

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Dra. Marcela Ostojich**, Dra Natalia Zeff***, Dra Laura Lay***, Dr Ariel Sanchez***, Dra Angeles Nico***, Dra Selva Cuellar Murillo***, Dra. Diana De Dios⁰⁰ Dr. Sergio Gianni*

Dra Andrea Aguilar^{∞∞}, Dra Mariana Savignano^{∞∞}, Dra Carolina Almada^{∞∞}, Dr Gustavo Roganovich^{∞∞}, Dra Vanesa López^{∞∞}, Dra Naima Kasis^{∞∞}, Dra Evelina Rovera^{∞∞}, Dra Adela Randis^{∞∞} Dra Valeria Cáceres[∞]

Dra. Anabella Llanos xx, Dra. Gabriela Cinat x

Dr. Ezequiel Lupo #

Dra. Guadalupe Sánchez (∅∅) Dr. Pablo Menéndez (∅)

Dra. Maria Inés Bianconi⁰

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

**Jefa de División Clínico-quirúrgica, Jefa (int) Departamento Ginecología. Área Quirúrgica

***Médico Departamento Ginecología. Área Quirúrgica

⁰⁰ 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

××Médica Departamento de Oncología Médica Unidad Sarcomas y Melanomas

Departamento de Patología. Área Diagnóstico

(e)Departamento de Terapia Radiante. Dirección Área Terapia Radiante y Diagnóstico por Imágenes.

(ee) Médica Departamento de Terapia Radiante.

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

CÁNCER DE CUELLO UTERINO. 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% ocurren en países subdesarrollados. En la Argentina ocurren 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 a los programas actuales de prevención del sector de la población más expuesto

Abundante literatura implica al HPV en la génesis del carcinoma del tracto genital inferior. El advenimiento de la biología molecular 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 del virus del HPV, 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 en el origen del CCU.

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: 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 Cervicouterino, 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 subtipos de alto riesgo oncogénico en las células del cuello uterino. La sensibilidad de la prueba para detectar Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN II/ III) o CCU es superior al 90%. El rango de edad 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%. El pico de prevalencia se halla en menores de 30 años siendo en la mayoría de los casos, infecciones transitorias de regresión espontánea y 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. El Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC), tiene como objetivo principal reducir la incidencia y mortalidad por esta enfermedad.

El PNPCC 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 mediante

captura híbrida (CH2) como método de tamizaje primario para todas las jurisdicciones de Argentina (Resolución N°2381/2015).

Existen otras pruebas de detección de HPV como las técnicas de PCR y Detección de ARNm E6/E7. Las PCR consisten en amplificación de ADN lo que contribuye a la alta sensibilidad con un nivel de detección de hasta una copia viral, pero con la desventaja de ser muy sensibles a la contaminación. Las pruebas deben estar validadas clínica y analíticamente. Detección de ARNm E6/E7 se basa en que el proceso carcinogénico es regulado por las oncoproteínas E6 y E7 del VPH y, por lo tanto, el aumento de la expresión de estos genes es un marcador de riesgo para CCU. Se ha postulado que la detección de la expresión de oncogenes E6/E7 podría ser más específica y predecir mejor el riesgo de cáncer que la prueba ADN-VPH.

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 tres vacunas, pero por el momento, sólo dos están disponibles en Argentina (cuadri y bivalentes):

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

*Bivalente: contra los virus 16 y 18.

*Nanovalente: contra los virus 6,11,16,18,31,33,45,52,58

En Latinoamérica el 70% de los cánceres de cuello uterino 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 tumores de cuello uterino, 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.

La disminución de la incidencia y mortalidad por esta enfermedad depende no sólo de los programas de prevención primaria y secundaria sino también del correcto diagnóstico y tratamiento de las lesiones detectadas.

LESIONES ESCAMOSAS Y GLANDULARES INTRAEPITELIALES DEL CUELLO UTERINO

1. 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 HPV. Se dividen en dos grandes grupos: lesiones de bajo grado y lesiones de alto grado,

1.a. 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 hipercromáticos. 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 que 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, hipercromáticos, 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.

1.b. 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.

Criterios 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 hipercromáticos 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.

Criterios histológicos

Las neoplasias intraepiteliales de alto grado se hallan compuestas por proliferación de células escamosas o metaplásicas con anormalidades nucleares que incluyen incremento en el tamaño nuclear, irregularidad de la membrana nuclear con cromatina granular y aumento de la relación núcleocitoplasmática. 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.

