

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Dr. Sergio Gianni*

Dra. Marcela Ostojich**

Dra Natalia Zeff***

Dra Laura Lay***

Dr Ariel Sanchez***

Dra Deborah Zucchella*°**

Dra. Diana De Dios °°

Dra. Valeria Cáceres**

Dra. Vanesa López #

Dra. Gabriela Cinat ****

Dra. Anabella Llanos #

Dr. Ezequiel Lupo ###

Dr. Pablo Menéndez ##

Dra. Guadalupe Sánchez # #

Dra. Maria Inés Bianconi °

**Jefe de Departamento de Ginecología. Director int de Area Quirúrgica*

***Jefa de División Clínico-quirúrgica, Jefa intDepartamento Ginecología. Área Quirúrgica*

****Médico Departamento Ginecología. Área Quirúrgica*

****°Médica Departamento de Ginecología. Fellow de la Carrera de Ginecologia Oncológica*

°° Ex Jefa Departamento Ginecología. Autora invitada

***Jefa Departamento Oncología Médica. Área Médica*

Médica Departamento Oncología Médica. Área Médica

***** Jefa División Clínica Sarcoma y Melanoma. Departamento Oncología Médica. Área Médica*

Departamento de Patología. Área Diagnóstico

Departamento de Terapia Radiante. Dirección Área Terapia Radiante y Diagnóstico por Imágenes

° Centro de Enfermedad Trofoblástica, División Ginecología Oncológica, Hospital Carlos G. Durand. Autora invitada

❖ CÁNCER DE CUELLO UTERINO

• 1. EPIDEMIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO. ETIOPATOGENIA

El cáncer de cuello uterino (CCU) continúa siendo el tumor ginecológico más frecuente en los países en vías de desarrollo. Ocupa el segundo lugar luego del cáncer de mama. La OMS estima que se diagnostican alrededor de 500.000 nuevos casos por año, de los cuales el 80% son en países subdesarrollados. En la Argentina aparecen 5000 casos nuevos por año y 1800 muertes por CCU. A pesar de ser una enfermedad evitable, el CCU sigue teniendo una alta prevalencia en nuestro país debido a la influencia de los factores de riesgo asociados al mismo: inicio precoz de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, edad joven al primer parto, multiparidad, bajo nivel socioeconómico y enfermedades de transmisión sexual como: herpes simple tipo 2 y el HPV (Virus del Papiloma Humano) y a las dificultades de acceso del sector de la población más expuesto a los programas actuales de prevención.

Abundante literatura implica al HPV en la génesis del carcinoma del tracto genital inferior. El advenimiento de la biología molecular en 1970 condujo al conocimiento de la heterogeneidad de este género viral, profundizándose sólo en años recientes el estudio sobre su posible papel carcinogénico. Se estima que existen alrededor de 150 subtipos de este virus, de los cuales 13 (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66) son considerados de alto riesgo. Se ha comprobado que el HPV es partícipe obligado en el desarrollo del CCU, siendo la vía sexual la principal forma de transmisión. Existe una asociación de más del 99% entre el HPV y el CCU. Los anticonceptivos hormonales, la inmunodepresión, y el humo del cigarrillo se consideran cofactores de su origen.

En países desarrollados la citología cervical, como método de screening, ha logrado reducir significativamente la incidencia y mortalidad por CCU. Los países subdesarrollados han tenido limitaciones como la baja cobertura de mujeres tamizadas, dificultades en el seguimiento de las pacientes con pap anormal, sensibilidad de la prueba entre moderada y baja (falsos negativos). En nuestro país, el Instituto Nacional del Cáncer publicó en 2015 las recomendaciones para CCU que incluyen la prueba del HPV para tamizaje primario en Argentina y que, complementada con la citología, permitirá reducir los falsos positivos y negativos del screening citológico. El Ministerio de Salud de la Nación aprobó la incorporación de este método para la prevención del CCU. En el año 2011 el Instituto Nacional del Cáncer, en colaboración con el Programa Nacional de prevención del Cáncer Cérvico-uterino inició un proyecto para la incorporación de la prueba de HPV en los servicios de salud de la provincia de Jujuy, con la posibilidad de extenderlo al resto de las provincias.

La prueba de HPV por captura híbrida es una tecnología de biología molecular que detecta la presencia de ADN de los 13 tipos de HPV de alto riesgo oncogénico en las células del cuello uterino. La sensibilidad de la prueba para detectar una Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN II/ III) o un CCU es superior al 90%. El rango de edad elegido para la aplicación del tamizaje por prueba de HPV es de 30 a 64 años. La prevalencia de infección por HPV para la población general, detectable a través de la prueba, es del 5 al 20%, con un pico de prevalencia en menores de 30 años, porcentajes confirmados para Argentina por un estudio multicéntrico de la Agencia

Internacional de Investigaciones sobre Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC-OMS). Pero, en la mayoría de los casos, son infecciones transitorias y de regresión espontánea, y están relacionadas con la respuesta inmunitaria del huésped. De allí la recomendación de la IARC-OMS de no tamizar por este método a mujeres menores de 30 años, debido a la alta prevalencia de HPV transitorio y a la menor especificidad de la prueba de HPV en este grupo de mujeres. El Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC), tiene como objetivo principal reducir la incidencia y mortalidad por esta enfermedad. Para ello trabaja en articulación con los programas provinciales y los servicios de salud locales fortaleciendo las acciones destinadas a la prevención del cáncer de cuello de útero en las provincias.

El PNPCC forma parte de la estrategia integral para la prevención del CCU desarrollada por el Ministerio de Salud de la Nación, que contempla la prevención primaria a través de la vacuna contra el VPH, y la prevención secundaria, basada en el tamizaje de mujeres (con el PAP o el test de VPH).

En el año 2015, el Ministerio de Salud de la Nación aprobó la introducción del test de VPH como método de tamizaje primario para todas las jurisdicciones de Argentina (Resolución N°2381/2015), La incorporación del test de VPH comenzó a partir de la implementación de un proyecto demostración en la provincia de Jujuy (PDJ), que se desarrolló entre los años 2011 y 2014. Los resultados del primer año de implementación del proyecto mostraron que la estrategia fue efectiva no sólo para alcanzar la meta de cobertura sino también para la detección de lesiones premalignas y cáncer. Estos buenos resultados obtenidos posibilitaron la extensión de la estrategia a otras jurisdicciones. En el año 2014 se incorporaron al tamizaje con test de VPH Catamarca, Neuquén, Misiones y Tucumán. En el año 2015 se decidió la extensión a 3 jurisdicciones del conurbano bonaerense y se espera la incorporación progresiva del resto de las jurisdicciones del país en los próximos años.

El carcinoma epidermoide constituye el tipo histológico más frecuente (85-90%). La mayoría de las lesiones se inician como CIN, progresando a carcinoma *in situ* y luego a enfermedad invasora. La lesión intraepitelial de bajo grado (CIN I, SIL DE BAJO GRADO), se asocia por lo general con los subtipos de HPV de bajo riesgo (6 y 11); las lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN II y III, actualmente denominadas SIL DE ALTO GRADO) suelen asociarse con los HPV de alto riesgo, comportándose como lesiones precursoras del cáncer de cuello.

Consideramos que la vacuna es un valioso elemento para la prevención de la infección por HPV. Existen hasta el momento dos vacunas aprobadas:

- Cuadrivalente: contra los virus 6, 11, 16 y 18.
- Bivalente: contra los virus 16 y 18.

En Latinoamérica el 70% de los CCU se deben a los tipos 16 y 18 de HPV (OMS). Con la posibilidad de aplicación de la vacuna contra el HPV en adolescentes y mujeres (11 a 26 años, sin inicio de relaciones sexuales) pertenecientes a la población de riesgo para CCU, se podrá comenzar a disminuir la incidencia de este tumor en los próximos 10 a 15 años.

La vacuna no evita otras infecciones de transmisión sexual, ni evita todos los CCU, por lo que sigue siendo indispensable recalcar el uso de preservativo y la realización de los controles ginecológicos habituales (papanicolaou y colposcopia) en todas las mujeres desde el inicio de las relaciones sexuales.

A partir del año 2011 el Ministerio de Salud de la Nación Argentina ha incorporado la vacuna del HPV al calendario de vacunación nacional para niñas de 11 años en forma gratuita y obligatoria. Actualmente se amplió la cobertura de vacunación a los niños de 11 años aplicándose 2 dosis con un intervalo de 6 meses.

❖ **2. LESIONES ESCAMOSAS Y GLANDULARES INTRAEPITELIALES DEL CUELLO UTERINO**

➤ ***Criterios de diagnóstico citológico e histológico (OMS)***

Se denominan lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) al espectro de anomalías escamosas no invasoras del epitelio cervical asociadas al virus del papiloma humano (HPV). Se dividen en dos grandes grupos: lesiones de bajo grado y lesiones de alto grado, todas producidas por el virus del papiloma humano (HPV) de bajo y alto riesgo.

➤ ***La SIL de bajo grado***

Lesión intraepitelial escamosa que representa la manifestación clínica y morfológica de la infección producida por el virus del HPV. Estas lesiones tienen un bajo riesgo de progresión a carcinoma (OMS).

Esta categoría incluye a las lesiones virales puras -planas y/o acuminadas- y las neoplasias intraepiteliales de tipo 1 (CIN 1), también llamadas displasias leves.

Criterios citológicos

Los cambios se producen principalmente en las células superficiales o que tienen citoplasma "maduro". El elemento patognomónico diagnóstico es el coilocito que afecta células superficiales o intermedias. Estas células tienen núcleos agrandados tres o más veces con respecto a una célula intermedia normal, usualmente hiper cromáticos. El tamaño y número de los núcleos es variable constituyendo células bi o multinucleadas y con anisocariosis. Los cambios citoplasmáticos corresponden al halo con borde denso y desigual, que rodea al núcleo, otorgándole el clásico aspecto vacío que le da el nombre.

Cuando, además de los coilocitos, observamos células con alteraciones nucleares similares pero que carecen de la cavitación perinuclear, se informa SIL de bajo grado (CIN 1 – HPV).

Criterios histológicos

El elemento fundamental diagnóstico del condiloma es el coilocito que siempre debe estar presente y ubicarse en los estratos superiores. El efecto citopático viral también produce bi y multinucleación, alteraciones de la queratinización (disqueratosis, paraqueratosis, hiperqueratosis), aumento del espesor epitelial que se traduce principalmente como hiperplasia de estratos basales. Este aumento del espesor epitelial conlleva a un aumento de la vasculatura para nutrirlo. El tejido conectivo que rodea los vasos se introduce en el espesor epitelial adoptando distintas morfologías que son las que ayudan a definir las imágenes colposcópicas. Es así como los ejes

conectivo-vasculares pueden ser cortos, alcanzar la superficie del epitelio o acompañar la elevación del mismo constituyendo espículas o proyecciones papilares (condiloma viral plano, espiculado o acuminado).

La capa basal debe estar ordenada con escasa superposición nuclear en su unión epitelio estromal. Constituye una línea suave u ondulada, continua, delimitada. No es infrecuente la presencia de figuras mitóticas normales. La presencia de mitosis anómalas es sugerente de displasia y aquí comienza a considerarse el diagnóstico de CIN 1.

Debe considerarse el diagnóstico de CIN 1 (displasia leve) cuando a los hallazgos antes descritos se suma desorganización de la capa basal, con aumento del número de células. Las mismas presentan atipia nuclear verdadera que se manifiesta con núcleos voluminosos, hiper cromáticos, irregulares y distintos entre sí. Además, figuras mitóticas anómalas (tripolares o multipolares, estalladas o dispersas). Esta alteración morfológica se reconoce con el objetivo de campo, al observar la capa basal.

➤ **SIL de alto grado**

Lesión intraepitelial escamosa con un significativo riesgo de desarrollar cáncer cervical, si no es tratada. (OMS). Esta categoría incluye a las neoplasias intraepiteliales de tipo 2 (CIN 2), también llamadas displasias moderadas, y a las neoplasias intraepiteliales de tipo 3 (CIN 3) o displasias severas y/o carcinoma in situ.

Crterios citológicos

Las alteraciones citológicas se expresan en las células intermedias y parabasales, asociadas a distintos grados de efecto citopático viral. Estas células pueden estar aisladas, en hileras o láminas o en agregados pseudosinciciales. Los núcleos son hiper cromáticos con la membrana nuclear irregular, que comúnmente presenta indentaciones o escotaduras. La cromatina puede ser laxa o granular en grumos gruesos.

En ciertas ocasiones el diagnóstico entre lesiones de bajo y de alto grado es dificultoso. Estos casos suelen corresponder histológicamente a lesiones de grado intermedio (CIN 2) cuya interpretación histológica puede diferir entre distintos citopatólogos.

Crterios histológicos

Las neoplasias intraepiteliales de alto grado están compuestas por proliferación de células escamosas o metaplásicas con anormalidades nucleares como un incremento en el tamaño nuclear, irregularidad de la membrana nuclear con cromatina granular y aumento de la relación núcleo-citoplasmática. Los núcleos pierden su polaridad adoptando un aspecto desordenado y a veces arremolinado. El citoplasma de estas células neoplásicas no muestra diferenciación en los estratos medios y superiores del epitelio. Las figuras mitóticas normales y anómalas alcanzan el tercio medio y superior epitelial.

