

# Guía de Manejo de los tumores de cérvix del Departamento de salud de Castellón

---

TRABAJO DE FIN DE GRADO. FACULTAD DE CIENCIAS DE LA  
SALUD. GRADO EN MEDICINA. CURSO ACADÉMICO 2020-2021

AUTORA: Claudia Corberá Ferrando  
TUTOR: José Antonio Lluca Abella



## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** **Guía de Manejo de los tumores de cérvix del Departamento de salud de Castellón**

**ALUMNO/A:** Claudia Corberà Ferrando

**DNI:** 23917964B

**PROFESOR/A TUTOR/A:** Antoni Llueca

Fdo (Tutor/a): .....

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**

Fdo (CoTutor/a interno): .....

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN/ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>2. EXTENDED SUMMARY .....</b>	<b>7</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>3.1. Epidemiología .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2. Tipos histológicos .....</b>	<b>11</b>
<b>3.3. Screening .....</b>	<b>13</b>
<b>3.4. Presentación de los síntomas y métodos diagnósticos. Factores de riesgo .....</b>	<b>14</b>
<b>3.5. Opciones para el manejo de cáncer de cérvix. Estadificación FIGO y clasificación TNM.....</b>	<b>16</b>
<b>3.6. Estudio diagnóstico clínico y radiológico local .....</b>	<b>19</b>
<b>3.7. Estudio diagnóstico ganglionar y a distancia .....</b>	<b>19</b>
<b>4. MÉTODO.....</b>	<b>20</b>
<b>4.1. Diseño y criterios de selección .....</b>	<b>20</b>
<b>4.2. Estrategia de búsqueda y extracción de datos .....</b>	<b>20</b>
<b>4.3. Evaluación de la calidad metodológica. Análisis y síntesis de la evidencia científica .....</b>	<b>21</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>5.1. Guia de manejo de los tumores de cérvix del Departamento de Salud de Castellón.....</b>	<b>23</b>
5.1.1. MANEJO DEL ESTADIO T1A.....	23
5.1.2. MANEJO DE LOS ESTADIOS T1A2, T1B1 Y ESTADIO T1B2.....	26
5.1.3. MANEJO DEL ESTADIO T2A1.....	27
5.1.4. MANEJO DEL CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO ESTADIOS T1B2, T2A2. ESTADIOS T3, IVA .....	30
5.1.5. MANEJO DEL ESTADIO IVB O METÁSTASIS A DISTANCIA .....	34
5.1.6. HALLAZGO INCIDENTAL DE CÁNCER INVASIVO EN LA HISTERECTOMÍA SIMPLE (EXTRAFASCIAL). PERSISTENCIA DE LA ENFERMEDAD.....	35
5.1.7. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA.....	37
5.1.8. ENFERMEDAD RECURRENTE. ALGUNOS APUNTES .....	38
5.1.9. TRATAMIENTO PALIATIVO.....	41
5.1.10. SEGUIMIENTO .....	42
<b>5.2. RESUMEN DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>

<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	46
<b>7. RECOMENDACIONES</b> .....	46
<b>8. ANEXO</b> .....	47
<b>8.1. Cáncer de cérvix en el embarazo</b> .....	47
<b>8.2. NECC: Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del cuello uterino</b> .....	52
<b>8.3. Malignizaciones poco frecuentes</b> .....	54
<b>8.4. Principios de radioterapia</b> .....	59
<b>8.5. Tratamiento preservador de la fertilidad</b> .....	60
<b>8.6. Criterios de Sedlis para la radiación pélvica externa después de una histerectomía radical</b> .....	62
<b>8.7. Clasificación de Querleu-Morrow</b> .....	62
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	63

## Guía de Manejo de los tumores de cérvix del Departamento de salud de Castellón

### 1. RESUMEN/ABSTRACT

**Introducción:** Actualmente, el cáncer de cérvix es el cuarto cáncer en frecuencia en la mujer a nivel mundial, por ello la necesidad de elaborar una guía clínica con respecto a la estandarización de su manejo. En función del estadio de la enfermedad se encuentran diversas alternativas para su abordaje teniendo además en cuenta las diferentes situaciones especiales que pueden surgir. Sin embargo, no existe una guía óptima que estandarice el manejo de esta patología o lo exponga de manera clara y concisa, de ahí la necesidad de elaborar una guía adecuada para el manejo del cáncer de cérvix. El grueso de este trabajo ha sido elaborado bajo las bases de dos guías existentes: NCCN y ESGO; y en menor medida de la SEGO. Concretamente, la oncoguía de la SEGO queda desactualizada pues no incluye datos precisos sobre los diferentes estadios de enfermedad así como aquellos referidos al seguimiento. La guía de la NCCN es muy completa pero debido a dicha complejidad puede resultar confusa su interpretación así como la extracción rápida de datos. Por último, destaca la lucidez expositiva de la ESGO pero no profundiza en contenido clínico.

**Objetivos:** Realizar una guía asistencial en la práctica clínica que oriente a la hora de tomar decisiones en referencia al manejo de las pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de cérvix en el Departamento de Salud de Castellón y estandarice las opciones terapéuticas establecidas en la bibliografía previa.