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

1.c. 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; éste 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.

2. Tratamiento de las lesiones intraepiteliales de cuello uterino

2.1. Lesiones escamosas

2.1.a. 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 arias 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.

2.1.b. 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 un cáncer 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 (reconización 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 reconización 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 posibilidad de 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.

2.1.c. 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 *status* 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.

CANCER DE CUELLO UTERINO (CCU)

CLASIFICACION HISTOLOGICA (OMS 2014)

Escamoso: queratinizante, no queratinizante, papilar, basaloide, warty, verrucoso, escamo transicional, linfopitelioma-like.

Adenocarcinoma: mucinoso, villoglandular, endometroide.

Células claras

Carcinoma Seroso

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma Glassy cell

Carcinoma adenoide quístico

Carcinoma adenoide basal

Carcinoma de células pequeñas

Carcinoma indiferenciado.

El tratamiento de los adenocarcinomas de cuello uterino está basado en gran medida en el momento de la presentación sobre todo en parámetros patológicos determinados por examen microscópico del tumor, en particular, la profundidad de la invasión del estroma.

A diferencia de lo que ocurre con el diagnóstico de las lesiones escamosas, en adenocarcinoma no se han pautado criterios patológicos relevantes para su evaluación. El obstáculo mayor radica en la dificultad para determinar con certeza la profundidad de invasión. Este inconveniente llevó a la creación de dos sistemas de categorización específicos de adenocarcinoma de cuello uterino, el primero es la Clasificación y Criterios Internacionales de Adenocarcinoma Endocervical (IECC). El objetivo del estudio fue diferenciar los adenocarcinomas VPH asociado (HPVA) y adenocarcinomas no asociados al VPH por morfología, correlacionar con estudios auxiliares para confirmar el estado del VPH y determinar resultados basados en estas características.

Clasificación IECC (2018)

HPV Asociado

Tipo Usual

Villoglandular

Mucinoso NOS

Mucinoso intestinal

Invasivo estratificado productor de mucina

Micropapilar

Simil seroso (seroso-like)

No HPV asociado

Tipo gástrico

Células Claras

Mesonefrico

Endometroide

También existe la Clasificación de Patrones de Invasión de Silva, que es un método de estratificación de riesgo basado en la morfología de la invasión del estroma tumoral para determinar de manera más eficaz qué tumores podrían potencialmente ser tratados de una forma más conservadora.

Patrón de invasión de Silva de Adenocarcinomas HPV Asociados

Patron A

- Glándulas bien delimitadas con contornos redondeados frecuentemente formando grupos
- Sin invasión estromal destructiva.
- Sin celdas individuales o separación de celdas.
- Crecimiento intraglandular complejo aceptable (cribiforme o papilas).
- Falta de crecimiento sólido.

- Profundidad del tumor o relación con grandes vasos no relevante
- Sin invasión linfovascular

Patron B

- Invasión del estroma destructiva localizada (limitada, temprana) que surge de las glándulas de patrón A.
- Células individuales o en pequeños grupos, separadas de las glándulas circundantes, a menudo en estroma focalmente desmoplásico o inflamatorio.
- Los focos pueden ser únicos, múltiples o lineales en base del tumor.
- Con o sin Invasión linfovascular.

Patron C

- Invasión estromal destructiva difusa, caracterizada por glándulas difusamente infiltrantes con extensa respuesta desmoplásica.
- Crecimiento confluyente que llena un campo de 940 (5 mm): glándulas, papilas (estroma solo dentro de las papilas) o lagos de mucina
- Glándulas a menudo anguladas o con patrón canalicular con glándulas abiertas intercaladas
- Componente sólido, poco diferenciado (arquitectónicamente de alto grado), el grado nuclear es ignorado
- Con o sin invasión linfovascular

La clasificación según patrón de invasión en vez de medición de profundidad de invasión se correlaciona con el riesgo de metástasis ganglionar y parámetros de sobrevida, tanto global como libre de enfermedad.

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA (F.I.G.O 2018)

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

IA2 Invasión del estroma mayor de 3 mm pero no mayor de 5 mm* en profundidad.

IB Lesión clínicamente visible, limitada al cuello o lesión microscópica mayor al IA2.