Las lesiones de alto grado pueden encontrarse a nivel exocervical, del epitelio escamoso metaplásico superficial y comprometiendo el epitelio metaplásico de las glándulas del endocérvix.

Tipos morfológicos de SIL de alto grado

- ***SIL de alto grado queratinizante.*** Esta lesión se caracteriza por la gran queratinización presente en todas las capas celulares, con citoplasmas más abundantes y eosinófilos.
- ***SIL de alto grado con fenotipo de metaplasia inmadura.*** Este tipo de SIL es difícil de reconocer porque se confunde con cambios metaplásicos reactivos y suele observarse un epitelio columnar indemne en la superficie.
- ***SIL de alto grado delgado (Thin SIL).*** Estas lesiones están constituidas por células inmaduras en capas con menos de 10 células de espesor.

Biomarcadores en lesiones intraepiteliales

La inmunohistoquímica se puede utilizar como una herramienta diagnóstica en patología cervical. Los inmunomarcadores más utilizados son la proteína 16 INK4A (p16) y el Ki67 o Mib1 en parafina.

- **p16:** es un marcador de integración de virus HPV de alto riesgo y se considera marcación positiva para p16 aquella marcación fuerte y difusa, nuclear y citoplasmática en los tercios basal y medio del epitelio. Esta marcación positiva es característica de la lesión intraepitelial de alto grado.
- **Ki67:** es un marcador de proliferación celular. La marcación es nuclear y compromete distintas alturas del epitelio, de acuerdo con el grado de la lesión intraepitelial.

Estos marcadores mejoran la reproducibilidad diagnóstica de las lesiones intraepiteliales y disminuyen los errores diagnósticos.

Utilidad de la inmunohistoquímica en patología cervical

- Diagnóstico diferencial SIL de alto grado/simuladores (epitelio atrófico, metaplasia inmadura, epitelio reactivo).
- Lesiones delgadas (“thin dysplasia, metaplasia”)
- Lesiones pequeñas
- Corte tangencial
- CIN 2

3. Adenocarcinoma in situ (AIS) (OMS 2014)

Lesión intraepitelial que contiene epitelio glandular de apariencia maligna y conlleva un riesgo significativo de desarrollar un adenocarcinoma si no es tratado.

También se la denomina lesión intraepitelial glandular de alto grado (HG-CGIN)

No se reconocen otras lesiones precursoras del adenocarcinoma invasor del cuello uterino.

Criterios citológicos

- Disposición en láminas con bordes desflecados.
- Formación de rosetas.
- Núcleos agrandados, elongados y estratificados.
- Variación en tamaño y forma nuclear.

- Hiperchromasia, cromatina finamente granular.
- Nucleolo pequeño o ausente.

Criterios histológicos

El adenocarcinoma in situ muestra reemplazo del epitelio glandular normal, tanto de la superficie de la mucosa endocervical como de las glándulas endocervicales, por epitelio neoplásico que muestra pseudoestratificación, disminución o pérdida completa de la mucina intracitoplasmática, atipia nuclear, con macrocariosis, hiperchromasia, cromatina irregular y en grumos gruesos y nucléolos prominentes. Son frecuentes las figuras de mitosis y los cuerpos apoptóticos.

El adenocarcinoma in situ puede presentar diferenciación intestinal, con células caliciformes o endometroide.

Criterios morfológicos del AIS

- Pérdida de la secreción mucinosa.
- Presencia de glándulas irregulares o con formaciones glandulares adyacentes pequeñas.
- Epitelio pseudoestratificado, atipia celular, células con núcleos hiperchromáticos, frecuentes mitosis y cuerpos apoptóticos.
- Compromiso de parte de las glándulas.

Inmunofenotipo del AIS

- Positividad fuerte y difusa para p16.
- Alto índice de proliferación (Ki67).
- Pérdida de la expresión de receptores de estrógeno y progesterona.

SIL de alto grado con diferenciación hacia células columnares (SMILEs)

El HPV puede infectar células pluripotenciales de la zona de transformación que se diferencian tanto hacia epitelio escamoso como glandular. Esta mezcla de ambos tipos celulares afectados produce este SIL de alto grado especial donde conviven células productoras de moco con células escamosas atípicas.

➤ Tratamiento de las lesiones intraepiteliales de cuello uterino

1. Lesiones escamosas

- ***SIL de bajo grado***(diagnóstico histológico por biopsia)

El 60-70% retrograda (el 91% en adolescentes), el 13% progresa a SIL de alto grado. En gestantes con SIL de bajo grado (26.3%) se aconseja control sin tratamiento.

Con correlación colpo-cito-histológica

Consideramos dos opciones:

- Control cada 6 meses con citología y colposcopia. Si persiste la lesión luego de 2 años se considera persistente. Se recomienda seguimiento y eventual tratamiento.
- Tratamiento ante la presencia de factores de riesgo:
 - Imposibilidad de seguimiento.
 - Pacientes mayores de 35 años.

- Tabaquismo.
- Compromiso inmunológico: trasplantadas, HIV +, corticoterapia, etc.

El tratamiento será destructivo local con cauterización química, criocoagulación o electrofulguración con radiofrecuencia.

En caso de pacientes añasas con colposcopia insatisfactoria se prefiere un procedimiento ablativo con LEEP.

Sin correlación cito-colpo-histológica y con sospecha de mayor lesión

Deberá efectuarse una revisión de todos los hallazgos y luego optar por un procedimiento escisional para asegurar el diagnóstico histológico, excepto en adolescentes o menores a 21 años en las que se prefiere el seguimiento estricto cada 6 meses por la alta tasa de regresión.

- ***SIL de alto grado*** (por diagnóstico histológico)

Las posibilidades evolutivas son

- CIN 2: Regresión: 43% Persistencia: 35% Progresión: 14%
- CIN 3: Regresión: 32% Persistencia: 56% Progresión: 22%

En un 75% de las lesiones se comprueba asociación con tipos virales de VPH 16, 18, 31, 33 y 58.

Con Colposcopia adecuada y evaluación normal del conducto endocervical (LEC o cepillado)

Se recomienda un procedimiento diagnóstico escisional de la Zona de Transformación (LLETZ)

Con colposcopia inadecuada y/o penetración de la lesión en el conducto endocervical y/o evaluación endocervical positiva y/o SIL de alto grado recurrente

Se efectuará un procedimiento diagnóstico escisional con un cono LEEP o cono a bisturí frío y posterior legrado endocervical (LEC) en el mismo acto quirúrgico.

En el 7% de los casos puede existir uncáncer infiltrante oculto en el cono.

El compromiso de los márgenes se considera un factor de riesgo de persistencia/recurrencia que se constata en el 10-33 % de los casos. Con márgenes comprometidos con SIL de alto grado en las secciones laterales o en vértice del cono o con LEC (+), se contemplan dos opciones:

- Seguimiento con citología + colposcopia + LEC o cepillado cada 6 meses, o en caso de disponerlo, Test de VPH.
- Nuevo procedimiento escisional (re-conización con LEEP, bisturí frío o histerectomía total).

La histerectomía no es aceptada como primera elección de tratamiento del SIL de alto grado.

Se indica luego de una conización diagnóstica en casos seleccionados: recurrencia, persistencia con re-conización no factible, imposibilidad de seguimiento, patología asociada o por demanda especial de la paciente. Hay que tener presente que en un 60-90% de las histerectomías post cono por compromiso de márgenes no se halla enfermedad residual en la pieza.

- En embarazadas con SIL de alto grado no se requiere tratamiento específico durante la gestación. Sólo evaluación con citología y colposcopia cada 12 semanas. Reevaluar con citología y colposcopia no antes de 6 semanas posterior al parto/cesárea.
- En adolescentes con SIL de alto grado (**CIN2**), colposcopia adecuada y **posibilidadde seguimiento estricto**, puede optarse por la observación, dada la alta tasa de regresión. De ser factible, la determinación de p16 por inmunohistoquímica, es un método útil para la confirmación de SIL de alto grado.

Con factores de riesgo y en caso de persistencia se efectuará la ablación con LEEP. Con SIL de alto grado (CIN2/3), colposcopia inadecuada o difícil seguimiento se recomienda procedimiento escisional diagnóstico.

- **Adenocarcinoma in situ (AIS)**

Su incidencia es de 1.25/100.000 mujeres/año con un incremento de casi 6 veces entre los años '70 y '90. (Comparativamente el CIN3 tiene una incidencia de 41.4/100.000).

Por lo general la colposcopia muestra cambios mínimos. Es frecuentemente multifocal: con presencia de "Skip lesions", por lo cual los márgenes negativos de la escisión no indican necesariamente la exéresis completa de la misma.

Ante una citología de AIS debe realizarse confirmación histológica con biopsia guiada por colposcopia y legrado endocervical. De no haber imagen colposcópica se realizará legrado endocervical.El procedimiento escisional indicado es la conización cervical, seguido de un legrado endocervical del muñón.

El riesgo de enfermedad residual dependerá del estatus de los márgenes del cono y el resultado del LEC post cono. Con ambos negativos se refiere una persistencia de lesión en el 11-14%. Si el LEC es positivo, con cualquier estado de márgenes, la lesión residual estará presente en el 100% de los casos.

El manejo del AIS post conización es controvertido;

- En mujeres con paridad cumplida c/s márgenes libres en la conización y cualquier LEC, se recomienda la Histerectomía total.
- En mujeres con deseos de fertilidad puede considerarse un manejo conservador dejando la conización como procedimiento terapéutico.
- Con márgenes y LEC negativos deberá asegurarse un seguimiento a largo plazo.
- Con márgenes comprometidos o LEC positivo se recomienda la re-escisión con bisturí frío o la evaluación cada 6 meses con citología, colposcopia y LEC.

Se aconseja completar el tratamiento con histerectomía total una vez cumplida la paridad.

Cuadro 1. ESTADIFICACIÓN CLÍNICA, SEGÚN F.I.G.O 2009

I	Carcinoma limitado al cuello uterino. La extensión al cuerpo no debe ser tomada en cuenta.
IA *	Carcinoma invasor diagnosticado sólo por microscopía (toda lesión macroscópicamente visible, aún con invasión superficial, es considerada estadio IB)
IA1	Invasión del estroma no mayor de 3 mm en profundidad y menor de 7 mm en extensión superficial.
IA2	Invasión del estroma mayor de 3 mm pero no mayor de 5 mm* en profundidad, con una extensión superficial de 7 mm o menos.
IB	Lesión clínicamente visible, limitada al cuello o lesión microscópica mayor al IA2.
IB1	Lesión clínicamente visible < o = a 4 cm en su mayor dimensión.
IB2	Lesión clínicamente visible mayor de 4 cm en su mayor dimensión.
II	Tumor que se extiende más allá del cuello, pero no llega a la pared pelviana y/o carcinoma que infiltra vagina pero no su tercio inferior.
IIA1	Tumor menor o igual a 4 cm, invade vagina, pero no el tercio inferior, sin invasión parametrial.
IIA2	Tumor >de 4 cm, invade vagina, pero no su tercio inferior, sin invasión parametrial.
IIB	Con invasión parametrial, pero no llega a pared pelviana.
III	Tumor que se extiende hasta la pared pelviana, (no hay espacio libre entre el tumor y la pared pelviana y/o carcinoma que infiltra tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o falta de funcionamiento renal).
IIIA	Tumor que involucra tercio inferior de vagina, no extendido a pared pelviana.
IIIB	Tumor que se extiende a pared pelviana y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionando.
IVA	Tumor que invade mucosa de vejiga o recto y/o extendido más allá de pelvis. Nota: la presencia de edema bulloso no es suficiente para clasificar un tumor como estadio IV.
IVB	Metástasis a distancia.

*Nota: La profundidad de invasión no debería ser mayor de 5 mm tomada desde la base del epitelio o de la superficie glandular desde donde se origina. La profundidad de invasión es definida como la medida del tumor desde la unión epitelio estromal o del epitelio superficial de la papila hasta el punto más profundo de invasión. El espacio vascular involucrado, venoso o linfático no afecta la clasificación.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Ante la presencia de una lesión infiltrante de cuello uterino debe realizarse

- Examen ginecológico con evaluación de parametrios por tacto rectal.
- Examen de grupos ganglionares: inguinales, axilares, supraclaviculares. Con adenopatías palpables: punción biopsia con aguja fina. (PAAF).
- Citología.
- Colposcopia.
- Biopsia para confirmar histología.
- Análisis de laboratorio.
- Rx de tórax.

- Urograma excretor.
 - Cistoscopia
 - Rectosigmoideoscopia.
 - Estudios de diagnóstico por imágenes:
- ✓ **Tomografía computada con contraste oral y endovenoso:** El rendimiento de la tomografía computada (TC) a nivel local es inferior a la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (tamaño tumoral, compromiso parametrial y de órganos vecinos) dada la menor diferenciación tisular de la TC a nivel pelviano. La eficacia diagnóstica de la TC para valorar enfermedad ganglionar y a distancia es similar a la RMN.
- ✓ **Resonancia Magnética con gadolinio (RMN).** Presenta mayor utilidad para la definición de planos en las indicaciones quirúrgicas primarias y para la evaluación de cirugías de rescate en las recurrencias.