**Metodología:** Durante los meses de octubre, noviembre y diciembre del año 2020 se realizó una revisión sistemática de la bibliografía existente hasta la fecha según criterios de evidencia científica: fundamentalmente basándose en guías clínicas como la NCCN (The National Comprehensive Cancer Network), ESGO (The European Society of Gynaecological Oncology); respaldadas por la agencia de búsqueda médica NIH (National Institutes of Health), y en menor medida de otras guías como la AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), BGCS (British Gynaecological Cancer Society) y SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica).

**Resultados:** El manejo de la enfermedad se clasifica en función de los diferentes estadios, especificando las recomendaciones generales a seguir así como diversas explicaciones y aclaraciones que hacen de la guía una herramienta entendible y

extrapolable a cualquier servicio de oncología ginecológica. Aunque la última palabra siempre la tendrá la paciente y serán determinantes sus deseos.

**Conclusión:** Tanto esta guía como las guías en las cuales se ha basado este trabajo, son revisiones sistemáticas, elaboradas por expertos y por tanto, recomendadas por ellos. Consisten en valoraciones generales sobre el manejo de los tumores de cérvix incluyendo el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

**Palabras clave:** “cáncer de cérvix”, “estadiaje”, “FIGO”, “VPH”, “cáncer ginecológico”

## Handbook for the Management of Cervical Tumours on Castellón Department of Health

**Introduction:** Currently, cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide, hence the need to develop clinical guidelines for standardised management. Depending on the stage of the disease, there are various alternatives for its approach, taking into account the different special situations that may arise. However, there is no optimal guideline that standardises the management of this pathology or sets it out in a clear and concise manner, hence the need to develop an appropriate guideline for the management of cervical cancer. The bulk of this work has been developed on the basis of two existing guidelines: NCCN and ESGO; and to a lesser extent from the SEGO. Specifically, the SEGO oncoguide is outdated, as it dates from 2018 and does not include precise data on the follow-up of the disease. The NCCN guideline is very complete but due to its complexity it can be confusing to interpret and to extract data quickly. Finally, the ESGO is clear in its exposition but does not go into clinical content.

**Aim:** To create a clinical practice guideline to advise decision-making in the management of patients with suspected or diagnosed cervical cancer in the Castellón Health Department and to standardise the therapeutic options established in previous literature.

**Methods:** During the months of October, November and December 2020, a systematic review of the existing literature to date was carried out according to scientific evidence criteria: Primarily based on clinical guidelines such as the NCCN (The National Comprehensive Cancer Network), ESGO (The European Society of Gynaecological Oncology); endorsed by the medical search agency NIH (National Institutes of Health), and to a lesser extent from other guidelines such as AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), SEGO (Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics), BGCS (British Gynaecological Cancer Society) and SEOM (Spanish Society of Medical Oncology).

**Results:** The management of the disease is classified according to the different stages, specifying the general recommendations to be followed as well as various explanations and clarifications that make the guide an understandable tool that can be extrapolated to any gynaecological oncology department. Although the patient will always have the last word and her wishes will be decisive.

**Conclusions:** Both this guideline and the guidelines on which this paper is based are systematic reviews, prepared by experts and therefore recommended by them. They consist of general assessments on the management of cervical tumours including diagnosis, treatment and follow-up.

**Keywords:** "cervical cancer", "staging", "FIGO", "HPV", "gynaecological cancer"

## 2. EXTENDED SUMMARY

**Introduction:** Despite all the advances made in clinical practice, cervical cancer remains a relevant pathology, and it is estimated that the number of cases of the disease will increase by 2% each year, with 7.4/100,000 new cases and 2.2/100,000 deaths per year. The population surviving 5 or more years after the diagnosis is estimated at 66.1%. In regard to the situation in Spain, which is the most relevant for the elaboration of this guide, cervical cancer is the second most common cancer in the 15-44 age group, with the squamous variant representing 80-90% of diagnosed cases.

Population screening lies at the heart of HPV (human papillomavirus) detection, replacing in most cases the established PAP test. At the same time, the pharmaceutical industry offers a prophylactic vaccine against HPV infection. As the disease is mostly asymptomatic, screening is essential, as it is surrounded by numerous risk factors, including early sexual intercourse, a high number of different sexual partners and, as with many other cancers, smoking doubles the chances of developing the disease.

The stage of the disease is characterised according to FIGO and the TNM classification, and depending on this description, the approach to the disease will be different. However, clinical practice guidelines continue to be dynamic tools subject to constant change, and it is difficult to standardise the management of pathology, which is why the need arises for this work to become a new guideline that brings together the most important premises of the existing guidelines. This new guide gathers information from famous works such as those of the ESGO and NCCN, fundamentally, and some glimpses of other relevant guides in the European panorama.

Therefore, the **aim** of this project will be to establish itself as a care guide to guide professionals in the Castellón Department in making decisions based on expert assessments and patients' wishes.

**Methods:** After a period of literature search during the last months of 2020, a systematic review was carried out of all the works found: NCCN, ESGO, SEGO, SEOM, BGCS, AIOM guidelines and relevant information from the NIH. All these papers, including this paper itself, were subjected to a critical reading following the principles of CASPe, in addition to the levels of scientific evidence and scientific recommendation proposed by

SIGN. Thanks to all these tools and following inclusion/exclusion criteria, the new guidelines for the Castellón Department of Health could be drawn up.

