

# Cáncer de cuello uterino

**ALDO LÓPEZ BLANCO**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (PERÚ)

**KARINA AMARO CHIRIBOGA**

HOSPITAL NACIONAL «CAYETANO HEREDIA» (PERÚ)

**JOAN PÉREZ VILLENA**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (PERÚ)

**KAREN DÁVILA LÓPEZ**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (PERÚ)

## Resumen

El cáncer de cérvix es uno de los cánceres más prevenibles desde que se conoce la historia natural y la carcinogénesis de esta neoplasia. La mayoría de los casos de cáncer de cérvix en estadios iniciales es asintomática y son diagnosticados porque la paciente acude a los programas de tamizaje. No obstante, y a pesar de los programas de detección, continúan detectándose casos de estadios avanzados, con la consiguiente falta de oportunidad quirúrgica en muchos de ellos e incremento de la morbimortalidad por esta patología. Es menester que se enfatice la necesidad del control ginecológico periódico.

## Palabras clave

Cáncer de cuello uterino; factores de riesgo; estadiaje; cirugía.

## Epidemiología

El cáncer de cérvix sigue siendo un problema de salud pública en el mundo y en especial en varios países de Latinoamérica, ocupando el tercer lugar en incidencia y el cuarto lugar en mortalidad en el mundo, se estima que cada año se presentarán 604.127 nuevos casos y 341.831 muertes por cáncer de cérvix. En Argentina se estima que cada año se presentan 4.583 nuevos casos y 2.553 muertes por cáncer de cérvix, ocupando el tercer lugar en incidencia y quinto lugar en mortalidad por cada tipo de cáncer. Las más altas tasas de incidencia y mortalidad se dan en países de bajos recursos como son algunos de África, América Latina y algunas regiones de Asia.<sup>(1)</sup> Es importante remarcar que aproximadamente el 83 % de todos los nuevos casos de cáncer de cérvix y el 88 % de todas las muertes ocurren en países de medianos y bajos ingresos. Es un hecho, el cáncer de cérvix es la principal causa de muertes relacionadas con el cáncer en 36 países que incluyen regiones como África Subsahariana, América Latina e India.<sup>(2)</sup>

<sup>(3)</sup> El riesgo en la vida de una mujer (hasta los 74 años) de desarrollar cáncer de cérvix fue de 0,9 % para mujeres en países de altos ingresos y de 1,6 % en países de medianos y bajos ingresos, además los riesgos de muerte por cáncer de cérvix para mujeres de altos ingresos fue 0,3 % y para mujeres de 0,9 % para mujeres de medianos y bajos recursos.<sup>(3)</sup> Están identificados y definidos los factores de riesgo para cáncer de cérvix, pero es importante mencionar que tenemos otros factores como los bajos recursos socioeconómicos, niveles deficientes de infraestructura de salud, inadecuada implementación de programas de prevención de cáncer de cérvix en los sistemas sanitarios de países de medianos y bajos ingresos, lo que impacta significativamente en las elevadas tasas de incidencia y mortalidad por esta enfermedad.

## Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante para cáncer de cérvix es la infección por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo.<sup>(4)</sup> La infección persistente por VPH de alto riesgo está asociado al 99,7 % de cánceres de cérvix.<sup>(5)</sup> Hace más de cuatro décadas se estableció la asociación entre la infección por VPH y cáncer de cérvix cuando el profesor Harald Zur Hausen detectó VPH tipo 16 en tejido de cáncer de cérvix.<sup>(4) (6)</sup> Se estima que la infección por VPH afecta alrededor de 291 millones de mujeres en todo el mundo por año, con una alta prevalencia en mujeres jóvenes menores de 25 años<sup>(7)</sup> y que la prevalencia de infección por VPH en mujeres con citología normal alrededor del mundo es del 11,7 %, pero esto puede variar en diferentes regiones del mundo, como por ejemplo en África Subsahariana tiene una de las más altas prevalencias llegando al 24 %.<sup>(8)</sup>

El cáncer de cérvix es uno de los cánceres más prevenibles desde que se conoce la historia natural y la carcinogénesis de esta neoplasia, y reconociendo que el principal factor de riesgo es la infección persistente por VPH, también existen otros factores de riesgo los cuales se detallan en la **TABLA 1**. La forma más efectiva de prevención primaria es la vacuna contra el VPH. Las vacunas contra el VPH (bivalente y tetravalente) estuvieron disponibles desde el 2006, mostrando una eficacia mayor al 90 % para prevenir displasias de alto grado asociados a VPH tipo 16 y 18.<sup>(6)</sup> La vacuna nonavalente está disponible desde el 2018 para mujeres desde los 16 a 26 años.<sup>(9)</sup>

Otras herramientas fundamentales en la prevención secundaria de cáncer de cuello uterino son la citología cervical, test de VPH y métodos de inspección visual del cérvix con ácido acético y/o lugol. El Papanicolaou o citología cervical es una de los primeros métodos de tamizaje para cáncer de cérvix. En cuatro estudios europeos randomizados demostraron que el

tamizaje con test de VPH comparado con el Papanicolaou mostró mayor protección para desarrollar cáncer de cérvix, y el test de VPH es mucho más eficaz para detección de lesiones pre-invasoras comparado con la citología.<sup>(10)</sup>

---

#### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CÁNCER DE CÉRVIX

La infección persistente por VPH de alto riesgo es el factor de riesgo determinante,<sup>(6)</sup> además asociado a factores de riesgo para adquirir la infección por VPH y deterioro de la respuesta inmunitaria a la infección por VPH, son factores de riesgo<sup>(11)(12)</sup> que se detallan a continuación:

- Inicio de relaciones sexuales a temprana edad
- Múltiples parejas sexuales o pareja sexual con conducta de riesgo
- Inmunosupresión (ejemplos: mujeres con trasplante de órganos, corticoides por enfermedad autoinmune o Inmunodeficiencia causada por VIH)
- Antecedente de infecciones de transmisión sexual
- Antecedente de displasia de vulva o vagina asociada a VPH
- Falta o ausencia de tamizaje para cáncer de cérvix, que generalmente se da en poblaciones o regiones de nivel socioeconómico bajo con ausencia o deficientes programas de tamizaje en cáncer de cérvix
- Tabaquismo

**TABLA 1. FACTORES DE RIESGO**

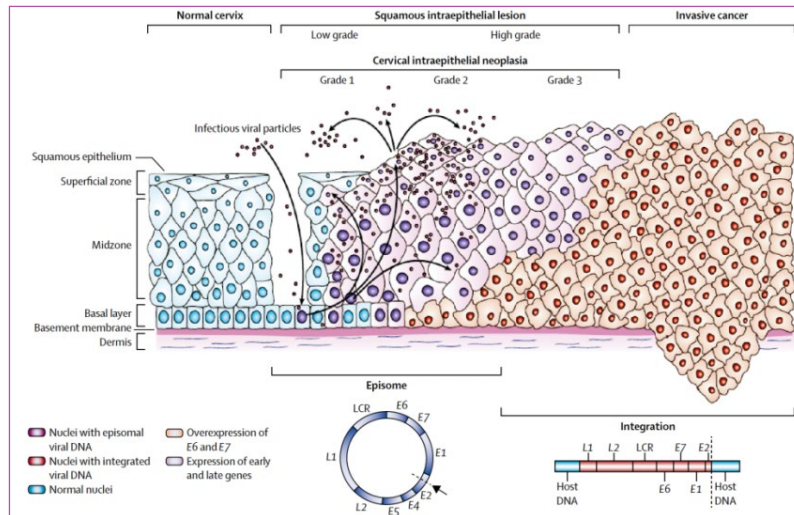


FIGURA 1. PATOGÉNESIS DEL CÁNCER CERVICAL (REPRODUCIDO DE CROSBIE Y COLS.)<sup>(6)</sup>

## Clínica

La mayoría de los casos de cáncer de cérvix en estadios iniciales es asintomática y son diagnosticados porque la paciente acude a los programas de tamizaje. Dentro de los síntomas, los más frecuentes son sangrado vaginal anormal, sangrado postcoital. También las pacientes pueden presentar descarga vaginal con mal olor por tumores voluminosos con áreas necróticas. Si la paciente presenta dolor en fosas ilíacas, dolor pélvico o aumento de volumen asimétrico de miembros inferiores sugieren infiltración de pared pélvica. Cuadros clínicos de hematuria, o perdida de orina por la vagina pueden indicar compromiso o infiltración vesical, rectorragia o fistula recto-vaginal pueden indicar infiltración de recto.

## Diagnóstico y estadiaje

El diagnóstico de cáncer de cérvix es por histopatología, por lo que se debe realizar una biopsia del área anormal de cérvix o del tumor de cérvix.

En el examen clínico siempre se debe realizar un examen minucioso de las genitales externas, vulva, con la ayuda del espejo examinar toda la mucosa vaginal y el cérvix, si hay un tumor en cérvix describir su tamaño, si hay o no compromiso de mucosa vaginal. Adicionalmente se debe hacer un examen de las regiones inguinales, en cuello, buscando adenopatías metastásicas, de presentarse adenopatías sospechosas deben tener biopsia con aguja fina. Y finalmente se debe realizar tacto rectal para evaluar compromiso de parametrio.

En pacientes con citología cervical que indica lesión de alto grado con sospecha de invasión, sin tumor visible al examen clínico, deben tener colposcopia y biopsia de cérvix. Si la biopsia es negativa y con citología de alto grado o sospecha de cáncer infiltrante, la paciente tiene indicación de cono diagnóstico tipo III, en una sola pieza operatoria con una profundidad de 1,5 cm de la pieza operatoria.<sup>(3)</sup>

El diagnóstico debe incluir el estadiaje clínico determinando el tamaño y extensión del tumor a estructuras vecinas, además se debe complementar con estudio de imágenes como tomografía espiral multicorte (TEM) o resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste para determinar compromiso parametrial o adenopatías retroperitoneales.<sup>(3)</sup> Cistoscopia o colonoscopia están indicados siempre y cuando haya la sospecha de compromiso de mucosa vesical o rectal.