Si bien la estadificación es clínica, la discordancia entre ésta y los hallazgos postoperatorios es significativa y también lo es en estadios avanzados. El acceso a estudios imagenológicos como la RM suele ser limitado en países o áreas de bajos recursos. De todos modos, la última clasificación FIGO revisada reconoce la importancia de considerarla y estimula el uso de la RM cuando la misma está disponible como un estudio adicional a la evaluación clínica sin reemplazar a esta última (en estadios IB1 o mayores), ya que aporta información con relación a factores pronóstico. En la actualidad, la RM es considerada como el método de elección para una adecuada evaluación de la extensión de la enfermedad, ya que permite una correcta determinación de: localización y tamaño tumoral, invasión de los parametrios y pared pelviana, compromiso de órganos adyacentes y de ganglios linfáticos. También es de extrema utilidad en pacientes candidatas a traquelectomía, definiendo la relación del tumor con el orificio cervical interno (OCI), la longitud del cérvix y del tamaño del tumor.

Para que los resultados del estudio sean óptimos, es esencial una adecuada preparación de la paciente, la realización de secuencias apropiadas y la interpretación realizada por un radiólogo entrenado.

- ✓ **Tomografía por Emisión de Positrones (PET).** Es de utilidad en pacientes con CCU localmente avanzado para estadificación, respuesta al tratamiento y detección de recidivas. Debido a su alta sensibilidad para evaluación de ganglios linfáticos infracentimétricos, se recomienda realizar PET-TC en estadios localmente avanzados sin evidencia de adenopatías en abdomen y pelvis en TC o RM.

HISTOLOGÍA

Cuadro 2. Histología

Lesiones escamosas

*Carcinoma escamoso superficialmente invasor.

*Carcinoma escamoso (NOS):

- Queratinizante.
- No queratinizante.
- Basaloide.
- Verrugoso.
- Warty.
- Papilar.
- Tipo linfopitelioma.
- Escamotransicional.

***Lesiones glandulares**

Adenocarcinoma superficial invasor

- Mucinoso
 1. -Endocervical.
 2. -Intestinal.
 3. -Células en anillo de sello.
 4. -Desviación mínima.
 5. -Villoglandular.
- Endometroide.
- Células claras.
- Seroso.
- Mesonéfrico.

Otros tumores epiteliales poco frecuentes:

*Adenoescamoso (variante Glassy cell), *Carcinoma adenoide quístico, *Carcinoma adenoide basal, *Tumor neuroendócrino y *Carcinoma indiferenciado.

TRATAMIENTO DEL CANCER INVASOR

➤ ***Carcinoma microinvasor***

1. *Estadio IA1*

El diagnóstico se realizará sobre la base del estudio histopatológico seriado de una pieza de conización cervical.

Tratamiento quirúrgico

****Conización cervical***

Como tratamiento definitivo en pacientes menores de 35 años, con cono suficiente y deseos de maternidad (**Nivel de evidencia B**) (*cuadro 3*).

Cuadro 3. Grados de recomendación basados en la evidencia disponible

Grado	Nivel de evidencia sobre la que se basa	Significado
A	Existe evidencia satisfactoria, por lo general de nivel 1 (metaanálisis o ensayos clínicos randomizados y controlados) que sustenta la recomendación.	Buena o muy buena evidencia para recomendarla.
B	Evidencias de nivel 2 (ensayos clínicos bien diseñados y controlados no randomizados).	Existe evidencia razonable para recomendarla.
C	Existe pobre evidencia. Hallazgos inconsistentes. Deben ser sometidas a la aprobación del grupo de consenso.	Después de analizar las evidencias disponibles con relación a posibles sesgos, el grupo de consenso las admite y recomienda la intervención.
D	Existe muy pobre evidencia. Evidencia empírica pobre, o no sistemática.	Los estudios disponibles no pueden ser utilizados como evidencia, pero el grupo de consenso considera por experiencia que la intervención es favorable y la recomienda.

***Histerectomía total simple:**

En pacientes que presenten

- Cono insuficiente (margen de sección menor a 5 mm).
- Pacientes añosas.
- Paridad cumplida.
- Patología asociada.
- Difícil seguimiento.

Es conveniente asociar la anexectomía bilateral en pacientes > de 45 años.

2. Estadio IA2

Debido al potencial de invasión ganglionar en este grupo de pacientes, la linfadenectomía pelviana debe incluirse en el protocolo de tratamiento.

Opciones de tratamiento

Tratamiento quirúrgico

En pacientes con buen estado general, bajo riesgo quirúrgico, sin obesidad ni comorbilidades (enfermedades renales, enfermedades cardiovasculares), con edad menor o igual a 65 años.

- ✓ Operación de Wertheim Meigs- Piver III (Resección parametrial hasta pared pelviana).

Colpoanexohisterectomía total ampliada más linfadenectomía pelviana bilateral. **(Nivel de evidencia B)** (ver cuadro 3).

- ✓ Piver II (Histerectomía total con resección parametrial hasta el cruce de la arteria uterina con el uréter) + VAC pelviano bilateral.

Estadio IA2 con factores histológicos de riesgo intermedio o alto, ver conducta postquirúrgica del carcinoma invasor (punto 2.a del ítem Carcinoma invasor clínico).

Radioterapia (RT) exclusiva + quimioterapia (QT) concurrente:

En pacientes obesas y/o con alto riesgo quirúrgico y/o con edad > a 65 años y/o con antecedente de cirugía inadecuada.

Radioterapia externa (RTE) 46 - 50 Gy en pelvis + braquiterapia* + QT concurrente con cisplatino semanal en dosis de 40 mg /m² durante la RTE. **(Nivel de evidencia B)** (ver cuadro 3).

***Sugerencia.** Se recomienda Braquiterapia (BT) Intracavitaria con alta tasa de dosis (HDR) 36 a 45 Gy en punto A, en cuatro a cinco fracciones (dosis total acumulada RTE + BT en punto A: 70 a 75 Gy). En cuanto a la planificación de la RTE, las técnicas de radioterapia tridimensional conformada y radioterapia de intensidad modulada permiten una adecuada cobertura del volumen blanco con reducción de dosis en órganos a riesgo, lo cual reduce los efectos secundarios agudos.

➤ **Carcinoma invasor clínico**

2.Estadio IB1-IIA1

Opciones de tratamiento

En estos estadios tempranos, tanto la cirugía radical como la radioterapia en centros especializados presentan porcentajes de curación similares. La selección de uno de estos medios dependerá de los recursos disponibles en el centro tratante y/o de los factores de la paciente.

El tratamiento quirúrgico permite confirmar la estadificación, establecer factores de pronóstico histológicos (parametrios, ganglios, embolias tumorales, etc.) y evitar las frecuentes secuelas de la radioterapia (sinequia y atrofia vaginal, rectitis, cistitis).

La presencia de ganglios lumboaórticos sospechosos en los estudios por imágenes, invalida la realización del tratamiento quirúrgico.

Tratamiento quirúrgico

- ✓ Operación de Wertheim Meigs – Piver III (colpoanexohisterectomía total ampliada con linfadenectomía pelviana) **(Nivel de evidencia A)** (cuadro 3).

En pacientes con buen estado general, bajo riesgo quirúrgico, peso normal, sin complicaciones clínicas (enfermedades renales, cardiovasculares), edad menor o igual a 65 años.

Conducta intraoperatoria

- ✓ En pacientes jóvenes, con ovarios sanos es posible considerar la conservación de uno o ambos ovarios. Se recomienda fijarlos en situación extrapelviana, para protegerlos en aquellos casos que deban realizar radioterapia postoperatoria.
- ✓ La presencia macroscópica de ganglios pelvianos sospechosos resecables, confirmados anatomopatológicamente, no invalida la continuación de la cirugía.
- ✓ La presencia de ganglios lumboaórticos macroscópicamente evidentes, confirmados por anatomía patológica como metastásicos, invalida la realización de la cirugía.

Conducta postquirúrgica

La indicación del tratamiento adyuvante dependerá de los factores anatomopatológicos

- ✓ Pacientes sin factores de riesgo anatomopatológicos, seguirán en control.
- ✓ *Con factores de riesgo intermedio:* ante la combinación de dos o más factores de riesgo como: invasión vásculo-linfática, tamaño tumoral mayor o igual a 4 cm, compromiso del miocervix mayor o igual al 70%, se indicará tratamiento adyuvante quimiorradiante concurrente o radioterapia exclusiva según disponibilidad (Rt Externa +/- Bt, la utilización de braquiterapia se evaluará en cada paciente).
- ✓ *Factores de alto riesgo:* como ganglios positivos y/o infiltración de parametrios y/o vagina o con márgenes de sección insuficientes y ante enfermedad residual después de la cirugía debería efectuarse radioterapia con quimioterapia concurrente.

Radioterapia (RT) exclusiva + quimioterapia (QT) concurrente

En pacientes con alto riesgo quirúrgico y/o con obesidad y/o edad mayor a 65 años y/o con antecedente de cirugía inadecuada.

Con cisplatino semanal en dosis de 40 mg /m² durante la radioterapia externa (dosis total de 46-50 Gy) aplicado dentro de las seis horas previas a la fracción correspondiente de la radioterapia externa, más braquiterapia. **(Nivel de evidencia A)** (cuadro 3).

Aplicación de la Técnica del Ganglio Centinela en cáncer de cuello uterino

La identificación del ganglio centinela puede considerarse en estadios tempranos del cáncer de cuello uterino (EIA y EB1) con técnica combinada cromática y radioisotópica. Ante la presencia de invasión vasculolinfática debe analizarse la indicación de linfadenectomía pelviana. Nivel de evidencia C

No debe utilizarse en estadios avanzados de la enfermedad.

En nuestra Institución la estamos implementando en estadios tempranos y bajo protocolo de investigación utilizando la técnica combinada radioisotópica y cromática con azul patente y verde de indocianina.

Tratamiento radiante exclusivo

Cuando no existe factibilidad de quimioterapia concurrente.

Radioterapia externa en pelvis + braquiterapia **(Nivel de evidencia A)** (cuadro 3).

Radioterapia externa con acelerador lineal en pelvis, empleando planificación tridimensional conformada o de intensidad modulada, dosis total 46 Gy, dosis diarias de 2 Gy, junto con braquiterapia intracavitaria. Con alta tasa de dosis en cuatro fracciones de 6 a 7.5 Gy (una fracción por semana). Ante la persistencia de lesión tumoral o adenopatías, se puede completar con un boost de 10 a 15 Gy con campos reducidos en las áreas de interés. La primera aplicación de braquiterapia se indica por lo general luego de los 30 Gy de radioterapia externa, de modo de realizar el tratamiento completo en el menor tiempo posible.

3. Estadios avanzados localmente IB2, IIA2, IIB, IIIA y IIIB.

Opciones de tratamiento

- ✓ **Radioterapia + quimioterapia concurrente.** Es el tratamiento primario estándar (**Nivel de evidencia A**) (cuadro 3).
- ✓ **Radioterapia exclusiva.** En pacientes con imposibilidad de realizar quimioterapia concurrente. (**Nivel de evidencia B**) (cuadro 3).

Radioterapia externa con acelerador lineal con técnica de campo pelviano extendido (planificación tridimensional o de intensidad modulada), dosis total 46-50 Gy con dosis diarias de 2 Gy, completar con braquiterapia intracavitaria hasta 85 a 90 Gy en punto A. Con alta tasa de dosis cuatro fracciones de 6 a 7.5 Gy.

Ante la persistencia de lesión tumoral o adenopatías se puede completar con un boost de 10 a 15 Gy con campos reducidos.

Compromiso ganglionar lumboaórtico

Ante el compromiso ganglionar ilíaco primitivo o lumboaórtico bajo, se debe considerar la extensión del campo de irradiación al área lumboaórtica, con o sin quimioterapia concurrente de acuerdo a respuesta y tolerancia. Dosis diaria de 1.8 Gy, con dosis total de 45 a 50 Gy. La irradiación lumboaórtica se efectuará en forma simultánea a la pelviana salvo intolerancia clara, en cuyo caso de completará en forma secuencial.

El compromiso ganglionar lumboaórtico extenso y/o ganglionar extraabdominal se tratará con quimioterapia adyuvante (carboplatino-paclitaxel-bevacizumab).

Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical (operación de Wertheim Meigs).

En EIB2 y IIA2 cuando no están dadas las condiciones para garantizar un adecuado tratamiento quimiorradiante o radiante exclusivo. Esta opción de tratamiento necesita aguardar los resultados de protocolos prospectivos internacionales en curso para su validación.

3. Estadio IVA.

Opciones de tratamiento

- ✓ **Radioterapia + quimioterapia concurrente.**(**Nivel de evidencia B**) (cuadro 3).
- ✓ **Radioterapia exclusiva pelviana completa.** (**Nivel de evidencia B**) (cuadro 3).

En caso de que no se pueda completar con braquiterapia intracavitaria por falta de geometría o por persistencia de la enfermedad Bulky, se puede completar con un boost externo con técnicas de 3D con una dosis de 15 a 25 Gy.

- ✓ **Exenteración pelviana** en el caso de no presentar compromiso parametrial ni ganglionar o peritoneal, confirmado histológicamente. (**Nivel de evidencia B**) (cuadro 3).