**Results and discussion:**

- The management of cervical cancer is classified according to the different stages of disease according to the different general expert assessments. Each case must be individualised under committee and according to the needs of each patient and the clinical judgement of the relevant professional.
- Broadly speaking, early stages are treated surgically while advanced disease is treated systemically.
- Sentinel lymph node examination is also reserved for early stages, as lymphadenectomy will also be performed at later stages.

**Conclusion:** this guideline is not intended to be normative, only orientative, but it does seek to be a standardisable tool for all medical gynaecological oncology services to make clinical practice more efficient and to prioritise the wellbeing of patients.

### **3. INTRODUCCIÓN**

#### **JUSTIFICACIÓN**

Es necesaria la creación de una guía centrada en el manejo del cáncer de cérvix atendiendo a una intervención enfocada en cada estadio, desde el momento del diagnóstico hasta el posterior seguimiento de la enfermedad. A su vez, dicho manejo debe de estar individualizado a las circunstancias de cada mujer así como a sus necesidades y deseos.

La población diana de esta guía es el Departamento de Salud de Castellón, como usuarios; todas las mujeres a partir de 25 años que presenten o tengan alta sospecha de cáncer de cérvix.

#### **3.1. Epidemiología**

El cáncer de cérvix es el cuarto cáncer en frecuencia en el sexo femenino a nivel global, produciéndose el 83% de los casos en países en vías de desarrollo. Se calcula que los casos de cáncer cervical incrementarán aproximadamente un 2% cada año hasta llegar a 770.000 nuevos casos en el 2030. Además, las mujeres de raza negra tienen una mayor incidencia de carcinoma invasivo respecto a las mujeres de raza blanca, y esto es prevalente debido a la ausencia de programas de screening y de vacunación en los países no industrializados. (1)

(2)En el caso concreto de España, el cáncer de cérvix se sitúa en segundo lugar entre la franja de edad que va de los 15 a los 44 años, sólo superado por el cáncer de mama, siendo la tercera causa de muerte por tumores en mujeres entre 15-44 años, detrás de los cánceres de mama y pulmón.

(1)Existe un ligero impacto descendente, exclusivamente referido a la variedad escamosa, pero con incremento en la variedad glandular (adenocarcinoma), escaso en mujeres menores de 45 años, y acusado en las mayores de 65 años.

El carcinoma in situ presenta máxima incidencia entorno a los 25-35 años reduciéndose progresivamente en las franjas de edad sucesivas hasta encontrarse ausente por encima de los 65 años. El carcinoma invasivo, al contrario, presenta una incidencia variable en las distintas franjas de edad: por debajo de los 20 años está prácticamente ausente, entre los 20-30 años la incidencia aumenta pero permanece aún así extremadamente baja, entre los 30 y 40 años empieza a elevarse la incidencia, entre los

40 y 65 alcanza su pico de incidencia y por encima de los 65 la incidencia comienza a bajar.

(3) ¿Quién enferma por cáncer de cérvix? El ratio de nuevos casos de cáncer cervical fue de 7,4 por cada 100.000 mujeres/año basándose en los casos por ajuste de edad entre los años 2013-2017.

	<b>MUJERES</b>
Todas las razas	7,4
Blanca	7,2
Negra	8,7
Asiática/Isleños del Pacífico	6,5
India-americana/Nativos de Alaska	7,9
Hispánica	9,2
No hispánica	7,0

**Tabla 1. Ratio por población de nuevos casos de cáncer de cérvix**

Como se puede observar, la población hispánica es la más golpeada por esta patología siguiéndole la raza negra.

¿Quién fallece por este tipo de cáncer? El ratio de mortalidad por la enfermedad se estima en 2,2 por cada 100.000 mujeres/año basándose en casos edad/ajustados entre los años 2014-2018.

	<b>MUJERES</b>
Todas las razas	2,2
Blanca	2,1
Negra	3,3
Asiática/Isleños del Pacífico	1,7
India-americana/Nativos de Alaska	2,4
Hispánica	2,6
No hispánica	2,2

**Tabla 2. Ratio por población de fallecimientos por cáncer de cérvix**

Sin embargo, la raza negra encabeza los datos de mortalidad situándose por encima de la población hispánica.

¿Cuántas pacientes sobreviven 5 años o más después de ser diagnosticadas de cáncer cervical? Aproximadamente un 66% de todas las mujeres que enferman por esta patología sobreviven tras 5 o más años después del diagnóstico. (3)



Imagen 1. Población superviviente tras  $\geq 5$  años tras diagnóstico

### 3.2. Tipos histológicos

(1)El **carcinoma escamoso** representa el tipo histológico más frecuente (80-90%). Comúnmente, en especial en los tumores pequeños, se observa lesión intraepitelial en la periferia y a veces puede ser complicada la distinción entre carcinoma invasivo y lesión intraepitelial con relleno glandular. El 60% de todas las neoplasias escamosas viene representado por tumores moderadamente diferenciados.