## ESTADIAJE DEL CÁNCER DE CÉRVIX SEGÚN FIGO<sup>(3)</sup>

Examen físico
Examen pélvico: examen con espéculo, palpación bimanual y recto vaginal; inspección del tumor primario, útero, vagina y parametrio. El parametrio se evalúa con mayor precisión mediante el examen recto vaginal
Examen de metástasis a distancia: palpación de ganglios linfáticos supraclaviculares e inguinales, examen del cuadrante superior derecho
Biopsia de cérvix
Colposcopia con biopsia cervical dirigida o biopsia cervical sin colposcopia si la lesión es visible
Curetaje endocervical
Conización
Endoscopia
Histeroscopia
Cistoscopia
Proctoscopia
Lesión sospechosa debería confirmarse con biopsia
Estudio de imágenes
Tomografía computarizada o Resonancia magnética

TABLA 2. ESTADIAJE DEL CÁNCER DE CÉRVIX

De acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en 2018 se publica el nuevo estadiaje para cáncer de cérvix. La determinación del estadio se basa en los resultados de un examen físico, las exploraciones por imágenes y las biopsias, donde el principal cambio es la inclusión del compromiso ganglionar regional retroperitoneal como estadio IIIC, considerando por los estudios por imágenes o patológicos dentro del estadiaje, adicionando la letra r (imagen) o p (patología) según corresponda. Ejemplo: si la tomografía informa compromiso ganglionar pélvico se cataloga como estadio IIIC1r.<sup>(13)</sup> La **TABLA 3** describe el estadio FIGO de manera detallada.

ESTADIO FIGO	DESCRIPCIÓN
I	El carcinoma está estrictamente confinado al cérvix
IA	El carcinoma invasivo puede ser diagnosticado solo por microscopía, con infiltración < 5 mm
IA1	Infiltración de estroma < 3 mm en profundidad
IA2	Infiltración de estroma > 3 mm y < 5 mm en profundidad
IB	Carcinoma invasivo con infiltración con una profundidad > 5 mm (mayor que en el estadio IA), lesión limitada al cuello uterino
IB1	Carcinoma invasivo > 5 mm de profundidad de invasión estromal y < 2 cm en su mayor dimensión
IB2	Carcinoma invasivo > 2 cm y < 4 cm en su mayor dimensión
IB3	Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión
II	El carcinoma invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de vagina ni a la pared pélvica
IIA	Compromiso limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrial
IIA1	Carcinoma invasivo < 4 cm en su mayor dimensión
IIA2	Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión
IIB	Con compromiso parametrial, pero no hasta pared pélvica
III	El carcinoma compromete el tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal y/o afecta los ganglios linfáticos pélvicos y/o para-aórticos
IIIA	El carcinoma compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica
IIIB	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o insuficiencia renal
IIIC	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o para-aórticos, independientemente del tamaño del tumor y la extensión (con anotaciones de r y p)
IIIC1	Metástasis sólo en ganglios linfáticos pélvicos
IIIC2	Metástasis en ganglios linfáticos para-aórticos
IV	El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado la mucosa de la vejiga o recto (probado por



ESTADIO FIGO	DESCRIPCIÓN
	biopsia), un edema bulloso no permite que un caso sea asignado como IV
IVA	Extensión a los órganos pélvicos adyacentes
IVB	Extensión a órganos a distancia

TABLA 3. ESTADIAJE FIGO 2018<sup>(13)</sup>

El estadio de la enfermedad se basa en el tamaño del tumor, extensión a estructuras vecinas y pared pélvica.<sup>(13)</sup> Para lesiones microscópicas las pacientes deben tener como diagnóstico, y tener el tamaño exacto del tumor en extensión y profundidad por patología. En países de bajos recursos se prefiere el estadiaje clínico en combinación con TEM o RNM para valorar extensión a otros órganos y compromiso ganglionar retroperitoneal en comparación; sin embargo, en países desarrollados donde tienen baja incidencia de cáncer de cérvix, en especial en estadios avanzados, se prefiere el estadiaje quirúrgico. Con el estadiaje quirúrgico se diagnosticarán aproximadamente 27,3 % de compromiso ganglionar retroperitoneal en comparación con estudio de imágenes (TEM o RNM) que se diagnosticaran solo el 13,2 % ( $p < 0.001$ ); sin embargo, hay estudios que indican que no hay diferencias en sobrevida global en ambos grupos.<sup>(14)</sup> En un meta-análisis de 72 estudios que incluyeron 5.042 pacientes, la sensibilidad del PET para la detección de ganglios afectados fue del 75 % y la especificidad fue 98 %, que fueron superiores a la RM (sensibilidad del 56% y especificidad del 93%) y TEM (sensibilidad del 58% y especificidad del 92 %).<sup>(15)</sup> Lamentablemente, hay poca disponibilidad de PET en países de bajos recursos, donde coincidentemente tenemos mayor incidencia de cáncer de cérvix.

Determinar el estadio de la enfermedad con el examen clínico y ayuda de estudios de imágenes de que se disponga de acuerdo a la realidad de cada región o país para determinar el tipo de tratamiento.

## Clasificación histopatológica

Es fundamental la confirmación histopatológica de cualquier cáncer y el cáncer de cérvix no es la excepción, la clasificación histopatológica debe de ser de acuerdo a la clasificación de la OMS de tumores genitales femeninos.<sup>(16)</sup>

El carcinoma epidermoide representa aproximadamente el 80 % de todas las neoplasias cervicales, y el adenocarcinoma representa aproximadamente 20 %, la disminución en incidencia y mortalidad de carcinoma escamoso, es presumiblemente el resultado de tamizaje efectivo.<sup>(17)</sup> En la **TABLA 4** se enumeran los diferentes tipos histológicos según la clasificación de la OMS.