4. Estadio IVB

- ✓ **Radioterapia pelviana.**El tratamiento radiante paliativo del cáncer de cuello uterino es a dosis radicales. **(Nivel de evidencia B)**
- ✓ **Quimioterapia.Poliqumioterapia(Nivel de evidencia B).** En nuestro Instituto hace muchos años que realizamos como tratamiento en este estadio la asociación de carboplatino + paclitaxel con buena tasa de respuesta. De acuerdo con los resultados del estudio GOG 240, si las pacientes no presentan contraindicaciones se adicionará bevacizumab a 15 mg/kg hasta progresión o toxicidad.
- ✓ **Cirugías derivativas.**En pacientes con obstrucción o fístulas urinaria y/o intestinal se evaluará la posibilidad de cirugías derivativas.

❖ SITUACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1. Embarazo

***Carcinoma infiltrante**

- ✓ Hasta la semana 20 del embarazo: tratamiento según el estadio, como en la paciente no embarazada.
- ✓ Embarazo mayor de 20 semanas: se aguarda la edad gestacional que asegure la vitalidad fetal extrauterina, cesárea abdominal y luego tratamiento según el estadio como en la paciente no embarazada.
- ✓ Estas decisiones deben ser tomadas, preferentemente, por un equipo multidisciplinario con consentimiento de la paciente.

* **Carcinoma infiltrante de muñón**

Tratamiento según el estadio. Se prefiere la terapia radiante sobre la quirúrgica para evitar las frecuentes dificultades técnicas.

* **Conservación de la fertilidad en pacientes con cáncer temprano**

Los estadios IA2, IB1 y IIA con tamaño tumoral hasta 2 cm son pasibles de tratamiento conservador de la fertilidad, siempre y cuando el tumor cervical sea exofítico, los ganglios linfáticos sean informados histológicamente negativos en la congelación y exista un consentimiento informado con solicitud de la paciente para efectuar este tipo de operación. Debe hacerse además una evaluación histeroscópica del canal endocervical, para verificar su integridad.

La operación es la traquelectomía radical, variante conservadora de la histerectomía radical que consiste en la extirpación del cuello uterino con o sin conservación de la arteria uterina (TRAPAU o UNGAR respectivamente) con extirpación de los parametrios y linfadenectomía pelviana bilateral.El margen superior de la resección del cuello uterino debe ser examinado microscópicamente por congelación en el acto quirúrgico, dado que, si resultara positivo, se suspende el tratamiento conservador y se procede a la cirugía radical convencional.

Indicaciones

- Mujer joven con deseos de paridad
- Tumores < o = 2 cm de diámetro (E IA2-EI B1-IIA1)

- Tipo histológico epidermoide o adenocarcinoma (se excluye el tipo histológico de alto riesgo: tumor neuroendócrino)
- Sin patología concurrente
- Biopsia por congelación negativa del margen de sección uterina
- Sin invasión del espacio linfo-vascular (la invasión vasculolinfática es excluyente sólo si se asocia a otro factor)
- Ganglios negativos
- Posibilidad de control posterior estricto
- Consentimiento informado

Modalidad quirúrgica

En primera instancia, debe realizarse la linfadenectomía pelviana; el abordaje puede ser laparoscópico o laparotómico. El informe anatómo-patológico negativo de los ganglios es esencial para continuar con la conducta conservadora.

La resección de cuello uterino y parametrios puede ser vía vaginal o por laparotomía.

Existe poca experiencia internacional. Los resultados estadísticos disponibles son: 50% de embarazos logrados, de los cuales el 40% llegan a término. Los datos disponibles sobre intervalo libre de enfermedad con esta técnica son escasos.

(Nivel de evidencia B)(cuadro 3).

RECURRENCIAS

- **Persistencia:** sin periodo libre de enfermedad.
- **Recidiva:** respuesta clínica completa al finalizar el tratamiento primario y periodo libre de enfermedad > o 6 meses.

Opciones de tratamiento

- En casos de persistencia o recidiva luego de tratamiento quirúrgico primario: Radioterapia + Quimioterapia concurrente y si no es factible radiante solo. **(Nivel de evidencia B)** (cuadro 3).
- Persistencia o recidiva central con tratamiento radiante completo: cirugía de rescate (histerectomía radical o exenteración pelviana.). **(Nivel de evidencia B)** (cuadro 3).
- Recidiva lateral sin llegar a pared pelviana: evaluación de cada caso en particular. Considerar posibilidad de exenteración pelviana. **(Nivel de evidencia B)** (cuadro 3).
- Recidiva ganglionar fuera del territorio irradiado: quimioterapia en primera instancia, en base a carboplatino/paclitaxel/bevacizumab.
- Recidiva parametrial o ganglionar dentro del campo ya irradiado: no hallamos diferencias en la sobrevida global entre las pacientes que realizan quimioterapia ya aquellas a las que se les brinda solo control clínico de síntomas. Puede optarse por quimioterapia en base a carboplatino/paclitaxel/bevacizumab.

Enfermedad metastásica y recurrente

En estas pacientes se propone tratamiento sistémico con carboplatino/paclitaxel y bevacizumab, si no existieran contraindicaciones y la paciente tuviera un PS ECOG<1.

Esta propuesta terapéutica se basa en los beneficios alcanzados en el estudio GOG 240 con el agregado de bevacizumab a la terapia estándar donde la mediana de supervivencia global (SG) fue de 17 meses frente a 13,3 meses con quimioterapia (HR = 0,71; p = 0,0035). Es importante destacar, que no se observaron nuevos signos de toxicidad relacionada con bevacizumab, y la seguridad global concordaba con la registrada en estudios fundamentales previos de bevacizumab en diferentes tipos de cáncer.

Las pacientes con enfermedad avanzada (metastásica de inicio, persistencia o recaída luego de una terapia local definitiva) deberán recibir tratamiento de quimioterapia incluyendo cisplatino siempre que no existan contraindicaciones o la paciente no lo haya recibido durante la concomitancia con radioterapia.

El estándar de salud en la actualidad es cisplatino/paclitaxel asociado a bevacizumab, basado en los resultados del estudio GOG 240. En este ensayo clínico se observó que el agregado de bevacizumab a la quimioterapia representó un beneficio en sobrevida global (17 meses vs. 13.3 meses; HR = 0,71; p = 0,004) y en período libre de progresión de enfermedad (8.2 meses vs. 5.9 meses; HR = 0.67; p = 0.002). Es importante destacar, que no se evidenció un detrimento en la calidad de vida de los pacientes, y la toxicidad relacionada al agregado de bevacizumab concordaba con la registrada en estudios previos en diferentes tipos de cáncer: hipertensión como la más común, y perforación gastrointestinal y fistulización rectovaginal y vesicovaginal, dentro de las menos frecuentes, pero más temidas.

Teniendo en cuenta los resultados del ensayo fase III JCOG 0505, en donde se observó que cisplatino/paclitaxel no fue inferior a carboplatino/paclitaxel en términos de sobrevida global, consideramos una opción válida el reemplazo del cisplatino por carboplatino, principalmente en aquellos pacientes que previamente recibieron cisplatino o son inelegibles para el mismo. Lo mencionado previamente se basa en que, en el estudio citado, entre aquellos pacientes que no habían recibido cisplatino, se observó una sobrevida global con carboplatino/paclitaxel de 13 meses, frente a 23.2 meses en la rama con cisplatino/paclitaxel.

Ante la progresión de una primera línea basada en platino/paclitaxel, no existe una terapia estándar que haya demostrado beneficios claros en sobrevida global. En aquellos pacientes que mantienen una adecuada capacidad física funcional (ECOG 0-1), podría considerarse tratamiento de quimioterapia con agente único: gemcitabine, irinotecan, vinorelbine.

❖ **VARIANTES DE TRATAMIENTO RADIANTE**

En nuestro Instituto el tratamiento de radioterapia se diseña con un sistema de planificación tridimensional conformado, que emplea una Tomografía Axial Computada como imagen de referencia anatómica a la cual se pueden fusionar otras imágenes órganos a riesgo. El tratamiento se realiza en un acelerador lineal de 6 MV con colimador multiláminas que nos permite realizar también tratamientos de Intensidad Modulada.

Braquiterapia de alta tasa de dosis

La ventaja de los equipos de alta tasa, sobre todo en los países en vías de desarrollo, reside en una superior relación costo/beneficio. Se elimina la necesidad de internación

de las pacientes (después de cada procedimiento, que dura unos pocos minutos, se retiran tándem y colpostatos pudiendo la paciente proseguir un esquema ambulatorio), reduce tasa de uso de anestesia y libera la restricción en el número de procedimientos realizables por limitaciones en el número de dispositivos, cargas radioactivas y camas disponibles. Para que los resultados biológicos guarden equivalencia con los de baja tasa, debe aumentarse el número de inserciones a 4 o 5 (generalmente 1 por semana), siendo la dosis por fracción y suma de dosis nominal para la braquiterapia diferente a la clásicamente utilizada y variable según protocolo de cada centro. Se sugiere comenzar los procedimientos de inserción a la segunda o tercera semana de radioterapia externa según condiciones anatómicas existentes en cada caso. Se debe optimizar la distribución de dosis con contribución máxima en puntos A y B que representan diversos blancos anatómicos relevantes, mientras se limita la dosis en el recto a 70 Gy y en vejiga a 75 Gy. El tercio superior de la mucosa vaginal no debe superar los 120 Gy.

Una vez finalizadas la radioterapia externa y la braquiterapia, si hay persistencia de enfermedad a nivel de parametrios se puede agregar un boost de 10 a 15 Gy en la zona correspondiente con campos reducidos de radiación externa. La duración total del tratamiento de radioterapia externa y braquiterapia HDR no debe superar en condiciones ideales las 7 a 8 semanas.

SEGUIMIENTO

✓ Los dos primeros años

Cada tres meses realizar examen abdominopelviano, examen de grupos ganglionares.

Cada seis meses realizar exámenes de laboratorio. Rx de tórax.

Nota: Se agregará pap y colposcopia en el seguimiento de las pacientes con estadios tempranos, tratadas con cirugía, que no han realizado radioterapia

✓ A partir de los dos años hasta los cinco años de seguimiento

Cada seis meses realizar examen abdominopelviano y de grupos ganglionares.

Una vez por año realizar exámenes de laboratorio. Rx tórax.

Nota: se agregará pap y colposcopia en el seguimiento de las pacientes con estadios tempranos, tratadas con cirugía, que no han realizado radioterapia

✓ Después de los cinco años

Una vez por año hacer pap inclusive a las pacientes con antecedente de tratamiento radiante, examen abdominopelviano, examen de grupos ganglionares, análisis de laboratorio, Rx de tórax.

Ante sospecha de recurrencia o complicaciones

Se realizará, según la evaluación de cada caso en particular

- Pap, colposcopia y/o biopsia.
- Urograma excretor: ante la sospecha de obstrucción urinaria o fistulas.
- TAC abdominopelviana y/o RNM.
- Punción con aguja fina de adenopatías palpables.
- PET Tomografía con emisión de positrones.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.m.aspx>
- -NCI guidelines. www.nci.org
NCCN National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. (2014) NCCN.org
- Morris M et. al, RTOG 90-01: "Phase III Randomized Study: Pelvic RT with concurrent chemotherapy vs Pelvic + Para-Aortic RT for high risk cervical carcinoma". N Engl J Med 1999. 340: 1137
- Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W Jr, 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. GOG 109". J Clin Oncol. 2000;18(8):1606-13.
- Eifel PJ¹, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, Rotman M, Gershenson D, Mutch DG. "Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol. 2004 1;22(5):872-80.
- Lanciano R¹, Calkins A, Bundy BN, Parham G, Lucci JA 3rd, Moore DH, Monk BJ, O'Connor DM "Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study" GOG 165. J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8289-95.
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ 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: 169–176.
- Monk BJ, Tian C, Rose PG, et al: Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. Gynecol Oncol 2007; 105: 427-433,
- Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, Chafe WE, Gallup DG, Walker JL, Gersell D. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial GOG 123. Am J Obstet Gynecol. 2007 ;197(5):503-6.
- Eddy GL¹, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, O'Connor D. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. GOG141. Gynecol Oncol. 2007 106(2):362-9.
- Jason D. W, Perry W. Grigsby, Rebecca Brooks, Matthew A. Powell, Randall K. Gibb, Feng Gao, Janet S. Rader, David G. Mutch, Utility of Parametrectomy for Early Stage Cervical Cancer Treated With Radical Hysterectomy Cancer 2007, Vol 110 (6) 1281-1286.

- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and metaanalysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J. Clin Oncol* 2008; 26: 5802-5812
- Bradley J. Monk, Michael W. Sill, Robert A. Burger, Heidi J. Gray, Thomas E. Buekers, and Lynda D. Roman Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*; 2009, Vol 27 (7): 1069-1074
- Small W Jr¹, Winter K, Levenback C, Iyer R, Hymes SR, Jhingran A, Gaffney D, Erickson B, Greven K. Extended field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin and amifostine for cervical cancer with positive paraaortic or high common iliac lymph nodes: results of arm II of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0116. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Oct;21(7):1266-75.
- Scheffer TE¹, Winter K, Kwon JS, Stuhr K, Balaraj K, Yaremko BP, Small Jr, Gaffney DA phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 15;83(4):1179-84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.060. Epub 2012 Feb 16.
- Tuipae S¹, Yanaranop M, Oniem N. "Role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy in node-negative stage IB-IIA cervical cancer with intermediate risk factors". *J Med Assoc Thai*. 2012 Mar; 95 Suppl 3:S117-24.
- -Gil-Moreno A, Magrina J.F, Pérez-Benavente A, Díaz-Feijoo A, Sánchez-Iglesias J.L, García A, Cabrera-Díaz S, Puig O, Martínez-Gómez X, Xercavins J "Location of aortic node metastases in locally advanced cervical cancer" *Gynecologic Oncology* . 2012; 125: 312–314
- -Jensen LG, Hasselle MD, Rose BS, Nath SK, Hasan Y, Scanderbeg DJ, Yashar CM, Mundt AJ, Mell LK. Outcomes for patients with cervical cancer treated with extended field intensity modulated radiation therapy and concurrent cisplatin *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Jan; 23(1):119-25.
- Huali Wang, Lin Zhu, Weihua Lu, Hui Xu, Yunhai Yu and Yongxia Yang Clinicopathological risk factors for recurrence after neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy in cervical cancer *World Journal of Surgical Oncology* 2013, 11:301
- Matsuo K, Mabuchi S, Okazawa M, Matsumoto Y, Tsutsui T, Fujita M, Kamiura S, Ogawa K, et al "Utility of risk-weighted surgical-pathological factors in early-stage cervical cancer", *British Journal of Cancer* (2013) 108, 1348–1357 | doi: 10.1038/bjc.2013.781348 www.bjcancer.com
- Tewari K.S, Sill M, Long H.J, Ramondetta L.M, Landru LM, Oaknin A, Reid T.J, Leitao M.M, Michaeland H.E, Monk B.J. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. (GOG 240) *Journal of Clinical Oncology*, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 18_suppl (June 20 Supplement), 2013: 3 2013 American Society of Clinical Oncology
- Scheffer T, Winter K, Kwon J, MPH, Kelly Stuhr, MSc,* Balaraj K, Yaremko B, MD, FRCP, Small W Jr, Sause W, and Gaffney D, , for the Radiation Therapy

Oncology Group (RTOG) RTOG 0417: Efficacy of Bevacizumab in Combination With Definitive Radiation Therapy and Cisplatin Chemotherapy in Untreated Patients With Locally Advanced Cervical Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*; 2014 Vol88 (1) 101-105.

- Cho HW¹, So KA¹, Lee JK¹, Hong JH¹. "Type-specific persistence or regression of human papillomavirus genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia 1: A prospective cohort study". *Obstet Gynecol Sci*. 2015 Jan;58(1):40-5. doi: 10.5468/ogs.2015.58.1.40.
- Arrossi S, Thouyaret L, Laudi R, Marín O, Ramírez J, Paolino M, Herrero R, Campanera A. Implementation of HPV-testing for cervical cancer screening in programmatic contexts: The Jujuy demonstration project in Argentina. *Int J Cáncer*. 2015 Mar 24.
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734-743
- Minion LE, Tewari KS. The safety and efficacy of bevacizumab in the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(3):191-198. doi:10.1080/14737140.2016.1246187.
- Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. 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. doi:10.1200/JCO.2014.58.4391.
- A. Bermudez et al. FIGO CANCER REPORT 2015 Cancer of the cervix uteri / *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015) S88–S95 -NCCN Guidelines 2017.

❖ TUMORES MALIGNOS DEL CUERPO UTERINO

1.- EPITELIALES: CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Epidemiología. Etiopatogenia. Factores de riesgo

El carcinoma de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente en los países desarrollados, ocupando el cuarto lugar entre todos los cánceres de la mujer luego del de mama, pulmón y colon, con una incidencia de 12.9/100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 2.4/100.000 mujeres. En los países en desarrollo constituye el segundo tumor maligno ginecológico en frecuencia, precedido por el carcinoma de cuello uterino, con una incidencia de 5.9/100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 1.7/100.000 mujeres. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 61 años, siendo el 75% de las pacientes post-menopáusicas y solo un 7,5% menor de 45 años. Es una entidad con altos índices de curación debido a que el 70% de los casos se halla confinado al útero al momento del diagnóstico y a que es posible identificar lesiones preinvasivas. Por otro lado, tiene una sintomatología (metrorragia) precoz.

La etiología del cáncer de endometrio continúa siendo desconocida. Sin embargo, se pueden identificar al menos 2 mecanismos etiopatogénicos que determinan dos tipos diferentes de carcinoma de endometrio: el **Tipo I**, que se desarrolla sobre un endometrio hiperplásico y el **Tipo II**, que generalmente lo hace sobre un endometrio atrófico. El **Tipo I** es el más común (80%) y reconoce un estado previo de hiperestrogenismo que condiciona una hiperplasia endometrial sobre la cual actuaría un carcinógeno aún desconocido. Este estado hiperestrogénico (endógeno o exógeno) está determinado por una serie de factores de riesgo, tales como la obesidad, nuliparidad, menarca temprana y menopausia tardía, diabetes y la estrogenoterapia sin oposición progestacional (*ver cuadro 1*). Las pacientes que pertenecen a este grupo etiopatogénico tienden a presentar con mayor frecuencia lesiones preinvasivas (hiperplasia atípica) y carcinomas de tipos histológicos comunes (adenocarcinoma endometroide) bien o semidiferenciados (grados 1 y 2) y en estadios tempranos, todo lo cual condiciona un mejor pronóstico. Las pacientes con tumores del **Tipo II** se presentan habitualmente con tumores de tipos histológicos raros (carcinoma seroso papilar, células claras), poco diferenciados (grado 3) y en estadios más avanzados, por lo que constituyen un grupo de peor pronóstico. Estas lesiones generalmente coexisten con áreas de endometrio atrófico y no guardan relación con un estado hiperestrogénico, desconociéndose hasta el momento factores de riesgo para este grupo.

Cuadro 1. Factores de riesgo para cáncer de endometrio

Factor	Riesgo relativo
Nuliparidad	2.0
Diabetes	2.8
Hipertensión	1.5

Obesidad	3.0-10.0
Menopausia tardía	2.4
Menometrorragia premenopáusica	4.0
Estrogenoterapia sin oposición	9.5
Hiperplasia adenomatosa atípica	29.0
Tamoxifeno	3.3*

*Solo demostrado en mujeres > 50 años.

- **Perfil molecular**

Los carcinomas **Tipo I** presentan con mayor frecuencia alteraciones en el gen supresor tumoral PTEN, inestabilidad microsatelital y alteraciones del K-ras, las cuales son mucho menos comunes en los tumores de **Tipo II**. En estos últimos, es más frecuente encontrar mutaciones en el gen P53 y la sobreexpresión del HER2.

- **Herencia**

Un apartado especial lo constituyen los carcinomas de endometrio familiares. Si bien no se han identificado genes específicamente relacionados con el cáncer de endometrio, un metaanálisis demostró un incremento significativo del riesgo en mujeres con historia familiar de cáncer de endometrio en un familiar de primer grado. El riesgo acumulado a los 70 años de padecer cáncer de endometrio en pacientes con historia familiar es de 3.1% vs. 1.4% en aquellas sin antecedentes familiares.

- **Síndrome de Lynch.** Las mujeres con síndrome de Lynch (cáncer colo-rectal no polipoide hereditario) tienen un riesgo aumentado de padecer carcinoma de ovario, colon y endometrio, entre otros tumores. El riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con este síndrome a lo largo de su vida es del 27 al 71%. Por otro lado, suele diagnosticarse a menor edad (mediana 46 a 54 años) que el cáncer de endometrio esporádico. La mayoría de los carcinomas de endometrio vinculados al síndrome de Lynch son de histología endometroide y se diagnostican en estadios tempranos. En nuestra institución, las pacientes premenopáusicas con diagnóstico de carcinoma de endometrio son testeadas rutinariamente en busca de la inestabilidad microsatelital característica del síndrome de Lynch, que básicamente consiste en la detección de proteínas reparadoras del ADN. Dicha determinación se realiza por técnicas de inmunohistoquímica sobre la pieza de histerectomía. Si la paciente resultara positiva para inestabilidad microsatelital se le brindará asesoramiento genético.

- **BRCA.** Existe alguna evidencia que sugiere que las mujeres portadoras de la mutación del BRCA1 tienen un riesgo aumentado de carcinoma de endometrio (RR 2.65, 95% CI 1.69-4.16), pero no está claro si esta asociación se da únicamente en pacientes que están recibiendo tamoxifeno. Existen algunos reportes de un incremento del riesgo de carcinoma seroso papilares en pacientes portadoras de BRCA. No obstante, dado que la evidencia disponible no es concluyente y no está claro el costo/beneficio, no se recomienda la determinación rutinaria de BRCA1 en pacientes con cáncer de endometrio.

- **Tamoxifeno y cáncer de endometrio.** En pacientes postmenopáusicas que toman tamoxifeno, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio está bien

documentado. En un metaanálisis de dos estudios randomizados que incluyeron un total de 20.000 mujeres que recibieron tamoxifeno por 5 o más años para prevención del cáncer de mama, el riesgo fue de 2.6% vs. 0.8% en las que recibieron placebo (RR 3.32, 95% CI 1.95-5.67) en mujeres mayores de 50 años, pero no en las menores de 50 años. En términos generales, el riesgo de cáncer de endometrio inducido por tamoxifeno en mujeres mayores de 50 años es de 2/1.000 por año de uso, y persiste elevado aún después de discontinuarlo. Los carcinomas de endometrio tamoxifeno inducidos son generalmente de tipo endometroide y bien o semidiferenciados. Debido al elevado porcentaje de falsos positivos que se traducen en un elevado número de procedimientos invasivos innecesarios, no se recomienda el seguimiento con ecografía de las pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno. Se debe informar a la paciente sobre el aumento del riesgo, la relación riesgo/beneficio del uso de tamoxifeno y resaltar las pautas de alarma que conduzcan a una rápida consulta.

2.- LESIONES PRE-INVASORAS: HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO

La hiperplasia endometrial es una entidad definida histológicamente como un aumento en la celularidad y en el número y tamaño de las glándulas con o sin atipias citológicas.

Se las puede clasificar en 3 grupos:

1) **Hiperplasia simple o quística**, caracterizada por un endometrio engrosado con dilatación quística de las glándulas, las que se encuentran en mayor número y aumentadas de tamaño, con un estroma de mayor densidad celular, pero sin atipias citológicas. El riesgo de desarrollar carcinoma de endometrio en este grupo es mínimo (1%).

2) **Hiperplasia compleja o adenomatosa sin atipía**, donde el incremento en el número y tamaño glandular es tal que, casi no hay estroma entre las glándulas, determinando el fenómeno de espalda con espalda (back-to-back) característico de esta variante, así como también la presencia de papilas intraluminales. El riesgo de transformación maligna es de aproximadamente el 3%.

3) **Hiperplasia atípica** (simple o compleja), a las características anteriores se le agregan atipias citológicas. El riesgo de progresión a un carcinoma de endometrio varía de un 8%, en la atípica simple, a un 29%, en la compleja.

✓ **Tipos histológicos**

La clasificación histológica más utilizada y adoptada en el IOAHR es la propuesta por la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos (S.I.P.G.) (*cuadro 2*). La diferenciación histológica se expresa en grados. Así los carcinomas bien diferenciados corresponden al grado 1, los semidiferenciados al grado 2 y los poco diferenciados al grado 3. Si un tumor se halla compuesto por 2 o más tipos celulares, y éstos representan un 30% o más del mismo, se lo clasifica como mixto (ej. carcinoma adenoescamoso).

Cuadro 2. Carcinoma de endometrio. Clasificación de la Sociedad Internacional de Patología Ginecológica (S.I.P.G.)

1) Carcinoma endometroide

- a) Papilar
- b) Secretor
- c) Células ciliadas
- d) Adenocarcinoma con diferenciación escamosa (adenoacantoma)

- 2) Carcinoma mucinoso
- 3) Carcinoma seroso papilar
- 4) Carcinoma de células claras
- 5) Carcinoma indiferenciado/desdiferenciado
- 6) Carcinosarcoma
- 7) Carcinoma adenoescamoso
- 8) Carcinoma metastásico

✓ **Presentación clínica. Métodos diagnósticos**

El sangrado vaginal es el síntoma más frecuente del cáncer de endometrio(90%) y aparece, por lo general, en etapas tempranas de su evolución. Otros síntomas menos frecuentes son el flujo maloliente (generalmente en estadios avanzados) o en “lavado de carnes” y el dolor pelviano vago o impreciso. Es excepcional el debut con una metástasis a distancia.

El método clásico para el diagnóstico del carcinoma de endometrio es la dilatación y legrado biópsico fraccionado bajo anestesia general, que no solo permite obtener material para estudio histológico, sino que también posibilita un adecuado examen pelviano vaginal y rectal. Se ha propuesto que la citología por aspiración endometrial en consultorio puede reemplazar al legrado fraccionado ya que, según algunos autores, ésta permite obtener muestras adecuadas en hasta un 85% de los casos, sin necesidad de someter a la paciente a una anestesia general. En nuestra experiencia, el legrado aspirativo (VABRA) es un método útil en pacientes con orificio cervical interno complaciente, ya que su principal limitación consiste en franquear el mismo sin necesidad de dilatación instrumental; pero debido al elevado porcentaje de falsos negativos (15-30%), no lo consideramos útil para confirmar el diagnóstico, aunque podría tener un rol en el screening de pacientes asintomáticas con riesgo aumentado. La ecografía transvaginal es un método complementario útil ya que tiene una alta sensibilidad y una aceptable especificidad, siendo particularmente empleado en nuestra Institución en aquellas pacientes con sintomatología dudosa de metrorragia a fin de determinar cuál se someterá a toma de biopsia y cuál se controlará. El punto de corte de grosor endometrial que empleamos para decidir una u otra conducta es de 5 mm. Sin embargo, ante un cuadro comprobado de metrorragia de la postmenopausia, la biopsia es mandatoria, independientemente del resultado de la ecografía.

