta patrones de eficacia, tasas de supervivencia cáncer específica y de mortalidad similares a las comunicadas en la literatura.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–86.
2. Meigs JV. Carcinoma of the cervix-the wertheim operation. *CA Cancer J Clin* 1975; 25: 33-9.
3. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, *et al.* Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S43–103.
4. Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, *et al.* Comparative effectiveness of minimally invasive and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 127:11-7.
5. Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, *et al.* Twelve years experience with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30:294-8.
6. Lim YK, Chia YM, Yam KL. Total laparoscopic Wertheim's radical hysterectomy versus Wertheim's radical abdominal hysterectomy in the management of stage I cervical cancer in Singapore: a pilot study. *Singapore Med J* 2013; 54:683-8.
7. Steed H, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, De Petrillo D, Covens A. A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93:588-93.
8. Taylor SE, McBee WC Jr, Richard SD, Edwards RP. Radical hysterectomy for early stage cervical cancer: laparoscopy versus laparotomy. *JSLs* 2011; 15:213-7.
9. Hong JH, Choi JS, Lee JH, *et al.* Comparison of survival and adverse events between women with stage IB1 and stage IB2 cervical cancer treated by laparoscopic radical vaginal hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:605-11.

10. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Laparoscopic compared with open radical hysterectomy in obese women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1201-9.
11. van de Lande J, von Mensdorff-Pouilly S, Lettinga RG, Piek JM, Verheijen RH. Open versus laparoscopic pelvic lymph node dissection in early stage cervical cancer: no difference in surgical or disease outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22:107-14.
12. Li G, Yan X, Shang H, Wang G, Chen L, Han Y. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105:176-80.
13. Brucker SY, Ulrich UA. Surgical treatment of early-stage cervical cancer. *Oncol Res Treat* 2016; 39:508-14.
14. Derks M, Biewenga P, van der Velden J, Kenter GG, Stalpers LJ, Buist MR. Results of radical surgery in women with stage IB2/IIA2 cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95:166-72.
15. Wallin E, Flöter Radestad A, Falconer H. Introduction of robot-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer: impact on complications, costs and oncologic outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96:536-42.
16. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, Borba PP, Conceição JC, Zeferino LC. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:694-8.
17. Dangal G. Surgical treatment for early cervical cancer: Experience at a cancer hospital in Nepal. *J Clin Oncol* 2009; 27:15S, e16575.
18. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103-4.
19. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the uterine cervix. College of American Pathologists, 2017. En: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-uterine-cervix-17protocol-4001.pdf>; consultado el 5/9/2017.
20. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2011. En: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob_in_es.pdf; consultado el 21/6/2017.
21. Faubion AA, MacLaughlin KL, Long ME, Pruthi S, Casey PM. Surveillance and care of the gynecologic cancer survivor. *J Womens Health (Larchmt)* 2015; 24:899-906.
22. Gorodner AM, Iglesia A, Leyes S, Lodol G, Sorabella C. Operación de Wertheim Meigs: experiencia oncológica y complicaciones. Universidad del Nordeste Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2006. En: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M-005.pdf>; consultado el 4/7/2017.
23. Rivero MI, Villalba MT, Mermet G, Vidal D, Romero Benitez JM. Manejo del cáncer de cérvix en un centro hospitalario. En: http://med.unne.edu.ar/fisiologia/revista1/manejo_del_cancer.htm; consultado el 6/7/2017.