---

### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE CÉRVIX (OMS)

Tumores epiteliales escamosos:

Carcinoma de células escamosas asociado al VPH

Carcinoma de células escamosas, independiente de VPH

Carcinoma de células escamosas SAI

Tumores glandulares

Adenocarcinoma SAI

Adenocarcinoma asociado al VPH

Adenocarcinoma, independiente del VPH, tipo gástrico

Adenocarcinoma, independiente del VPH, tipo de células claras

Adenocarcinoma, independiente del VPH, tipo mesonéfrico

Adenocarcinoma, independiente de VPH, NOS

---

---

#### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE CÉRVIX (OMS)

---

Adenocarcinoma endometriode SAI

Carcinosarcoma SAI

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma mucoepidermoide

Carcinoma basal adenoide

Carcinoma, indiferenciado, NOS

Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales

Adenosarcoma

Tumores de células germinales

Tumor del seno endodérmico

Tumor del saco vitelino SAI

Coriocarcinoma SAI

---

TABLA 4. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE CÉRVIX OMS<sup>(16)</sup>

## Tratamiento en estadios iniciales

El tratamiento del cáncer de cuello uterino está basado en cirugía, radioterapia y quimioterapia, de acuerdo al estadio de la enfermedad. En los cánceres en estadios iniciales, el tratamiento es quirúrgico, el cual debe ser planificado por un enfoque multidisciplinario, basado en la filosofía, comprensión y el conocimiento preciso del pronóstico y factores predictivos de resultados oncológicos, morbilidad, mortalidad, calidad de vida, así como preservación de la fertilidad.

La cirugía es adecuada para etapas tempranas, como conización, traquelectomía simple o radical, histerectomía simple, histerectomía radical, dichas cirugías se realizarán de acuerdo al estadio de la enfermedad y si tiene opción de preservación de la fertilidad, donde podemos seleccionar según los deseos de conservación de fertilidad o no,

la conización de cérvix, histerectomía simple, o histerectomía radical, de acuerdo a la etapa de la enfermedad.

Las opciones quirúrgicas en cáncer de cuello uterino, hasta el año 2008 fueron descritas por Piver, en el 2009 la clasificación de Querleu y Morrow, modificada por Cibula en el 2011, cuenta con cuatro variantes (TIPO A-D), basada en la radicalidad de la histerectomía, la preservación nerviosa y la disección ganglionar. La ultima clasificación Querleu-Morrow se basa en la extensión lateral de la resección, incluye un número limitado de subtipos, cuando es necesario, teniendo como objetivos centrales la escisión del tumor central con márgenes claros y la eliminación de cualquier sitio potencial de metástasis ganglionar. Esta modalidad de tratamiento fue adaptada para abordajes (abiertas, laparoscópicas, robótica y vaginal).<sup>(18)</sup>

#### CLASIFICACIÓN DE QUERLEU, CIBULA Y COLS.

Tipo A	Histerectomía extrafascial	Remoción del útero y cérvix sin margen vaginal, Ligamentos cardinales y uterosacros a nivel de cérvix uterino
Tipo B	b1 Histerectomía radical modificada	En el uréter (a nivel del techo ureteral, el uréter se moviliza del cuello uterino y lateral parametrio)  Escisión parcial de ligamento vesicouterino.  Resección parcial de ligamento recto-uterino/recto-vaginal y pliegue peritoneal útero-sacro
	b2 Histerectomía radical modificada	Igual a la histerectomía tipo Ib1 más linfadenectomía paracervical sin resección de estructuras vasculares o nerviosas
Tipo C	c1 Histerectomía radical con preservación nerviosa	El margen de resección parametrial, sobre todo en el margen profundo, que contiene las fibras del plexo hipogástrico inferior, se preserva en la histerectomía tipo c1
	c2 Histerectomía radical sin preservación	Resección en forma completa de parametrios. (anterior, lateral y posterior) en tres dimensiones

	nerviosa	
Tipo D	Histerectomía radical lateralmente ampliada	Mayor extensión de la resección lateral del parametrio, para lo cual requiere ligadura de la arteria y vena iliaca interna y sus ramas

TABLA 5. CLASIFICACIÓN DE QUERLEU, CIBULA Y COLABORADORES<sup>(18)</sup>

En estadio IA1 sin permeación linfovascular (PLV), el riesgo de metástasis ganglionar es menos del 1%<sup>(19)</sup> y el tratamiento puede ser desde conización de cérvix con márgenes libres si la paciente es joven y desea preservar la fertilidad, o una histerectomía simple si la paciente es postmenopáusica o no desea preservar la fertilidad.

En estadios IA1 con permeación linfovascular y estadio IA2 el tratamiento estándar es la histerectomía radical modificada y linfadenectomía pélvica bilateral según las guías de la NCCN.<sup>(20)</sup> Otros autores y guías sugieren que el tratamiento puede ser una histerectomía simple con linfadenectomía pélvica bilateral por el bajo riesgo de compromiso parametrial (< 1 %).<sup>(21) (22)</sup>

En estadios IB1, IB2 y IIA1 (tumor < 4 cm), el tratamiento que se debe realizar es histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral, otra opción de tratamiento podría ser radioterapia primaria, hay pocos estudios de calidad disponibles que compran estas dos modalidades de tratamiento. Pero la cirugía ofrece ventajas como son la función sexual de la vagina, preservación de gónadas en pacientes jóvenes, un tratamiento corto con la cirugía.<sup>(23) (24)</sup> La metástasis a ovarios es muy baja en este estadio, por eso al realizar una histerectomía radical con preservación de gónadas es el tratamiento estándar en mujeres menores de 45 años.<sup>(25) (26)</sup>