En los últimos años se ha incorporado la histeroscopia como método diagnóstico. Si bien se han reportado casos de diseminación intraperitoneal de células tumorales por el uso de este método, la evidencia disponible no ha demostrado que esta circunstancia empeore el pronóstico, por lo que lo consideramos el método de elección para la confirmación del diagnóstico debido a sus ventajas sobre el legrado fraccionado.

Una vez confirmado el diagnóstico, la paciente debe ser sometida a un cuidadoso examen físico general, particularmente de los territorios ganglionares inguinales y

supraclaviculares con punción aspirativa de cualquier hallazgo sospechoso. Se realizarán, además, estudios complementarios que deben incluir una radiografía o tomografía computada (TAC) de tórax, laboratorio (incluido hepatograma) y, de ser posible, una resonancia nuclear magnética (RMN) o una TAC de abdomen y pelvis con contraste. La RMN permite determinar con mejor precisión que la TAC la profundidad de invasión miometrial y el compromiso cervical, lo que resulta muy útil para planificar la estrategia quirúrgica en el preoperatorio. La cistoscopia y la rectosigmoideoscopia se solicitan solo en caso de sospecha clínica de invasión de estos órganos. El CA 125 puede hallarse elevado en pacientes con enfermedad extrauterina (80-90%), pero no se aconseja su dosaje de rutina. Existe evidencia de que la Tomografía por emisión de Positrones (PET) sería superior a la TAC y la RMN en la determinación de metástasis ganglionares y hematógenas. En la actualidad, nuestra institución está llevando a cabo un protocolo de investigación prospectivo sobre el uso de PET en la evaluación preoperatoria de pacientes con cáncer de endometrio, cuyos resultados se esperan para el 2017. Hasta tanto, no recomendamos el uso rutinario de PET en la evaluación prequirúrgica de pacientes con cáncer de endometrio.

✓ **Estadificación. Tratamiento quirúrgico**

Hasta el año 1988 el carcinoma de endometrio se estadificaba clínicamente, basándose en el legrado fraccionado, la histerometría y los estudios complementarios. A partir de 1988 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), considerando los reportes del Grupo de Ginecología Oncológica (GOG) de los Estados Unidos, estableció que la estadificación debe basarse en los hallazgos quirúrgicos y de la pieza operatoria. Aspectos histológicos tales como la profundidad de invasión miometrial, la extensión al estroma cervical, el compromiso de los anexos y las metástasis ganglionares influyen en la estadificación, y solo pueden obtenerse a partir de la exploración quirúrgica. En 2009, la estadificación quirúrgica de la FIGO sufrió su última modificación. (Ver cuadro 3).

Cuadro 3. Estadificación Quirúrgica del Cáncer de Endometrio (FIGO 2009)

- **Estadio I** (sobrevida a 5 años: 75-100%)
Tumor limitado al cuerpo uterino
IA: Limitado al endometrio o invasión miometrial < 50%
IB: Invasión miometrial igual o > 50%

- **Estadio II*** (sobrevida a 5 años: hasta 60%)
Tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero (los resultados del legrado fraccionado no influyen en el estadio).

- **Estadio III** (sobrevida a 5 años: hasta 50%)
Diseminación local y/o regional del tumor.
IIIA: Invasión de la serosa uterina y/o anexos (la citología peritoneal positiva debe ser reportada en forma separada sin cambiar el estadio).
IIIB: Metástasis vaginal y/o parametrial.

IIIC: Metástasis en ganglios pelvianos y/o para-aórticos.

C1: Metástasis en ganglios pelvianos.

C2: Metástasis en ganglios para-aórticos con/sin ganglios pélvicos positivos.

- **Estadio IV** (sobrevivida a 5 años: hasta 20%)

Metástasis a distancia o compromiso de órganos pelvianos vecinos.

IVA: Invasión de mucosa vesical o rectal.

IVB: Metástasis a distancia incluyendo la localización intra-abdominal (excluyendo peritoneo pelviano y anexos) o ganglios inguinales.

**El compromiso epitelial del endocérvix debe ser considerado como E I*

La laparotomía de estadificación debe cumplir con los siguientes requisitos: 1) incisión mediana infraumbilical; 2) lavado peritoneal con muestra para citología (como mínimo 3 muestras); 3) cuidadoso y completo examen de la cavidad abdominopelviana y retoperitoneo (visual y palpatorio), con biopsia de cualquier hallazgo sospechoso); 4) anexohisterectomía total extrafascial (Tipo I de Piver). En pacientes con extensión tumoral al cuello uterino, solamente se indica la histerectomía radical si se requiere la extirpación parametrial para lograr márgenes oncológicos.

Si durante la laparotomía de estadificación se comprobara la presencia de enfermedad extrauterina intraperitoneal, deberá realizarse el máximo esfuerzo quirúrgico para obtener una cito-reducción completa (R0).

Una vez extirpado el útero, éste debe ser abierto en quirófano e inspeccionado por el equipo quirúrgico en busca de extensión macroscópica a cuello uterino y/o invasión miometrial. Un metaanálisis que incluyó 16 publicaciones reportó que la sensibilidad y especificidad de la evaluación macroscópica intra-operatoria de la profundidad de invasión miometrial fue del 75% y 92% respectivamente. En consecuencia, en un equipo con experiencia no es necesario el examen por congelación por patólogo en la mayoría de los casos, pero si no se cuenta con la suficiente experiencia, es recomendable la asistencia del mismo.

✓ **Manejo de los ganglios pelvianos y para-aórticos**

El riesgo de diseminación ganglionar varía considerablemente según la profundidad de invasión miometrial y el grado histológico. En tumores bien diferenciados y superficiales (profundidad de invasión <50%), el riesgo de metástasis ganglionares es del 3-5%, pero en tumores poco diferenciados y que infiltran más del 50% del miometrio, puede ser de hasta el 20%. La profundidad de invasión miometrial mayor al 50%, la extensión cervical, la presencia de enfermedad extrauterina macroscópica o tipos histológicos no endometrioides como el carcinoma de células claras o el seroso papilar y los tumores poco diferenciados (Grado 3), son indicaciones de linfadenectomía pelviana y para-aórtica sistemática.

Si bien la estadificación FIGO (*cuadro 3*) exige el conocimiento del estado de los ganglios por su valor pronóstico, no existe evidencia concluyente que demuestre un rol terapéutico de la linfadenectomía de rutina. Por otro lado, este procedimiento no está exento de morbilidad (3-38%) y su realización requiere de experiencia y habilidades quirúrgicas que no poseen la mayoría de los ginecólogos generales. Estos hechos, sumados al buen pronóstico que, en términos generales, tienen las pacientes con carcinomas endometrioides limitados al útero, son los principales argumentos en contra

de la linfadenectomía sistemática. Es por eso que algunos centros sólo recomiendan el muestreo ganglionar (sampling), mientras que otros se limitan a la palpación retroperitoneal y la extirpación únicamente de las adenomegalias. Sin embargo, estas conductas pueden llevar a una sub-estadificación y al consiguiente sub-tratamiento de estas pacientes. Un estudio prospectivo reportó que en las pacientes con metástasis en ganglios para-aórticos, el 77% de los ganglios comprometidos estaban por arriba de la arteria mesentérica inferior; sin embargo, éstas representaron tan solo un 11% del total de pacientes con linfadenectomía. Dado que la disección ganglionar entre la arteria mesentérica inferior y las venas renales es técnicamente más dificultosa y que es la principal causa de morbilidad de la linfadenectomía para-aórtica, y debido al riesgo relativamente bajo de metástasis por arriba de la arteria mesentérica inferior (11%), recomendamos una linfadenectomía sistemática pelviana y para-aórtica como mínimo hasta el nivel de la arteria mesentérica inferior. En pacientes obesas mórbidas (body mass index > 40), mayores de 80 años o con elevado riesgo quirúrgico, no se recomienda la linfadenectomía sistemática debido a las dificultades técnicas y/o a la morbilidad en estos casos. En este tipo de pacientes optamos por la palpación y la extirpación de las adenomegalias palpables.

Una alternativa aún en etapa experimental es la biopsia del ganglio centinela. Un metaanálisis reportó una sensibilidad del 93% para la detección de metástasis ganglionares. El sitio de inyección del colorante y/o radiotrazador es controversial, pero aparentemente la inyección en el cuello uterino (submucosa y en el miocervix hasta 1 cm. de profundidad) se asocia a una tasa de detección significativamente más alta comparada a otros sitios de inyección. Se ha descrito el uso del colorante azul patente (pattent blue), coloide radioactivo (albumina marcada con Tc99) y verde de indocianina, siendo las dos últimas técnicas con las que mejores resultados se han reportado.

Hasta que no haya mejores evidencias de la utilidad de la biopsia del ganglio centinela (valor predictivo negativo cercano al 100%) en el carcinoma de endometrio, no se recomienda realizarla fuera de protocolos de investigación.

✓ ***Rol de la cirugía mini-invasiva (laparoscópica/robótica)***

De todos los cánceres ginecológicos, el de endometrio es el mejor candidato para el abordaje laparoscópico/robótico. En efecto, alrededor de un 60% de la morbilidad de la cirugía de estadificación se debe a la laparotomía y sus complicaciones (absceso de pared, seromas, evisceración y eventración), que pueden ser evitadas con el abordaje mini-invasivo. Por otro lado, un equipo entrenado en cirugía laparoscópica de avanzada puede realizar una adecuada estadificación y un adecuado tratamiento quirúrgico por esta vía. Un metaanálisis de cuatro estudios randomizados que compararon estadificación laparoscópica vs. laparotómica, demostró un mayor tiempo operatorio, pero una menor morbilidad, menor estadía hospitalaria, menor pérdida de sangre y más rápida reinserción laboral en el grupo laparoscópico. Por otro lado, el número de ganglios extirpados fue similar en ambos grupos y no se hallaron diferencias significativas en la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida cáncer específica. Es de destacar que 3 de los 4 trabajos incluyeron solamente a pacientes con estadio I. Otro estudio randomizado del GOG, que incluyó a más de 2600 pacientes randomizadas a estadificación laparotómica o laparoscópica, reportó una tasa de conversión a laparotomía del 25% de las pacientes randomizadas a estadificación laparoscópica, igual tasa de complicaciones, menor estadía

hospitalaria y mayor tiempo operatorio en el grupo laparoscópico. Una limitación importante de la estadificación laparoscópica es la experiencia del equipo quirúrgico, ya que la linfadenectomía para-aórtica laparoscópica requiere de un entrenamiento y técnicas especiales. En consecuencia, nuestra experiencia y la internacional demuestran que el abordaje laparoscópico del carcinoma de endometrio es posible y seguro y debe ser considerada la vía de abordaje de elección en pacientes con tumores bien o semidiferenciados limitados al útero, en los que la RMN muestra una profundidad de invasión < 50% y sin extensión cervical. En los casos en los que el riesgo de diseminación intraperitoneal es elevado (tumores no endometrioides, G3, invasión > 50%), no recomendamos el abordaje mini-invasivo.

✓ **Situaciones especiales**

I- Tipos histológicos de alto riesgo

Representan un 10- 20% de todos los carcinomas de endometrio e incluyen los siguientes tipos histológicos: adenocarcinomas indiferenciados, de células claras, seroso papilar y carcinosarcoma. En estos tumores no se ha logrado identificar con precisión un precursor histológico ni factores de riesgo epidemiológico, excepto algunos reportes que asocian la mutación del BRCA1 con el carcinoma seroso papilar. Los carcinomas no endometrioides tienen una mayor tendencia a diagnosticarse en estadios más avanzados (50-70% estadios III y IV) que los endometrioides, y su comportamiento biológico es más agresivo, con una mayor propensión a presentar invasión linfovascular y diseminación linfática, intraperitoneal y extra-abdominal que los endometrioides, por lo que se los considera como de alto riesgo. Por ejemplo, el 50-70% de los carcinomas serosos papilares están diseminados fuera del útero al momento del diagnóstico; la tasa de metástasis ganglionares varía entre el 35 y el 50% y la de diseminación peritoneal entre el 35 y el 45%. Incluso las pacientes cuyo tumor presenta un componente seroso papilar de sólo el 10% tienen un alto riesgo de diseminación extrauterina. La sobrevida específica a 5 años para el carcinoma seroso papilar y el de células claras es del 55% y 68% respectivamente. Aún en pacientes con carcinoma seroso papilar o de células claras adecuadamente estadificadas, con ganglios negativos y estadio I, la sobrevida a 5 años oscila entre el 60 y el 70%, contra más del 90% en los endometrioides.

El carcinosarcoma (anteriormente llamado tumor mulleriano mixto maligno) es un carcinoma metaplásico compuesto por elementos epiteliales y sarcomatosos que se originan en un único clon maligno. Antiguamente clasificado dentro de los sarcomas uterinos, en la actualidad se lo considera una variante de alto riesgo del carcinoma de endometrio ya que presenta características epidemiológicas, histogenéticas, factores de riesgo y un comportamiento clínico más propios de éste que de los sarcomas.