IB1 Lesión clínicamente visible menor o igual a 2 cm en su mayor dimensión.

IB2 Lesión clínicamente visible mayor o igual a 2 cm y menor a 4 cm.

IB3 Lesión mayor a 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 mayor 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 funcionante

IIIC Afectación ganglionar pélvica y / o paraaórtica, independientemente del tamaño y la extensión del tumor

IIIC1 metástasis en ganglios pelvianos solamente

IIIC2 metástasis ganglios lumboaórticos

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 y 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.

*El estadio se asignará antes del tratamiento primario con todas las imágenes y los informes de patología disponibles. No se modifica ante progresión o recurrencia de la enfermedad.

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. (si no contamos con otros estudios por imágenes)

- Urograma excretor. (si no contamos con otros estudios por imágenes)
- Cistoscopia (o RMN con contraste y difusión)
- Rectosigmoideoscopia. (o RMN con contraste y difusión)
- 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 resonancia magnética (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 en relación con los 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 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.

La elección de los estudios depende de la disponibilidad del Centro tratante.

Histología

Lesiones escamosas:

*Carcinoma escamoso superficialmente invasor.

*Carcinoma escamoso (NOS):

- Queratinizante
- No queratinizante

- Basaloide
- Verrugoso
- Warty
- Papilar
- Tipo linfoepitelioma
- Escamotransicional

Lesiones glandulares:

*Adenocarcinoma superficialmente invasor

*Adenocarcinoma:

- Mucinoso:
 - Endocervical
 - Intestinal
 - Células en anillo de sello
 - Desviación mínima
 - 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

1. Carcinoma microinvasor

1.a. 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).

*Histerectomía total simple extrafascial (Tipo A).

En pacientes que presenten:

- Cono insuficiente (margen de sección menor a 3 mm).
- Pacientes añosas
- Paridad cumplida
- Patología asociada
- Difícil seguimiento

Es conveniente asociar la anexectomía bilateral en pacientes mayores de 45 años

Pacientes que presentan contraindicación para cirugía:

Braquiterapia de alta tasa de dosis DT 30 – 40 gy

1.b. 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 (tipo B, Resección parametrial hasta pared pelviana).

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

-Piver II o Tipo B (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 mayor 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 con dosis total de 70 mg/semana (Nivel de evidencia B). Se prioriza la infusión los lunes o martes con el objetivo de optimizar al máximo la sensibilización semanal.

*Sugerencia: Se recomienda Braquiterapia (BT) Intracavitaria con alta tasa de dosis (HDR) 28 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 y crónicos.

2. Carcinoma invasor clínico

2.a. 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, pelvianos y factores de riesgo intermedio en los estudios por imágenes y/o anatomía patológica, invalida la realización del tratamiento quirúrgico y se prioriza el tratamiento de quimioradioterapia concurrente para evitar secuelas.

Tratamiento quirúrgico

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

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

En cuanto a la vía de abordaje, recomendamos la laparotomía debido a los resultados adversos en sobrevida global y libre de enfermedad asociado al uso de laparoscopia que ya fueron reportaron (LACC, Margul y col y Melamed y col.)

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 anatómo-patológicamente, no invalida la continuación de la cirugía, aunque el valor terapéutico de realizar la histerectomía es discutido y algunos trabajos lo asocian a mayor riesgo de toxicidad y complicaciones en la etapa de adyuvancia.

-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 radioterapia externa.

-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 Radioquimioterapia concurrente.

Radioterapia (RT) externa + Braquiterapia Alta tasa + 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. La braquiterapia no debe aplicarse el mismo día que la quimioterapia (Nivel de evidencia A). En nuestra institución, la indicación de cisplatino se realiza el día previo o el día posterior a la aplicación de la braquiterapia y ésta por lo general en las últimas semanas del tratamiento.

Técnica del Ganglio Centinela en Cáncer de Cuello Uterino

La identificación del ganglio centinela puede considerarse en estadios tempranos del CCU (IA con invasión vasculolinfática a IB2) con técnica combinada cromática y radioisotópica. La identificación debe ser bilateral.

No está indicada 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).