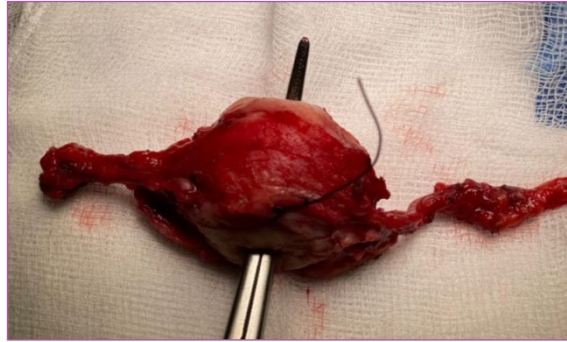


IMAGEN 1. PIEZA OPERATORIA DE TRAQUELECTOMÍA RADICAL

La cirugía conservadora de la fertilidad está indicada en tumores < 2 cm, el tratamiento estándar es la traquelectomía radical.<sup>(20)</sup> Según el estudio CONSERV, publicado recientemente, se mencionan pacientes con bajo riesgo de recurrencia con tumores menores de 2 cm, infiltración menor de 10 mm, PLV negativo y tipo histológico adenocarcinoma G1,G2 o carcinoma epidermoide de cualquier grado, no es necesario resección de parametrios por el muy bajo riesgo de compromiso parametrial (< 1%), en este tipo de pacientes el tratamiento realizado fue conización mas linfadenectomía pélvica bilateral si la paciente deseaba conservar la fertilidad, o histerectomía simple más linfadenectomía pélvica bilateral si la paciente ya tiene la paridad satisfecha, con una tasa libre de recurrencia del 95 % a los 2 años.<sup>(27)</sup> Aún estamos esperando los resultados del estudio SHAPE, un

estudio randomizado fase III que compara cirugía radical (histerectomía radical o traquelectomía radical) *versus* cirugía menos radical (histerectomía simple o conización con márgenes libres) con linfadenectomía pélvica bilateral en pacientes con tumor < 2 cm, infiltración < 10 mm, tipo histológico favorable (adenocarcinoma G1,G2 o carcinoma epidermoide de cualquier grado).<sup>(28)</sup> Las guías europeas indican que el volumen de resección de parametrio deben ser en base a los factores de riesgo identificados en el preoperatorio como son tamaño de tumor, PLV presente o ausente y profundidad de infiltración estromal.

GRUPO DE RIESGO	TAMAÑO DE TUMOR	PLV	INFILTRACIÓN DEL ESTROMA CERVICAL	TIPO DE HISTERECTOMÍA RADICAL
Bajo riesgo	Menor a 2 cm	Negativo	1/3 superficial	B1(A)
Riesgo intermedio	Mayor o igual 2 cm	Negativo	Cualquiera	B2 (C1)
	Menor a 2 cm	Positivo	Cualquiera	
Alto riesgo	Mayor o igual 2 cm	Positivo	cualquiera	C1 (C2)

TABLA 6. TIPO DE HISTERECTOMÍA RADICAL DE ACUERDO FACTORES DE RIESGO EN ETAPAS INICIALES DE CÁNCER DE CÉRVIX<sup>(22)</sup>

Respecto al abordaje quirúrgico, el estudio LACC (*Laparoscopic Approach to Cervical Cancer*), que fue un gran ensayo aleatorizado de fase 3 de histerectomía radical laparoscópica o robótica *versus* histerectomía radical abdominal en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio tempranos (etapas 1A1 [con linfovascular invasión], 1A2 y 1B1), cuyo objetivo fue comparar la sobrevida libre de enfermedad a los 4,5 años entre ambos grupos. Este estudio demostró mayor riesgo de recurrencia (HR: 3.74) y de morir (HR: 6) en pacientes tratadas con abordaje de laparoscópico o robótico comparado con el brazo de cirugía abierta. Desde

entonces el abordaje quirúrgico estándar es la histerectomía radical abierta.<sup>(29)</sup>

La biopsia del ganglio centinela (GC) es una alternativa a la linfadenectomía pélvica que puede reducir la morbilidad asociada a la linfadenectomía asociada e identificar ganglios centinela en lugares inesperados. Se han registrado casos de falsos negativos menores al 1 % en series retrospectivas. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo de los pacientes GC negativos es desconocido y el papel del mapeo del ganglio centinela en mujeres con cáncer de cuello uterino en estadios tempranos se está investigado en el ensayo SENTICOL III (NCT03386734), un estudio aleatorizado de fase 3 que compara los ganglios centinela con linfadenectomía completa. El objetivo primario del estudio es la valoración de la supervivencia sin enfermedad y la calidad de vida. Estamos a la espera de esos resultados.<sup>(3)</sup>

Luego de una histerectomía radical, se evalúa el resultado de anatomía patológica, se consideran tres factores como son tamaño de tumor, PLV y profundidad de infiltración del estroma cervical, que catalogan a las pacientes como riesgo intermedio de recurrencia de acuerdo a la puntuación de criterios de Sedlis, si cumplen dos de los tres criterios, deben recibir tratamiento adyuvante con radioterapia después de la histerectomía radical. Según el estudio GOG 92, las pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia tuvieron una tasa de recurrencia de 28 % y las que recibieron radioterapia 15 %, sin afectar la sobrevida global.<sup>(30)</sup>

Luego de una histerectomía radical, las pacientes con riesgo alto de recurrencia son consideradas con ganglios positivos para metástasis, márgenes positivos o parametrios comprometidos en el resultado de anatomía patológica (considerados como criterios de Peters) y tienen una



tasa de recurrir de un 40 % y de 50 % de mortalidad por lo que deben recibir tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia concurrente.<sup>(31)</sup>