Se trata de tumores raros, que representan menos del 5% de todos los tumores malignos uterinos, con una incidencia de 1- 4/100.000 mujeres. La edad mediana de aparición es de 65 años y es 2 veces más frecuente en la población negra. Los carcinosarcomas reconocen los mismos factores de riesgo que los carcinomas de endometrio y con sintomatología similar. Sin embargo, por ser una variante más agresiva, hasta el 10% se presentan con metástasis y hasta un 60% con enfermedad extrauterina al momento del diagnóstico. Desde el punto de vista histopatológico, el componente sarcomatoso puede ser homólogo, si representa tejidos naturales del útero (sarcoma endometrial, leiomiomasarcoma o indiferenciado) o heterólogo, si

representa tejidos no naturales del útero (rabdomiosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, liposarcoma, etc.). La evaluación preoperatoria es similar a la del carcinoma de endometrio, pero es imperativa la realización de una TAC de tórax dada la frecuencia de metástasis al momento del diagnóstico. El carcinosarcoma se estadia quirúrgicamente siguiendo los mismos lineamientos y la misma clasificación que los carcinomas de endometrio (FIGO 2009), y su tratamiento quirúrgico es el mismo que para los carcinomas de endometrio de alto riesgo, el cual se expone a continuación.

El objetivo del tratamiento quirúrgico de los tipos histológicos de alto riesgo consiste en lograr una citoreducción completa (R0), ya que la cantidad de enfermedad residual postoperatoria es el mayor predictor de supervivencia. Por lo tanto, se recomienda realizar una anexohisterectomía total con linfadenectomía pelviana y para-aórtica y omentectomía sistemáticas, biopsia de todo hallazgo sospechoso y se debe reseca toda masa tumoral extrauterina (citorreducción). Esto podría incluir la resección intestinal y la esplenectomía, si fuera necesario, para obtener una citoreducción completa. Por este motivo no recomendamos el abordaje laparoscópico en tumores de Tipo II ni en carcinosarcomas.

II- Pacientes inoperables

Dado que el carcinoma de endometrio se presenta usualmente en pacientes mayores y con co-morbilidades (obesidad mórbida, enfermedad cardiovascular, diabetes), no es infrecuente que surjan contraindicaciones para el tratamiento quirúrgico. En estos casos, la paciente debe ser estadiada acorde a las normas de la estadiación clínica de la FIGO del año 1971: biopsia fraccionada (legrado o histeroscopia), histerometría, examen bajo anestesia, cistoscopia, rectosigmoideoscopia, RMN de abdomen y pelvis con gadolinio y TAC de tórax. Si la paciente es estadiada en estadios I y II (FIGO 1971), el tratamiento elegido es la radioterapia (externa en pelvis más braquiterapia vaginal). En casos seleccionados debe considerarse el tratamiento sistémico, particularmente en los tipos histológicos de mal pronóstico.

III- Pacientes con deseo de fertilidad

Con el advenimiento de las técnicas de fertilización asistida, un número cada vez mayor de mujeres jóvenes e infértiles son sometidas a biopsias de endometrio como parte de su evaluación pretratamiento. Esto ha traído como consecuencia un incremento en el diagnóstico de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas y con deseo de paridad, lo que ha llevado al desarrollo de tratamientos conservadores no quirúrgicos para casos muy seleccionados de pacientes con esta neoplasia. Las condiciones que debe reunir una paciente con diagnóstico de cáncer de endometrio para ser considerada candidata a un manejo conservador son: 1) posibilidad de recibir una técnica de fertilización asistida en el corto plazo; 2) tipo histológico endometroide G1; 3) RMN que descarte infiltración miometrial y/o extensión a cuello uterino; 4) ausencia de contraindicaciones para recibir progestágenos. Se debe advertir a la paciente que existe un riesgo del 15-30% de que la enfermedad sea más agresiva que lo que la biopsia y los estudios de imágenes sugieren, y que existe el riesgo de que la enfermedad progrese a pesar del tratamiento médico. Un metaanálisis de 45 estudios que incluyeron un total de 391 pacientes tratadas en forma conservadora reportó una

tasa de remisión completa del 78% con una media de tiempo de respuesta de 6 meses, una tasa de embarazo del 36% y una tasa de recurrencia del 25%.

Si bien existen diversas modalidades de tratamiento conservador (dispositivos intrauterinos, agonistas GnRH), preferimos el uso de acetato de megestrol en dosis de 160 mg/día durante un mínimo de 3 y un máximo de 6 meses. La respuesta se monitorea mensualmente con ecografía transvaginal o RMN y biopsia a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento. Al finalizar el mismo se debe confirmar la remisión completa mediante biopsia, la que debe repetirse cada 3-6 meses durante el tiempo que dure el seguimiento. Una vez completado el deseo de paridad, le recomendamos a la paciente una histerectomía total, aún en aquellos casos en los que hubo una remisión completa.

- **Tratamiento adyuvante**

1. Enfermedad limitada al útero (E I y II)

Luego de la cirugía de estadificación correctamente realizada, los datos patológicos permitirán determinar los factores de riesgo y así seleccionar la terapia adyuvante para la enfermedad confinada al útero.

- **Radioterapia adyuvante**

El uso de radioterapia (RT) postoperatorio es controvertido; la mayor evidencia científica disponible proviene de estudios retrospectivos. Se dispone de solo 3 estudios controlados: Aalders y cols, Keys y cols y Creutzberg y cols. Estas experiencias son coincidentes en remarcar que la RT (pelviana o vaginal) reduce significativamente la recurrencia local pero no afecta la sobrevida. Keys y cols (GOG 99) reportan, además, un subgrupo de pacientes denominado "riesgo intermedio/alto", compuesto por pacientes de 70 años con tumores poco diferenciados, infiltración linfovascular e infiltración de 1/3 externo del miometrio, en el que se demostró un beneficio en sobrevida con el uso de RT pelvina postoperatoria.

En un intento de optimizar y estandarizar el tratamiento adyuvante, las pacientes se han clasificado en grupos de riesgo:

- **Bajo riesgo:** Tumores limitados al endometrio o con infiltración de miometrio de hasta 50% (E Ia) G1 o G2 tienen un excelente pronóstico con tratamiento quirúrgico exclusivo, con menos de 1% de riesgo de compromiso ganglionar y una sobrevida de 100% a 5 años, por lo que no se recomienda tratamiento adyuvante.
- **Riesgo intermedio:** Pacientes con tumores que infiltran el miometrio más de un 50% (E Ib) G1 o G2 y los que se extienden al cuello uterino (E II) tienen un mayor riesgo de recurrencia local y la RT permite obtener un mayor control local. En este grupo la RT vaginal demostró similar eficacia a la RT pelviana, reduciendo la recurrencia vaginal de un 10-15% al 1-2%, pero con menor morbilidad, siendo entonces la modalidad de elección usada en el Instituto Roffo. La presencia aislada de G3 o invasión vásculo-linfática sin otro factor de riesgo asociado mantiene la indicación de braquiterapia vaginal exclusiva. La presencia de 2 o más factores de riesgo requiere la combinación de RT pelviana y vaginal. El E II sin factores de riesgo asociados se trata con braquiterapia vaginal postoperatoria exclusivamente, mientras que cuando se asocia a uno o más factores de riesgo (G3, infiltración

miometrial profunda, invasión linfovascular, edad > 60 años) se agrega RT pelviana.

- **Alto riesgo:** Los E I y II con 2 o más factores de riesgo (edad > 60 años, invasión miometrial > 50%, G3, invasión linfo-vascular) se consideran de **alto riesgo** y deben recibir RT adyuvante pelviana y vaginal.

2. Enfermedad extrauterina(E III y IV)

La presencia de enfermedad extrauterina (E III y IV) se considera de **alto riesgo** y en todos los casos se indica tratamiento adyuvante, ya sea RT, quimioterapia o una combinación de las dos.

- **Radioterapia**

El compromiso aneural exclusivo (E IIIA) representa menos del 20 % y, si bien la información sobre adyuvancia en estos casos es muy limitada, se considera razonable adicionar RT pelviana y vaginal. El compromiso vaginal y/o parametrial (E IIIB) debe ser tratado con braquiterapia vaginal preoperatoria con la finalidad de esterilizar el componente vaginal y/o parametrial, luego cirugía y finalmente RT pelviana postoperatoria. Las pacientes con metástasis ganglionares (E IIIC) se tratan con RT pelviana y vaginal con una sobrevida a 5 años del 60-70%. Las pacientes con metástasis ganglionares para-aórticas constituyen el grupo de mayor riesgo y deben recibir RT vaginal y pelviana con extensión a región para-aórtica, logrando una sobrevida a 5 años del 40%. El E IVA (vejiga o recto) debe ser tratado exclusivamente con RT pelviana ya que el uso de braquiterapia vaginal puede ocasionar fístulas. La diseminación intraperitoneal es una eventualidad poco frecuente y la información que se dispone sobre su enfoque terapéutico es escasa. En nuestro Instituto, estos pacientes se tratan primero con cirugía de citorreducción y luego con RT pelviana y vaginal. La quimiorradiación concurrente en estos casos es una opción que se encuentra en etapa de investigación clínica, pero podría transformarse en estándar a corto plazo.

- **Quimioterapia**

E III (A, B y C)

Es un grupo heterogéneo en términos pronósticos, con tasas de sobrevida del 30 al 70%. Los resultados del GOG 122 demostraron que la quimioterapia (QT) sola mejoraba la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad en comparación a la RT abdominal total en pacientes con E III y IV. Sin embargo, el patrón de recaída en pelvis era mayor para aquellas pacientes que realizaban QT. Un análisis retrospectivo realizado por el MD. Anderson Cancer Center reportó 69% de recaídas pelvianas y para-aórticas en E IIIC en las pacientes que realizaron QT sola, y 22% en las tratadas con RT externa sola. El RTOG 9708 (estudio fase II de adyuvancia post operatoria con QT y RT en pacientes de alto riesgo) reportó una tasa de recurrencia pelviana del 2% usando QT + RT externa + braquiterapia en la modalidad de concurrencia.

Finalmente, en el 2017 se dieron a conocer los resultados del PORTEC 3, estudio fase 3 de adyuvancia con QT/RT versus RT sola en pacientes de alto riesgo. Incluye pacientes con EIB con G3 y/o invasión vasculo linfática positiva, EII, EIII e histologías no endometrioides como seroso o células claras. Recibieron quimioterapia basada en cisplatino 50 mg/ m² durante la radioterapia (semana 1 y 4) seguido por 4 ciclos de carboplatino AUC x5 y paclitaxel 175 mg/ m² o radioterapia sola con dosis de 48.6 Gy.

Los resultados finales demuestran que para los pacientes de alto riesgo la combinación de QT/RT comparado a la RT sola no mejora significativamente la sobrevida global (81,8% vs 76,7% HR 0.76 p0, 11) sin embargo el tratamiento combinado mejoro la sobrevida libre de recaída (PFS) a 5 años (75,5% vs 68,6 % HR 0.71 p0, 022). En el análisis de subgrupo se observa que el estadio III, de mayor riesgo de recurrencia, presenta un 11% de mejoría absoluta en el PFS, siendo clínicamente relevante.

En el 2017 se presentaron los resultados del GOG 258, fase III de 813 pacientes con EIII y EIVA de cáncer de endometrio con cirugía de debulking optima y enfermedad residual menor a 2 cm, que realizaron tratamiento con cisplatino más RT seguido de carboplatino paclitaxel por 4 ciclos versus carboplatino paclitaxel por 6 ciclos.

Los resultados del estudio encuentran que la modalidad combinada no mejora la sobrevida libre de recaída comparado a la quimioterapia sola, si bien reduce la recaída vaginal, pelviana y para aortica. Este trial demuestra el fuerte efecto de la radioterapia en la recurrencia local y regional.

Por lo expuesto si bien el tratamiento de QT/RT combinado no es un estándar de cuidado para el cáncer de endometrio de alto riesgo, se podría considerar como una opción en el EIII teniendo en cuenta el beneficio manifiesto y la toxicidad.

Lo hasta aquí expuesto se resume en el **cuadro 4**.

Las histologías células claras y seroso papilar (representadas en un 25% dentro de la población estudiada en el estudio PORTEC 3) son entidades más agresivas con baja sobrevida a 5 años y alta tasa de enfermedad extrauterina. Excepto en los E IA limitados a un pólipo y sin lesión residual en la pieza de histerectomía, donde se podría plantear la observación como estrategia de tratamiento, en los demás estadios la adyuvancia incluye quimioterapia basada en platino y taxanos, y radioterapia.

En el carcinosarcoma, el esquema de adyuvancia basado en ifosfamida y paclitaxel es el régimen establecido a partir de un estudio fase III que demostró aumento de sobrevida global comparativamente a cisplatino ifosfamida, régimen previamente usado. Los resultados del protocolo GOG 150 demostraron que la QT con ifosfamida y paclitaxel es superior a la irradiación abdominal total en términos de sobrevida

En la actualidad el esquema de carboplatino paclitaxel es un régimen útil y menos toxico que demostró actividad antitumoral en carcinosarcoma en estudios fase II y fase III (PORTEC3).