Radioterapia externa con acelerador lineal en pelvis, empleando planificación tridimensional conformada o de intensidad modulada, dosis total 46 – 50 Gy, dosis diarias de 2 Gy, junto con braquiterapia intracavitaria de alta tasa de dosis en 4 fracciones de 6 a 7 Gy en una fracción semanal. La primera aplicación de braquiterapia se indica generalmente luego de los 30 Gy de radioterapia externa, de modo de realizar el tratamiento completo en un tiempo menor a 8 semanas. Ante la presencia de adenopatías, se puede completar con un *boost* de 10 a 15 Gy con campos reducidos en las áreas de interés con técnicas de IGRT.

2.b. Estadios avanzados localmente IB3, IIA2, IIB, IIIA y IIIB.

Opciones de tratamiento:

-Radioterapia externa + Braquiterapia Alta tasa + quimioterapia concurrente. Es el tratamiento primario estándar (Nivel de evidencia A).

-Radioterapia externa + Braquiterapia exclusiva. En pacientes con imposibilidad de realizar quimioterapia concurrente (Nivel de evidencia B).

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 quimioterapia concurrente, dosis total de 45 a 50.4 Gy dosis día 1.8 Gy. La irradiación lumboaórtica se efectuará en forma simultánea a la pelviana salvo intolerancia clara, en cuyo caso se completará en forma secuencial.

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

Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical (operación de Wertheim Meigs). En E IB2 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.

2.c. Estadio IVA

Opciones de tratamiento

-Radioterapia + quimioterapia concurrente. (Nivel de evidencia B) (ver cuadro 3).

-Radioterapia exclusiva pelviana completa. (Nivel de evidencia B) (ver cuadro 3).

Ante imposibilidad de 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 IMRT 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) (ver cuadro 3).

2.d. Estadio IVB

-Radioterapia pelviana. El tratamiento radiante paliativo del CCU es a dosis radicales. (Nivel de evidencia B)

-Quimioterapia: poliquimioterapia (Nivel de evidencia B). En nuestra Institución 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 CANCER DE CUELLO UTERINO

1. Embarazo

*Carcinoma infiltrante

Las decisiones sobre el tratamiento deben ser tomadas, preferentemente, por un equipo multidisciplinario con consentimiento de la paciente.

-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.

Teniendo en cuenta las pautas generales se evaluará siempre cada caso de manera individual.

2. Carcinoma infiltrante de muñón

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

3. 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 indemnidad.

La operación es la traquelectomía radical, variante conservadora de la hysterectomía 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 = < 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 estricto.
- Consentimiento informado.

Modalidad quirúrgica

En primera instancia, debe realizarse la investigación ganglionar (linfadenectomía pelviana o técnica de ganglio centinela). 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.

RECURRENCIAS

-Persistencia: sin periodo libre de enfermedad.

-Recidiva: respuesta clínica completa al finalizar el tratamiento primario y periodo libre de enfermedad \geq seis 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) (ver cuadro 3).
- Persistencia o recidiva central con tratamiento radiante completo: cirugía de rescate (histerectomía radical o exenteración pelviana.). (Nivel de evidencia B) (ver cuadro 3).
- Recidiva lateral sin llegar a pared pelviana: evaluación de cada caso en particular. Considerar posibilidad de exenteración pelviana. (Nivel de evidencia B) (ver 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 y 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.

Aquellas 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, 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, con una mediana de SG de 18,3 meses con TP versus 17,5 meses con TC, lo consideramos como una opción válida de tratamiento.

Recientemente, se publicaron los resultados del estudio Keynote 826 en el cual se adicionó Pembrolizumab al SOC en primera línea en pacientes con PDL1 positivo. Se observó aumento de la SLP y beneficio en la SG a 24 meses en aquellas pacientes que recibieron inmunoterapia. Esto implicaría, a futuro, la incorporación de una nueva herramienta en la terapia de primera línea del cáncer de cérvix avanzado.

Ante la progresión de una primera línea basada en platino/paclitaxel, no existe una terapia estándar que haya demostrado beneficios claros en sobrevida global.