Se encuentran diversas variedades de carcinoma escamoso, sin embargo, es recomendable clasificar básicamente en función de si son **queratinizantes** o **no queratinizantes**, siendo ésta última la variedad más preponderante. Destacar además, la medición del tumor en términos de superficie y profundidad. Seguidamente al carcinoma escamoso, le sigue en frecuencia el **adenocarcinoma**. Se caracteriza por la consolidación de estructuras glandulares, siendo el tipo **mucinoso** la subvariedad más habitual. Ambos normalmente tienen naturaleza infiltrante.

Otro tipo relevante aunque menos predominante que los dos anteriores es el **carcinoma epidermoide microinfiltrante**, que como su nombre evidencia, infiltra menos de 3 mm y no se extiende más de 7 mm en superficie, tampoco se acompaña de invasión vascular.

(4)Menos significativos son el carcinoma adenoescamoso, carcinoma con células en vidrio esmerilado (células vítreas) como variante agresiva del carcinoma

adenocarcinoma, carcinoma adenoide basal o también tipo adenoide quístico; y el carcinoma indiferenciado. Por último, la histología neuroendocrina, mesenquimal, mixta epitelial-mesenquimal, melanocítica y de células germinales, pueden definir también un tumor de cáncer de cérvix.

<b><u>TUMORES EPITELIALES</u></b>		
<b>TUMORES ESCAMOSOS Y PRECURSORES</b>	<b>TUMORES GLANDULARES Y PRECURSORES</b>	<b>OTROS TUMORES EPITELIALES</b>
<p><b>Carcinoma de células escamosas</b> (no se especifica lo contrario)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Queratinizados</li> <li>▪ No queratinizados</li> <li>▪ Basaloide</li> <li>▪ Verrugoso</li> <li>▪ Papilar</li> <li>▪ Tipo linfoepitelioma</li> <li>▪ Escamoso-transicional</li> </ul> <p><b>Carcinoma de células escamosas microinvasivo</b></p> <p><b>Neoplasia intraepitelial escamosa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neo. cervical intraepitelial (CIN)3/Carcinoma in situ de células escamosas</li> </ul> <p><b>Lesiones escamosas benignas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Condiloma acuminado</li> <li>▪ Papiloma escamoso</li> <li>▪ Pólipo fibroepitelial</li> </ul>	<p><b>Adenocarcinoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mucinoso                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endocervical</li> <li>- Intestinal</li> <li>- Células en anillo de sello</li> <li>- Desviación mínima</li> <li>- Villoglandular</li> </ul> </li> <li>▪ Endometroide</li> <li>▪ De células claras</li> <li>▪ Seroso</li> <li>▪ Mesonéfrico</li> </ul> <p><b>Adenocarcinoma invasivo temprano</b></p> <p><b>Adenocarcinoma in situ</b></p> <p><b>Displasia glandular</b></p> <p><b>Lesiones glandulares benignas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Papiloma Mülleriano</li> <li>▪ Pólipo endocervical</li> </ul>	<p><b>Carcinoma adenoescamoso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Variante del carcinoma de células vítreas</li> </ul> <p><b>Carcinoma adenoide cístico</b></p> <p><b>Carcinoma adenoide basal</b></p> <p><b>Tumores neuroendocrinos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carcinoide</li> <li>▪ Carcinoide atípico</li> <li>▪ Carcinoma de células pequeñas</li> <li>▪ Carcinoma neuroendocrino de células grandes</li> </ul> <p><b>Carcinoma indiferenciado</b></p>

TUMORES MESENQUIMALES Y CONDICIONES SIMILARES A LOS TUMORES
TUMORES MIXTOS EPITELIALES Y MESENQUIMALES
TUMORES MELANOCÍTICOS
TUMORES DIVERSOS
TUMORES LINFOIDES Y HEMATOPOYÉTICOS
TUMORES SECUNDARIOS

**Tablas 3. Clasificación histológica de los tumores del cérvix**

### 3.3. Screening

(1) Hoy en día, la principal prueba de screening para el carcinoma de cérvix es la **detección del VPH** (virus del papiloma humano), sustituyendo en la mayoría de los casos a la prueba de **Papanicolau** (PAP test). La prueba del VPH debe de ser realizada a partir de los 30 años y repetida con intervalos no inferiores a 5 años. En los casos positivos, seguidamente se realiza el PAP test tradicional, en mujeres que no se han hecho lavados vaginales y que no han utilizado lubricantes por lo menos en 24 horas, que no hayan sangrado previamente o se encuentren con un proceso inflamatorio intenso; y tampoco hayan desarrollado prácticas sexuales en las 24 horas precedentes. La fiabilidad de la prueba de papanicolau viene sensiblemente influenciada por el grado de experiencia del citólogo examinador y del modo con el que viene obtenido y establecido el preparado en los diversos dispositivos.

La modalidad en la cual viene informada la prueba puede ser efectuada a través de diversos sistemas de clasificación. El sistema actualmente más empleado es el Bethesda, según el cual, el PAP test debe proporcionar:

- Información sobre la adecuación de la preparación
- Información sobre la normalidad/anormalidad del material recogido
- Información sobre la presencia de infección o alteración de naturaleza no neoplásica
- Información sobre la anormalidad de las células epiteliales escamosas (ASC):
  - De significado indeterminado
  - Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL), incluyendo VPH/displasia CIN1
  - Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL), incluyendo displasia moderada y grave/CIN2-CIN3/CIS
  - HSIL en el cual la invasión no puede ser excluida
  - Carcinoma escamocelular
- Información sobre la anormalidad de las células epiteliales glandulares:
  - Células glandulares atípicas (AGC) endometriales, endocervicales o NOS
  - Células glandulares atípicas (AGC) sugestivas de neoplasia endometrial, endocervical o NOS
  - Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)

De los 25 a los 30-35 años el examen de referencia seguirá siendo el PAP test cada tres años.