Cuadro 4. Grupos de riesgo en Cáncer de Endometrio y su enfoque terapéutico en el IOAHR

	CARACTERÍSTICAS	TRATAMIENTO	TRATAMIENTO ADYUVANTE	
<i>RIESGO BAJO</i>	E IA G1 - 2	AHT	NO	
<i>RIESGO INTERMEDIO E INTERMEDIO/ALTO</i>	E IA G3 E IB G1 - 2 E IB G3 y/o invasión de espacio vascular y/o edad > 70	AHT AHT AHT	BRAQUITERAPIA BRAQUITERAPIA BRAQUITERAPIA + RT PELVIANA	

	E II (s/fact. riesgo) E II (c/fact. riesgo)	PIVER III* o AHT simple	BRAQUITERAPIA +RT PELVIANA
<i>RIESGO ALTO</i>	E III a	AHT	BRAQUITERAPIA + RT PELVIANA
	E III b	AHT	<u>QT/RT</u>
	E III c	AHT	BRAQUITERAPIA preop + RT PELV. <u>QT/RT</u>
	E IV a		QT + RT (pelvis y vagina**))
<i>RIESGO ALTO</i>	E IV b (peritoneal)	CITORREDUCCIÓN	QT + RT (pelvis y vagina)
	E IV b (distancia)		<u>SISTEMICO</u> (QT/ <u>Hormonal</u>)

* La anexohisterectomía radical tipo Piver III solo está indicada cuando el compromiso cervical no permite márgenes oncológicos con la anexohisterectomía tipo Piver I.

** En caso de compromiso vesical o rectal (E IVA) no se realiza RT vaginal.

Recurrencia

Eventualmente entre un 5-35% de las pacientes tratadas por un carcinoma de endometrio experimentarán una recurrencia, y aproximadamente el 70% de ellas lo hará dentro de los 3 años post-tratamiento. Los principales sitios de recurrencia son la cúpula vaginal, la pelvis, la cavidad abdominal y el pulmón. Alrededor de un 70% de las recurrencias son sintomáticas al momento del diagnóstico, pero es importante destacar que no existe diferencia en la sobrevida en pacientes con recurrencias sintomáticas vs aquellas con recurrencias asintomáticas.

El tratamiento de la recurrencia dependerá fundamentalmente de tres factores: 1) localización de la recurrencia: vaginal, pelviana, abdominal o sistémica; 2) si la paciente recibió o no radioterapia previa, y 3) el performance status.

a) Recurrencia vaginal aislada

a.1. Sin radioterapia previa. Las pacientes con recurrencia vaginal aislada que no recibieron radioterapia adyuvante postoperatoria deben ser tratadas con radioterapia externa en pelvis y braquiterapia vaginal. Con ello se obtienen tasas de respuesta completa elevadas (87%) y cifras de sobrevida a 5 años del 53 al 75%. El GOG 238 evalúa el agregado de cisplatino 40 mg/m² semanal asociado a RT en cáncer de endometrio recurrente.

a.2. Con radioterapia previa. La recurrencia vaginal aislada es infrecuente (2%) en pacientes que han recibido radioterapia adyuvante postoperatoria. En estos casos, el tratamiento más adecuado es la cirugía. Sin embargo, las pacientes candidatas a tratamiento quirúrgico deben ser cuidadosamente seleccionadas. El tratamiento quirúrgico consiste en la resección del tumor con márgenes oncológicos. Esto a veces puede lograrse con una colpectomía en casos de recidivas de hasta 2 cm que comprometen el tercio superior de la vagina, pero en tumores de mayor tamaño o que comprometen los dos tercios distales de la vagina es mandatorio realizar una exenteración pelviana anterior, posterior o completa. Es muy importante destacar que este tipo de cirugía es de excepción y solo debe indicarse si la paciente tiene un performance status que le permita tolerar el procedimiento, si se ha descartado la presencia de enfermedad pelviana o a distancia, si el equipo quirúrgico considera que es técnicamente posible la extirpación total del tumor con márgenes oncológicos y si la paciente acepta los elevados riesgos de morbilidad operatoria y las secuelas funcionales de este tipo de procedimientos. Nunca será redundante recalcar que la exenteración pelviana **NO** es un procedimiento paliativo, sino que solamente debe ser empleado con intención curativa. Las tasas de supervivencia a 5 años reportadas en la literatura para los procedimientos exenterativos son del 14-50%.

b) Recurrencia limitada a la pelvis

b.1. Sin radioterapia previa. Las pacientes con recurrencia limitada a la pelvis (con o sin compromiso vaginal) y que no recibieron radioterapia adyuvante postoperatoria serán tratadas con radioterapia externa en pelvis y braquiterapia vaginal.

b.2. Con radioterapia previa. Las pacientes con recidiva pelviana exclusiva que ya hayan recibido radioterapia adyuvante para el tratamiento de su tumor primario pueden ser candidatas a cirugía con los mismos lineamientos y condiciones expuestos en el apartado de recurrencia vaginal aislada con radioterapia previa. Estas pacientes deben recibir tratamiento sistémico luego de la cirugía. Hay que destacar que este grupo de pacientes es de muy mal pronóstico, con supervivencias a 5 años no mayores al 20%.

c) Recurrencia abdominal

La recurrencia abdominal aislada es un evento poco frecuente (2% en nuestra experiencia) en el cáncer de endometrio, siendo más común su asociación con metástasis ganglionares o hematógenas. La recurrencia abdominal puede ser solo peritoneal o comprometer el hígado y/o el bazo. En caso de compromiso peritoneal exclusivo, la opción de elección es la cirugía de citorreducción seguida de tratamiento sistémico. En los casos de metástasis esplénica está indicada la esplenectomía. Las metástasis hepáticas deben ser evaluadas en conjunto con los especialistas en cirugía hepática para evaluar su resecabilidad y, en ese caso, formar un equipo quirúrgico multidisciplinario. En todos los casos, la cirugía debe ser seguida de tratamiento sistémico.

e) Recurrencia sistémica

e.1) Tratamiento Hormonal

La terapia hormonal fue evaluada en adenocarcinoma endometrioide, no así en otras histologías como serosas o células claras. Los principales predictores de respuesta a

esta terapia son: histología bien diferenciada, expresión de receptores hormonales, intervalo libre de enfermedad prolongado y ubicación extrapelviana, particularmente pulmonar.

El tratamiento hormonal estará indicado para enfermedad metastásica de bajo grado, pacientes asintomáticos y con expresión de receptores hormonales. La terapéutica puede incluir agentes progestágenos (acetato de medroxiprogesterona 200 mg/día), tamoxifeno o inhibidores de aromataza (anastrozol, letrozol). Globalmente la tasa de respuesta oscila entre 9 y 55%. No hay suficiente información que determine ventajas en sobrevida global a la terapia hormonal en pacientes con enfermedad avanzada o recurrente. Por lo tanto, la decisión del tipo de tratamiento hormonal debería ser individualizada con el intento de paliar la enfermedad.

e.2) Tratamiento Citostático

En pacientes con enfermedad sintomática, histología de alto grado, gran carga tumoral o en aquellas que han progresado luego de un tratamiento hormonal, el tratamiento de elección es la QT. El GOG 177 evaluó cisplatino + doxorubicina vs cisplatino + doxorubicina + paclitaxel. La ventaja en sobrevida global fue superior en la rama del triplete en comparación con el doblete (15 vs 12 m), pero a expensas de mayor toxicidad neurológica. El GOG 209 comparó carboplatino + paclitaxel vs. cisplatino + doxorubicina + paclitaxel con el agregado de factores estimulantes de colonias, con similares resultados al estudio anterior en tasa de respuesta, sobrevida y toxicidad. Por tanto, se puede concluir que carboplatino + paclitaxel es el régimen recomendado, con menor toxicidad y tasas de respuesta 40-60% y sobrevida de 13 a 29 meses.

La QT con agentes únicos se indica en aquellas pacientes que han progresado o tienen contraindicación para un esquema combinado de quimioterapia, con tasas de respuesta del 20-30%. Los agentes citostáticos que se pueden utilizar son paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, doxorubicina liposomal, topotecan y docetaxel. La tasa de respuesta es de 21 – 36% en primera línea y 4 – 27% en segunda línea.

En pacientes con deficiencia en MMR (mismatch repair) se observó sensibilidad a tratamientos con anti- PDL1. El KEYNOTE 028 es un estudio fase Ib en pacientes con PDL1 positivo que evaluó seguridad y eficacia en tumores sólidos avanzados. En los pacientes con cáncer de endometrio avanzado se demostró una tasa de respuesta global del 13% con una duración media de respuesta de 6 meses y una tasa de sobrevida libre de progresión a 6 meses de 40.4%(5). FDA aprobó Pembrolizumab en pacientes metastasicos con deficiencia de MMR o inestabilidad micro satélite alta, que progresaron a tratamientos previos y no hay terapia alternativa.

Por lo tanto, será necesario testear la proteína de MMR o la inestabilidad micro satélite en la recurrencia de cáncer de endometrio.

e.3) Seguimiento post-tratamiento

Una vez completado el tratamiento, las pacientes son seguidas cada tres meses hasta los dos años, luego cada seis meses hasta los cinco años y a partir de allí, anualmente. El seguimiento consiste en la realización de un examen ginecológico con especuloscopia y examen bimanual vaginal y rectal y palpación de las áreas ganglionares inguinales y supraclaviculares. Si bien el sitio de recurrencia más frecuente es la cúpula vaginal, no está demostrado que la citología exfoliativa vaginal sea de utilidad en la pesquisa o el diagnóstico de recurrencia, por lo que no la empleamos de rutina en el seguimiento de pacientes tratadas por carcinoma de

endometrio. Sólo se solicitan estudios por imágenes cuando la sintomatología lo justifica, ya que no hay evidencia que demuestre que el diagnóstico de recurrencia asintomática mejore el pronóstico. Por igual motivo, el dosaje de CA125 tampoco se emplea rutinariamente en el seguimiento. Las pacientes a las que se ha diagnosticado un cáncer de endometrio asociado al síndrome de Lynch deberán recibir asesoramiento genético.

BIBLIOGRAFÍA

- Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, y cols. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1851.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009; 105: 103.
- Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 3: CD003916.
- Sorbe B, Nordstrom B, Maenpaa J. y cols. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 873.
- Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B y cols. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 718.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL y cols. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvis radiation therapy in intermediate risk endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 744.
- ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, y cols. Efficacy of systematic pelvis lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 2009; 373: 125.
- Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, y cols. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165.
- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F y cols. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1707.
- Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, y cols. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol. Oncol.* 2011; 123: 522.
- Arend R, Doneza JA, Wright JD. Uterine carcinosarcoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2011; 23:531.
- Cantrell LA, Havrilesky L, Moore DT, y cols. A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127:22.
- Sharon M. Lu, Christine Chang-Halpenny, Julie Hwang-Graziano. Sequential versus “sandwich” sequencing of adjuvant chemoradiation for the treatment of stage III uterine endometrioid adenocarcinoma 2015 Elsevier *Gynecol Oncol*(2015)

- Melissa Rasar Young, MD, PhD, Susan A. Higgins, MD, Elena Ratner, MD, James B. Yu, MD. Adjuvant Carboplatin, Paclitaxel, and Vaginal Cuff Brachytherapy for Stage III Endometrial Cancer Analysis of Outcomes and Patterns of Recurrence Based on Pathologic Characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25: 431Y439
- Gini F. Fleming, Virginia L. Brunetto, David Cella, Katherine Y. Look, Gary C. Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecol Oncol Group Study *J Clin Oncol* 2004 22:2159-2166.
- Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Oct;103(1):155-9.
- Tate Thigpen, Mark F. Brady, Ronald D. Alvarez. Oral Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Dose-Response Study by the Gynecologic Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, Vol 17pp 1736-1744.
- Tate Thigpen, Mark F. Brady, Howard D. Homesley, John T. Soper. Tamoxifen in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2001, 19:364-367.
- D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116:131.
- Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve EE, y cols. The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma. *Gynecol. Oncol.* 2014; 132:360.
- Hensley ML, Ishill N, Soslow R, y cols. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 563.
- Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, y cols. Phase III randomized study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur. J. Cancer* 2008; 44:808.
- Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, y cols. Adjuvant therapy for high -grade, uterus limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 2013; 119:1555.
- Xue WC, Cheung AN. Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:719.
- Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, y cols. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1188.
- Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial Stephanie M de Boer, Melanie E Powell, Linda Mileshekin, Dionyssios Katsaros y cols. *Lancet Oncol* 2018; 19: 295–309.
- Randomized phase III trial of cisplatin and tumor volume directed irradiation followed by carboplatin and paclitaxel vs. carboplatin and paclitaxel for optimally

debulked, advanced endometrial carcinoma. [Daniela Matei](#), [Virginia L. Filiaci](#), [Marcus Randall](#), [Margaret Steinhoff](#), [Paul DiSilvestro](#), [Katherine M. Moxley](#), JCO.2017.35.15_suppl.5505 *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 2017) 5505-5505.

- Lorusso D, Martinelli F, Mancini M y cols. Carboplatin-Paclitaxel versus Cisplatin-Ifosfamide in the treatment of uterine carcinosarcoma: a retrospective cohort study. [Int J Gynecol Cancer](#). 2014 Sep;24(7):1256-61.