PLV	INVASIÓN ESTROMAL	TAMAÑO TUMORAL (CM)
+	Tercio profundo	Cualquiera
+	Tercio medio	> 0=2
+	Tercio proximal	> 0= 5
-	Tercio medio o profundo	> 0=4

TABLA 7. FACTORES DE RIESGO INTERMEDIO DE RECURRENCIA (CRITERIOS DE SEDLIS)

## Tratamiento en estadios avanzados

El cáncer de cérvix en los estadios clínicos IIB al IV tiene un peor pronóstico comparado con los estadios IA o IB. En los estadios localmente avanzados la primera opción de tratamiento es radioterapia con quimioterapia concurrente. El mecanismo por el cual la radioterapia actúa como radiación ionizante, que produce daños irreparables sobre las células cancerosas mediante la ruptura de doble hélice y la generación de radicales libres.<sup>(32)</sup> La radioterapia permite administrar tratamiento a dosis con intención radical, neoadyuvantes o adyuvante en el caso del cáncer del cuello uterino con la finalidad de obtener un adecuado control local de la enfermedad y una dosis tolerable de los órganos de riesgo que se encuentren en el área o campo de irradiación, como pueden ser: vejiga, recto, cabezas femorales u otros.

La radioterapia concurrente con quimioterapia fue establecida desde 1999, como un estándar de tratamiento para los casos avanzados de

cáncer de cuello uterino seguido de braquiterapia complementaria en los estadios IIB-IVA.<sup>(33)</sup>

Un meta-análisis Cochrane de trece ensayos clínicos realizada por el GOG (Gynecologic Oncology Group) y RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) mostró que la quimiorradioterapia concurrente se asoció con una mejora del 6 % en supervivencia a 5 años en comparación con la radioterapia sola para las mujeres con cáncer de cérvix localmente avanzados.<sup>(34)</sup> Los estudios GOG 120, NCIC y GOG 123 son tres de los estudios principales donde se evaluaron inicialmente el valor de la quimiorradioterapia concurrente con platino cada tres semanas, encontrándose en este último un mejor control local ante los resultados del grupo de concurrencia. De la misma manera los estudios RTOG90-01 y GOG 85 valoraron el rol de la concurrencia en pacientes con enfermedad localmente avanzada, con un mejor control local en el grupo de concurrencia en el estudio RTOG90-01. La radioterapia tradicional consideraba la irradiación pélvica basada en imágenes de fluoroscopia en técnicas en 2D, tomando como límites los reparos óseos anatómicos.<sup>(35)</sup> Sin embargo, con el avance de la tecnología, ha permitido que hoy en día se tenga a disposición tratamientos guiados por imágenes en técnicas en 3D, IMRT o VMAT que permiten una planificación orientada a volúmenes de alto, bajo y mediano riesgo, incluyendo los esquemas de dosis integrada para las metástasis nodales pélvicas o para aórticas. La dosis convencional de radiación para el cáncer de cuello uterino es de 4500 a 5040 cGy, a 180-200 cGy por sesión, en un promedio de 25-28 sesiones en la irradiación pélvica con un refuerzo hasta los 5500 a 6000 cGy cuando se presenta compromiso ganglionar o parametrial como escalamiento de dosis a las zonas de mayor volumen tumoral.<sup>(36)</sup>

La braquiterapia intracavitaria para enfermedad localmente avanzada utiliza una fuente de radiación colocada en el útero y vagina, lo que permite una mayor dosis de radiación al cuello uterino en comparación con el haz externo de radioterapia, evitando la toxicidad en los tejidos adyacentes. La braquiterapia se inicia durante la radioterapia pélvica después de la reducción máxima en el tumor primario, el cual se observa dos a cinco semanas de culminado el tratamiento.<sup>(37)</sup> En un estudio grande de Estados Unidos de registro de mujeres con cáncer de cérvix avanzado, la braquiterapia se asoció con una supervivencia específica del cáncer a 4 años del 64 % en comparación con 52 % para mujeres tratadas con solo radioterapia pélvica.<sup>(38)</sup> Por lo que los autores enfatizan que la braquiterapia debe ser el estándar de atención para los estadios localmente avanzados basado en los beneficios de supervivencia beneficios mostrados.

El pronóstico de cáncer de cérvix localmente avanzado incluye edad, raza, etapa, tipo histológico (adenocarcinomas se asocian con una supervivencia más corta en comparación con carcinomas epidermoides), grado de diferenciación, metástasis ganglionar y ubicación (la afectación para-aórtica está asociado con peores resultados en comparación con sólo ganglios pélvicos afectados), volumen del tumor. La supervivencia global a 5 años para las mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado es aproximadamente el 70 % después de la finalización de quimiorradioterapia.<sup>(3)</sup> Las recomendaciones de seguimiento de las NCCN en pacientes tratadas por cáncer de cuello cérvix es cada 3 a 6 meses en los primeros dos años, y luego cada 6 meses para los próximos tres años.<sup>(39)</sup>

El tratamiento de cáncer de cérvix recurrente confinado a tercio superior de vagina o cérvix puede ser curativo, dependerá del tamaño de tumor,

compromiso parametrial, edad y estado general del paciente. Se puede plantear una histerectomía o exenteración pélvica.<sup>(40)</sup> Si el tratamiento quirúrgico de rescate no es posible, el tratamiento de elección es quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab (inhibidor de la angiogénesis) o en enfermedad metastásica o persistente donde no es posible la cirugía. La quimioterapia basada en cisplatino había sido estándar de atención para pacientes con cáncer de cérvix metastásicos o recurrente, pero el carboplatino y el paclitaxel podrían beneficiar a los pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico.<sup>(41)</sup> Pembrolizumab como parte de inmunoterapia inhibe el punto de control inmunitario programado de muerte celular 1 (PD-1) y ha recibido aprobación regulatoria por parte de los Estados Unidos (FDA) para uso en cáncer de cuello uterino avanzado con progresión de enfermedad ya sea durante o después de la quimioterapia, esta autorización se basa en la respuesta observada en el ensayo KEYNOTE-158 (NCT02628067).<sup>(42)</sup> Pero aún falta más evidencia que indique el beneficio de pembrolizumab en cáncer de cérvix avanzado recurrente, metastásico o persistente.