### **Prueba del ADN-VPH**

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) golpea las células basales del epitelio cervical, por tanto, tiene origen epitelial y se extienden por contacto, sin fase de viremia sistémica. Las cepas de VPH asociadas al desarrollo del tumor pertenecen a la especie 9 y 7, pero la 16 y 18 son las que causan cerca del 50% de todas las infecciones. La infección por VPH es un evento que se puede verificar durante la vida entera de la mujer, afirmándose entonces que no existe una edad en la cual una infección por el virus pueda ser excluida, por tanto una eficaz protección contra el patógeno debe iniciarse precozmente y proseguir hasta la séptima-octava década de vida.

El 90% de las infecciones provocadas por cepas oncogénicas se verifican sin secuelas de enfermedad y la prevalencia de estas infecciones en las mujeres con citología cervical normal se encuentra alrededor del 5-7%.

### **Vacuna profiláctica contra la infección del VPH**

Actualmente la industria farmacéutica ha puesto en disposición dos tipos de vacuna: la bivalente que da protección frente a las cepas 16 y 18, y la vacuna cuadrivalente que protege frente a las dos anteriores además de las 6 y 11; éstas dos últimas están asociadas con el desarrollo de la condilomatosis. Para ambos tipos de vacunas son requeridas tres administraciones consecutivas. Estudios realizados parecen indicar que con la vacuna bivalente se obtiene un 96% de eficacia a cinco años, mientras que con la cuadrivalente, se alcanza el 100% a los 9,4 años. La vacunación se ofrece a toda la población, de ambos sexos, a partir de los 12 años.

#### **3.4. Presentación de los síntomas y métodos diagnósticos. Factores de riesgo**

(5)El cáncer de cérvix a menudo no presenta síntomas en sus primeros estadios y suele ser detectado después de una prueba de cribado anormal. Los síntomas pueden ser sutiles y atribuirse a afecciones ginecológicas benignas o permanecer asintomáticos hasta que el cáncer haya alcanzado una fase avanzada. Cuando son sintomáticos, los síntomas más comunes son las hemorragias vaginales anormales, intermenstruales, postcoitales o sangrado posmenopáusico. Otros síntomas del cáncer de cuello uterino pueden ser dispareunia y flujo vaginal anormal. El aspecto anormal del cuello uterino durante la exploración también debe hacer sospechar, y por ello remitir a la paciente para que se le realicen más estudios. Las mujeres de todas las edades pueden desarrollar cáncer de cérvix, pero tradicionalmente la enfermedad afecta sobre todo a mujeres sexualmente activas de entre 30 y 45 años, sin embargo, datos recientes

muestran que la edad máxima de incidencia se ha reducido a los 25-29 años. Es muy raro en las mujeres menores de 25 años.

Si la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado extracervical y se extiende a los tejidos y órganos circundantes, puede causar otros síntomas, como hematuria, incontinencia urinaria, dolor óseo, edema de los miembros inferiores, dolor en el costado o en el lomo (debido a hidrouréter o hidronefrosis), cambios en los hábitos vesicales e intestinales, pérdida de apetito, pérdida de peso y fatiga.

Muchos de los signos y síntomas que sugieren un cáncer de cuello uterino son comunes a la infección genital por *Chlamydia trachomatis*. Las mujeres que presentan síntomas de sangrado irregular o de contacto, o que tienen el cuello uterino inflamado o friable deben someterse a pruebas de detección de *Chlamydia trachomatis* y recibir tratamiento, si procede .

Aunque el riesgo no se elimina por completo en una mujer que presenta síntomas, una mujer con resultados negativos tiene un riesgo muy reducido de padecer cáncer de cuello uterino en comparación con una mujer con citología positiva.

El clínico debe obtener un relato detallado de los síntomas de presentación, una historia completa que incluya el hábito tabáquico, las citologías anteriores y cualquier tratamiento cervical previo. Las mujeres que presenten una hemorragia anormal, deben ser sometidas a un examen abdominal, con espéculo y pélvico en su evaluación clínica. Se debe visualizar el cuello uterino en la toma de muestras. Si se observan anomalías que sugieren una posible malignidad, la paciente debe ser remitida urgentemente para un examen colposcópico en un plazo de dos semanas. Las pacientes remitidas ya sea por anomalías en el muestreo del cuello uterino o tras una citología cervical de alto grado, deben iniciar tratamiento dentro de los 62 días de la derivación.

Los cánceres detectados en el cribado que no sean directamente visibles se remitirán a la clínica de colposcopia. Para los cánceres de cuello uterino clínicamente visibles, se puede omitir la colposcopia formal, sin embargo, las biopsias son las pruebas recomendadas para el diagnóstico.