Actualmente, en pacientes PDL-1 positivo, se opta en segunda línea por inmunoterapia con pembrolizumab a 200 mg/día IV cada 3 semanas, basado en el estudio Keynote 158 el cual demostró actividad en este

subgrupo de pacientes. En aquellos pacientes que no expresan PDL-1 y 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 en base a una Tomografía Axial Computada como imagen de referencia anatómica a la cual se pueden fusionar otras imágenes (RNM, PET-TC) para delimitar volumen target de tratamiento y órganos a riesgo. El tratamiento se realiza en un acelerador lineal de 6 MV con colimador multiláminas que nos permite realizar tratamientos 3D conformados e 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), Se sugiere comenzar los procedimientos de inserción a la segunda o tercera semana de radioterapia externa según condiciones anatómicas existentes en cada caso. Si se realiza planificación con placas ortogonales se prescribirá la dosis a puntos A y si se cuenta con

Braquiterapia 3 D utilizando RNM o TAC se prescribirá a volumen tumoral utilizando guías GEC-ESTRO para la delimitación.

SEGUIMIENTO

*Los dos primeros años:

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

Cada seis meses: 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: examen abdominopelviano y de grupos ganglionares.

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

Ante la sospecha de recurrencia o de 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 fístulas.
- TAC abdominopelviana y/o RNM.
- Punción con aguja fina de adenopatías palpables.
- PET Tomografía con emisión de positrones.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Arrossi S, Thouyaret L, Laudi R, et al. Implementation of HPV-testing for cervical cancer screening in programmatic contexts: The Jujuy demonstration project in Argentina. *Int J Cancer*. 2015 Mar 24. doi: 10.1002/ijc.29530.

- Colombo N, M.D., Coraline Dubot, Domenica Lorusso, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385:1856-1867. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435.

- Cho HW, So KA, Lee JK, et al. 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. Epub 2015 Jan 16.

-Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT et al. 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 Aug;106(2):362-9. Epub 2007 May 9.

-Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. 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 Mar 1;22(5):872-80.

- Gil-Moreno A, Magrina J.F, Pérez-Benavente A, et al. Location of aortic node metastases in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 125: 312–314

-Huali Wang, Lin Zhu, Weihua Lu, et al. Clinicopathological risk factors for recurrence after neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy in cervical cancer. *World J of Surg Oncol* 2013, 11:301

-Hyun Cheol Chung, Jan H. Schellens et. al. Pembrolizumab treatment of advance cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE 158 study. *N Engl J Med.* 2018 36 abstr 5522.

- Incorporación de LA PRUEBA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO en PROGRAMAS DE PREVENCIÓN DE CÁNCER

CERVICOUTERINO. Manual HPV español, Panamerican Health Organization.

-Jensen LG, Hasselle MD, Rose BS et al. 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. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182749114

-Kay J Park. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology* 2020, 76, 112–127. DOI: 10.1111/his.13995

- Keys M, B N Bundy, F B Stehman, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999 Apr 15;340(15):1154-61. doi: 10.1056/NEJM199904153401503

-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.

-Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. 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. Epub 2005 Oct 17

- Margul D, Junhua Yang, Brandon L. Outcomes and costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer. J Clin Oncol > List of Issues > Volume 36, Issue 15_suppl.

- Matsuo K, Mabuchi S, Okazawa M, 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

- Melamed A, Daniel J Margul, Ling Chen, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 15;379(20):1905-1914. doi: 10.1056/NEJMoa1804923. Epub 2018 Oct 31.

-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,

-Monk BJ, Michael W. Sill, Robert A et al. “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

-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

- NCCN National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 2021. NCCN.org

-Neerja Bhatla, Daisuke Aoki, Daya Nand Sharma et al. Cancer of the cervix uteri. FIGO CANCER REPORT 2018. DOI: 10.1002/ijgo.12611

-Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, et al. "Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. GOG 109". J Clin Oncol. 2000 Apr;18(8):1606-13.

-Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A Phase III Randomized Trial of postoperative pelvic irradiation in stage Ib cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow up of a Gynecologic Oncology Group Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 65: 169–176.

-Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, et al. 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 Nov;197(5):503-6.

-Small W Jr, Winter K, Levenback C et al. 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. doi: 10.1097/IGC.0b013e31822c2769.

-Scheffer TE, Winter K, Kwon JS, et al. A 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.

-Tewari K.S, Sill M, Long H.J, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. (GOG 240) J Clinical Oncol 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 18_suppl (June 20 Supplement), 2013: 3 2013 American Society of Clinical Oncology

- Tuipae S, 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.

-Schefter T, Winter K, Kwon J, et al. 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. Int J of Radiation Oncol Biology Physics; 2014 Vol88 (1) 101-105.

-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 doi:10.1056/NEJMoa1309748.

-