IMAGEN 2. POSICIONAMIENTO DE UNA PACIENTE CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO QUE RECIBIRÁ RADIOTERAPIA

## Bibliografía

- (1) GLOBOCAN. Globocan Cancer Observatory; 2020. <<https://gco.iarc.fr>>
- (2) ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, SANJOSÉ S, SARAIYA M, FERLAY F, BRAY F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-e203. <[https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30482-6)>
- (3) COHEN PA, JHINGRAN A, OAKNIN A, DENNY L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169-182. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32470-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32470-x)>
- (4) HAUSEN H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260-265. <<https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>>
- (5) WALBOOMERS JJM, JACOBS MV, MANOS MM, BOSCH FX, KUMMER JA, SHAH KV, SNIJDERS PJ, PETO J, MEIJER CJ, MUÑOZ N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-19. <[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(199909\)189:1%3C12::aid-path431%3E3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(199909)189:1%3C12::aid-path431%3E3.0.co;2-f)>
- (6) CROSBIE EJ, EINSTEIN MH, FRANCESCHI S, KITCHENER HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889-899. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60022-7)>
- (7) SANJOSÉ S, DIAZ M, CASTELLSAGUÉ X, CLIFFORD G, BRUNI L, MUÑOZ N, BOSCH FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-459. <[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(07)70158-5)>
- (8) BURMEISTER CA, KHAN SF, SCHÄFER G, MBATANI N, ADAMS T, MOODLEY J, PRINCE S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Research*. 2022;13:200238. <<https://doi.org/10.1016/j.tvr.2022.200238>>
- (9) HUH WK, JOURA EA, GIULIANO AR, IVERSEN O-E, PEREIRA DE ANDRADE R, AULT KA, BARTHOLOMEW D, CESTERO RM, FEDRIZZI EN, HIRSCHBERG AL, MAYRAND M-H, RUIZ-STERNBERG AM, STAPLETON JT, WILEY DJ, FERENCZY A, KURMAN R, RONNETT BM, STOLER MH, CUZICK J, GARLAND SM, KJAER SK, BAUTISTA OM, HAUPT R, MOELLER E, RITTER M, ROBERTS CC, SHIELDS C, LUXEMBOURG A. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143–2159. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31821-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31821-4)>
- (10) RONCO G, DILLNER J, ELFSTRÖM KM, TUNESI S, SNIJDERS PJF, ARBYN M, KITCHENER H, SEGNAV N, GILHAM C, GIORGI-ROSSI P, BERKHOF J, PETO J, MEIJER CJML, INTERNATIONAL HPV SCREENING WORKING GROUP. Efficacy of HPV-based screening for prevention of

invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-532. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62218-7)>

- (11) INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-891. <<https://doi.org/10.1002/ijc.22357>>
- (12) GRULICH AE, VAN LEEUWEN MT, FALSTER MO, VAJDIC CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61050-2)>
- (13) BHATLA N, AOKI D, SHARMA DN, SANKARANARAYANAN R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(Suppl 2):22-36. <<https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>>
- (14) NASIOUDI D, RUSH M, TAUNK NK, KO EM, HAGGERTY AF, CORY L, GIUNTOLI 2ND RL, KIM SH, LATIF AN. Oncologic outcomes of surgical para-aortic lymph node staging in patients with advanced cervical carcinoma undergoing chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(7):823-827. <<https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003394>>
- (15) SELMAN TJ, MANN C, ZAMORA J, APPELYARD T-L, KHAN K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(7):855-862. <<https://doi.org/10.1503/cmaj.071124>>
- (16) INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). WHO Classification of Female Genital Tumours. 5th ed. Board WCoTE, editor; 2020.
- (17) BARNHOLTZ-SLOAN J, PATEL N, ROLLISON D, KORTEPETER K, MACKINNON J, GIULIANO A. Incidence trends of invasive cervical cancer in the United States by combined race and ethnicity. *Cancer Causes Control*. 2009;20(7):1129-1138. <<https://doi.org/10.1007/s10552-009-9317-z>>
- (18) COPELAND LJ, SILVA EG, GERSHENSON DM, MORRIS M, YOUNG DC, WHARTON JT. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1992;45(3):307-312. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90310-f](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90310-f)>
- (19) CANCER COUNCIL AUSTRALIA. Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National Cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of