Por último, factores de riesgo que pueden aumentar la posibilidad de padecer cáncer de cérvix son la edad temprana de inicio de las relaciones sexuales así como la diversidad de parejas sexuales o actos sexuales peligrosos. Antecedentes de enfermedad por transmisión sexual y el uso de la píldora anticonceptiva (asociado a la ausencia de

métodos barrera) incrementan el riesgo de cáncer de cuello uterino. Por otro lado, el estado de inmunosupresión es un importante factor de riesgo. Se añade a la lista a su vez, la multiparidad y un primer embarazo a edad temprana.

Como en muchas otras ocasiones, el tabaquismo duplica el riesgo con respecto a las mujeres que no son fumadoras, también lo hace la falta de adherencia al programa de cribado poblacional.

Tal y como ha sido mencionado en reiteradas ocasiones a lo largo de este trabajo, no sólo la infección por VPH es relevante en el desarrollo de la enfermedad sino también el tipo de infección de éste debido al potencial oncogénico de cada suptipo.

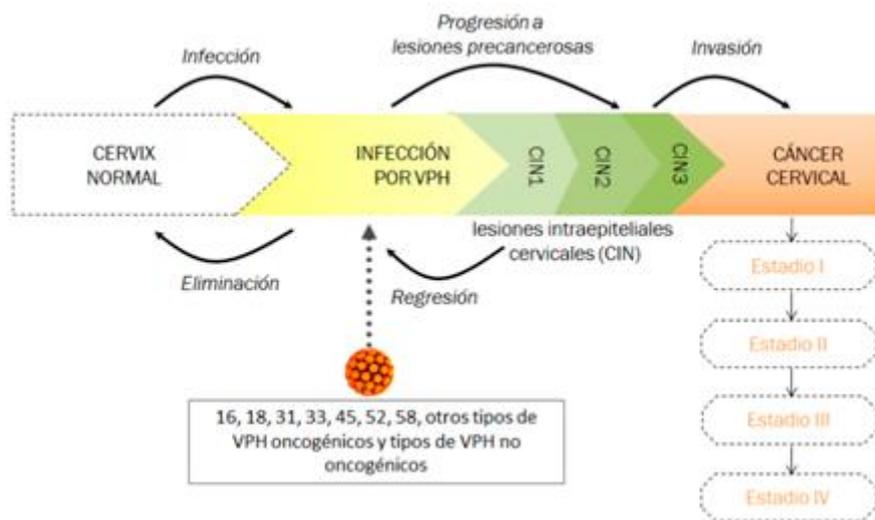


Imagen 2. Estados transitorios de salud de la historia natural de la infección por VPH y del cáncer de cérvix. SEOM (6)

### 3.5. Opciones para el manejo de cáncer de cérvix. Estadificación FIGO y clasificación TNM

(7) Las mujeres diagnosticadas con cáncer de cérvix deben estadificarse según el sistema de clasificación TNM, la estadificación estrechamente clínica viene documentada por la FIGO (Tabla 4).

El sistema TNM es el sistema de estadificación de cáncer más empleado en gran parte de los hospitales y centros médicos como método principal en sus informes de cáncer.

En este método de clasificación:

- La T hace referencia al tamaño y extensión del tumor principal o primario
- La N hace referencia a la extensión del cáncer o diseminación a los ganglios (o nódulos) linfáticos próximos.

- La M hace referencia al cáncer metastatizado, lo que significa que el tumor primario se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Con frecuencia, detrás de cada sigla aparecen índices numéricos; que expresan extensión progresiva de la enfermedad, y no numéricos, de entre ellos tienen especial mención los siguientes: x - tumor, ganglios o metástasis no evaluables -, 0 - no existe evidencia de tumor, ganglios o metástasis -, y Tis - carcinoma in situ- . A su vez, existen dos clasificaciones para cada localización que permiten también agrupar en estadios:

- cTNM: clasificación clínica
- pTNM: clasificación histológica

CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM		
Categorías TNM	Estadios FIGO	Definición
<b>T-Tumor primario</b>		
T1	I	Carcinoma cervical confinado al útero
T1a	IA	Carcinoma con invasión estromal de profundidad máxima de 5,0 mm medida desde la base del epitelio y una extensión horizontal de 7,0 mm o menos
T1a1	IA1	Invasión estromal de 3,0 mm o menos de profundidad y 7,0 mm o menos de extensión horizontal
T1a2	IA2	Invasión estromal de más de 3,0mm y no más de 5,0mm con una extensión horizontal de 7,0 mm o menos
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica superior a T1a/IA2
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible de 4,0 cm o menos en su mayor dimensión
T1b2	IB2	Lesión clínicamente visible de más de 4,0 cm de dimensión mayor

T2	II	Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no llega a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina
T2a	IIA	Tumor sin invasión parametrial
T2a1	IIA1	Lesión clínicamente visible de 4,0 cm o menos en su mayor dimensión
T2a2	IIA2	Lesión clínicamente visible de más de 4,0 cm de dimensión mayor
T2b	IIB	Tumor con invasión parametrial
T3	III	El tumor afecta al tercio inferior de la vagina, o se extiende a la pared pélvica, o causa hidronefrosis o riñón no funcional
T3a	IIIA	El tumor afecta al tercio inferior de la vagina pero no se extiende a la pared pélvica
T3b	IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica, o causa hidronefrosis o riñón no funcional
T4a	IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga o del recto, o se extiende más allá de la pelvis verdadera
T4b	IVB	Tumor que invade órganos a distancia