- abnormal vaginal bleeding. Cancer Council: Sydney, 2016. [Online]. <<https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening>>
- (20) NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. [Online]; 2022. <<https://www.nccn.org/global/what-we-do>>
- (21) SCHMELER KM, FRUMOVITZ M, RAMIREZ PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):321-325. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.352>>
- (22) CIBULA D, PÖTTER R, PLANCHAMP F, AVALL-LUNDQVIST E, FISCHEROVA D, HAIE MEDER C, KÖHLER C, LANDONI F, LAX S, LINDEGAARD JC, MAHANTSHETTY U, MATHEVET P, MCCLUGGAGE WG, MCCORMACK M, NAIK R, NOUT R, PIGNATA S, PONCE J, QUERLEU D, RASPAGLIESI F, RODOLAKIS A, TAMUSSINO K, WIMBERGER P, RASPOLLINI MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):641-655. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001216>>
- (23) PIETERSE QD, KENTER GG, MAAS CP, DE KROON CD, CREUTZBERG CL, TRIMBOS JBMZ, TER KUILE MM. Self-reported sexual, bowel and bladder function in cervical cancer patients following different treatment modalities: longitudinal prospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(9):1717-1725. <<https://doi.org/10.1097/igc.0b013e3182a80a65>>
- (24) DONOVAN KA, TALIAFERRO LA, ALVAREZ EM, JACOBSEN PM, ROETZHEIM RG, WENHAM RM. Sexual health in women treated for cervical cancer: characteristics and correlates. *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):428-434. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.009>>
- (25) CHEN J, WANG R, ZHANG B, LIN X, WEI J, JIA Y, YIN Y, YE S, ZHU T, CHEN G, YUAN Y, LU W, LI K. Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):460. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.023>>
- (26) JIAO XB, HU J, ZHU LR. The safety of ovarian preservation in early-stage adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma of uterine cervix: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(8):1510-1514. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000780>>
- (27) QUERLEU D, CIBULA D, ABU-RUSTUM NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3406-3412. <<https://doi.org/10.1245/s10434-017-6031-z>>

- (28) SCHMELER KM, PAREJA R, LOPEZ BLANCO A, FREGNANI JH, LOPES A, PERROTTA M, TSUNODA AT, CANTÚ-DE-LEÓN DF, RAMONETTA LM, MANCHANA T, CROTZER DR, McNALLY OM, RIEGE M, SCAMBIA G, CARVAJAL JM, DI GUILMI J, RENDON GJ, RAMALINGAM P, FELLMAN BM, COLEMAN RL, FRUMOVITZ M, RAMIREZ PT. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(10):1317-1325. <<https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002921>>
- (29) RAMIREZ PT, PAREJA R, RENDÓN GJ, MILLAN C, FRUMOVITZ M, SCHMELER KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):254-259. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.004>>
- (30) RAMIREZ PT, FRUMOVITZ M, PAREJA R, LOPEZ A, VIEIRA M, RIBEIRO R, BUDA A, YAN X, SHUZHONG Y, CHETTY N, ISLA D, TAMURA M, ZHU T, ROBLEDO KP, GEBSKI V, ASHER R, BEHAN V, NICKLIN JL, COLEMAN RL, OBERMAIR A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Eng J Med*. 2018;379(20):1895-1904. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa1806395>>
- (31) SEDLIS A, BUNDY BN, ROTMAN MZ, LENTZ SS, MUDERSPACH LI, ZAINO RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177-183. <<https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5387>>
- (32) PETERS WA 3RD, LIU PY, BARRETT 2ND RJ, STOCK RJ, MONK BJ, BEREK JS, SOUHAMI L, GRIGSBY P, GORDON JR W, ALBERTS DS. 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. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606-1613. <<https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.8.1606>>
- (33) FARGHALY SA (ed.). Uterine Cervical Cancer. Clinical and Therapeutic Perspectives. Springer; 2019. <<https://doi.org/10.1007/978-3-030-02701-8>>
- (34) ONCOLOGY NEWS INTERNATIONAL; 1999. <<https://www.cancernetwork.com/view/nci-urges-chemo-rt-combination-invasivecervical-cancer>>
- (35) PEREZ CARLOS A. Principles and Practice of Radiation Oncology. 7th ed.; 2018.
- (36) SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA (SEOR). Manual Práctico de Oncología Radioterápica. España; 2020.
- (37) ROSE PG, BUNDY BN, WATKINS EB, THIGPEN JT, DEPPE G, MAIMAN MA, CLARKE-PEARSON DL, INSALACO S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for



locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144-1153.  
<<https://doi.org/10.1056/nejm199904153401502>>

- (38) LOGSDON MD, EIFEL PJ. Figo IIIB 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;43:763-775.  
<[https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00482-9](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00482-9)>
- (39) HAN K, MILOSEVIC M, FYLES A, PINTILIE M, VISWANATHAN AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(1):111-119. <<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.033>>
- (40) WESTIN SN, RALLAPALLI V, FELLMAN B, URBAUER DL, PAL N, FRUMOVITZ MM, RAMONDETTA LM, BODURKA DC, RAMIREZ PT, SOLIMAN PT. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):546-551.  
<<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.06.034>>
- (41) NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. [Online]; 2022.  
<[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)>
- (42) KITAGAWA R, KITAGAWA R, KATSUMATA N, SHIBATA T, KAMURA T, KASAMATSU T, NAKANISHI T, NISHIMURA S, USHIJIMA K, TAKANO M, SATOH T, YOSHIKAWA H. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol.* 2015;33(19):2129-2135. <<https://doi.org/10.1200/jco.2014.58.4391>>
- (43) CHUNG HC, DELORD JP, PERETS R, ITALIANO A, SHAPIRA-FROMMER R, MANZUK L, PIHA-PAUL S, XU L, JIN F, NORWOOD K, LEARY A. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):5522. <[DOI:10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.5522](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5522)>