**Tabla 4. Estadificación FIGO y clasificación TNM**

En esta tabla queda reflejado las distintas formas que puede adoptar T. Quedan excluidos los matices no numéricos previamente explicados así como las categorías “N” y “M” de la clasificación TNM pues en todos los cánceres vienen a expresar simplemente invasión ganglionar y metastásica que en el siguiente trabajo son explicados a rasgos generales

#### Factores pronósticos:

Se debe documentar de forma apropiada los siguientes factores pronósticos referentes al tumor:

- Estadio TNM y FIGO, donde se incluye el tamaño máximo del tumor y descripción minuciosa de la extensión extracervical del tumor y la implicación ganglionar (número, tamaño, localización).
- Tipología histológica del tumor.
- Profundidad de la invasión estromal-cervical y espesor mínimo de estroma cervical no afectado.

- Presencia o ausencia de invasión del espacio linfovascular (LVSI).
- Presencia o ausencia de metástasis a distancia.

### **3.6. Estudio diagnóstico clínico y radiológico local**

Los componentes obligatorios para el diagnóstico del cáncer de cérvix son el examen pélvico y biopsia seguidos o no de colposcopia. La resonancia magnética (RM) pélvica constituye el examen preliminar obligatorio para la evaluación de la extensión del tumor pélvico y así orientar las opciones de tratamiento. En centros cualificados con profesionales capacitados para ello, se puede realizar una ecografía transvaginal/transrectal, además, se puede considerar la realización de una cistoscopia o rectoscopia para llevar a cabo una biopsia si se documentan lesiones sospechosas en la vejiga o recto en la resonancia magnética o la ecografía.

### **3.7. Estudio diagnóstico ganglionar y a distancia**

Ante un estadio inicial (T1a, T1b1, T2a1), la estadificación quirúrgica/patológica de los nódulos linfáticos pélvicos es el estándar evaluativo del pronóstico y guía del tratamiento (excepto T1a1 y no LVSI). Sin embargo, cuando el cáncer se encuentra en un estadio localmente avanzado (T1b2 y superior (excepto T2a1)) o en un estadio temprano con ganglios linfáticos sugestivos de malignidad en las imágenes, se recomienda la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) o tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen para documentar la enfermedad ganglionar y a distancia. A su vez, la PET-TC constituye la opción de elección para la planificación del tratamiento previa a la quimiorradioterapia con intención curativa.

La disección de los ganglios linfáticos paraaórticos al menos hasta la arteria mesentérica inferior, es considerada en los casos de cáncer localmente avanzado con nódulos linfáticos paraaórticos negativos objetivados por imagen con fines de estadificación.

Por último, una opción a considerar es la realización de una biopsia cuando existe sospecha de enfermedad extrauterina para confirmar o descartar enfermedad metastatizada y así evitar un tratamiento inapropiado. La biopsia por aspiración con aguja fina queda relegada a un segundo plano por la biopsia con Tru-cut, ya que ésta última permite la evaluación histológica del tejido.

## 4. MÉTODO

### 4.1. Diseño y criterios de selección

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura y evidencia científica actual sobre el manejo del cáncer de cérvix, centrando el trabajo en guías preexistentes. Los criterios de inclusión y exclusión empleados se encuentran definidos en la **Tabla 3**.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Guías en español, inglés e italiano	Guías de fuera de Europa/EEUU
Estudios recientes	Estudios previos al 2107
Todo tipo de pacientes (teniendo en cuenta de que es una patología de sexo femenino)	Mujeres menores de 25 años
Guías específicas del cáncer de cérvix	Trabajos que no sean guías

**Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión para la realización de la guía**

### 4.2. Estrategia de búsqueda y extracción de datos

En primer lugar, se definieron los criterios de inclusión y exclusión descritos con anterioridad para restringir la búsqueda a guías potencialmente relevantes para la revisión. Posteriormente, se realizó una **búsqueda bibliográfica** para obtener un número adecuado de guías: NCCN, ESGO, SEGO, SEOM, AIOM, BGCS, ESMO; así como información de la web del NIH.

La **lectura exhaustiva** de todos los trabajos obtenidos permitió centrar la elaboración de una nueva guía en la siguiente bibliografía, ya mencionada: las guías de la **NCCN**, **ESGO**, AIOM y BGCS. Éstas reúnen criterios aptos y actualizados para el Departamento de Salud de Castellón pues las fuentes de información sobre las que se asientan son equitativas y similares. Además, una visión global que aúne la información más característica de cada guía, permite una retroalimentación positiva en este proyecto así como en futuros.

### 4.3. Evaluación de la calidad metodológica. Análisis y síntesis de la evidencia científica

(8) Las referencias bibliográficas empleadas fueron sometidas a una lectura crítica basada en los principios de la CASPe, *Critical Appraisal Skills Programme España*. Se determinó que dichas referencias bibliográficas cumplían con los requisitos que debe reunir todo estudio científico de calidad tras responder a las siguientes preguntas:

#### Preguntas de eliminación

¿Se orientan los ensayos a una pregunta claramente definida? **Sí**.

1. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? **No**, pues el manejo de los tumores de cérvix no debe de ser randomizado sino individualizado y meditado.
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? **Sí**, básicamente son trabajos basados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes; por lo cual es fundamental considerar a las pacientes hasta el final para así determinar el manejo más adecuado.

#### Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvo el cegamiento a pacientes, clínicos y personal de estudio? **Sí**, aunque se debe matizar. Cuando se hace referencia a mantenimiento del ciego, en este estudio quiere decir que todos los pacientes obtuvieron el mismo trato independientemente de su manejo individualizado, todos los clínicos actuaron bajo las mismas directrices pues este hecho es uno de los objetivos de la guía. La misma conclusión se extrae también para el personal de estudio.
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? **Sí**, todos los pacientes independientemente de la edad que tuvieran fueron tratados atendiendo a su patología, es decir, factores como la edad no son los principales condicionantes sino el estadio de la enfermedad, los deseos de las pacientes, etc.
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo? **Sí**, como ha quedado reflejado en la anterior pregunta.

#### Resultados

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? **Sí**, el hecho de que el efecto del tratamiento, en este caso, del manejo; sea grande, constituye otro de los

principales objetivos del estudio. Se pretende conseguir un efecto importante en términos de supervivencia y morbilidad.

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? **Elevada**, y con la elaboración de la guía se pretende optimizarla, pues la última finalidad del estudio es el consenso de actuación y ello sólo se consigue bajo criterios de claridad y precisión.

#### Extrapolación de los resultados

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? **Sí**, además el estudio va más allá, está enfocado en una aplicación cada más próxima a la universalidad.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia? **Sí**, todos y cada uno de ellos. Asimismo, considerar todos los resultados es la clave para futuras actualizaciones del estudio.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? **Sí**, el consenso establecido para el manejo de los tumores de cérvix nace de una balanza beneficio-perjuicio inclinada hacia el máximo beneficio.

(7,9)

Niveles de evidencia	
<b>1++</b>	Meta-análisis de alta calidad, revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados controlados o ensayos clínicos randomizados controlados con bajo riesgo de sesgo.
<b>1+</b>	Meta-análisis bien elaborados, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos randomizados controlados con bajo riesgo de sesgo.
<b>1-</b>	Meta-análisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos randomizados controlados con alto riesgo de sesgo.
<b>2++</b>	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o estudios de cohortes/estudios de casos y controles o estudios de cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
<b>2+</b>	Estudios de casos y controles o estudios de cohortes bien elaborados con bajo riesgo de sesgo y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.
<b>2-</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo
<b>3</b>	Estudios no analíticos, por ejemplo, casos clínicos, series de casos

**Tabla 4. Niveles de evidencia científica según el SIGN**

<b>Grados de recomendación</b>	
<b>A</b>	Por lo menos un meta-análisis, revisión sistemática , o ensayo clínico randomizado controlado catalogado como 1++ y directamente aplicable a la población diana; o Una evidencia que incluya estudios catalogados como 1+, directamente aplicable a la población diana, y que demuestre consistencia de los resultados.
<b>B</b>	Una evidencia que incluya estudios catalogados como 2++, directamente aplicable a la población diana, y que demuestre consistencia de los resultados; o Evidencia extrapolada de estudios catalogados como 1++ o 1+.
<b>C</b>	Una evidencia que incluya estudios catalogados como 2+, directamente aplicable a la población diana, y que demuestre consistencia de los resultados; o Evidencia extrapolada de estudios catalogados como 2++.
<b>D</b>	Evidencia nivel 3 o 4; Evidencia extrapolada de estudios catalogados como 2+.
<input checked="" type="checkbox"/>	Mejor práctica recomendada basado en la experiencia clínica del grupo que ha desarrollado la guía clínica.

**Tabla 5. Grados de recomendación científica según el SIGN**

Tanto esta guía como todas aquellas en las que se ha basado el trabajo, tienen un nivel de evidencia 2++ dado que todas son revisiones sistemáticas de alta calidad, con riesgo bajo de sesgo y alta probabilidad de relación causal, pues los beneficios obtenidos por las pacientes dependen del manejo individualizado de la enfermedad (causa - tratamiento determinado- y efecto -resolución de la enfermedad o mejoría de la calidad de vida-).

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En este bloque viene elaborada la guía para el manejo de la patología. Como se ha mencionado previamente, dicho manejo se clasifica en función de los diferentes estadios de enfermedad, especificando las recomendaciones generales a seguir así como diversas explicaciones y aclaraciones que hacen de la guía una herramienta entendible y extrapolable a cualquier servicio de oncología ginecológica. En algunas intervenciones es necesario especificar el nivel de recomendación científica en el que se basan.

### **5.1. Guía de manejo de los tumores de cérvix del Departamento de Salud de Castellón**

#### **5.1.1. MANEJO DEL ESTADIO T1A**

(7)  Recomendación general: es fundamental que el estadio T1a venga diagnosticado en base a una pieza de conización examinada por un anatómo-patólogo experto. Para el posterior manejo, es necesaria una revisión histológica

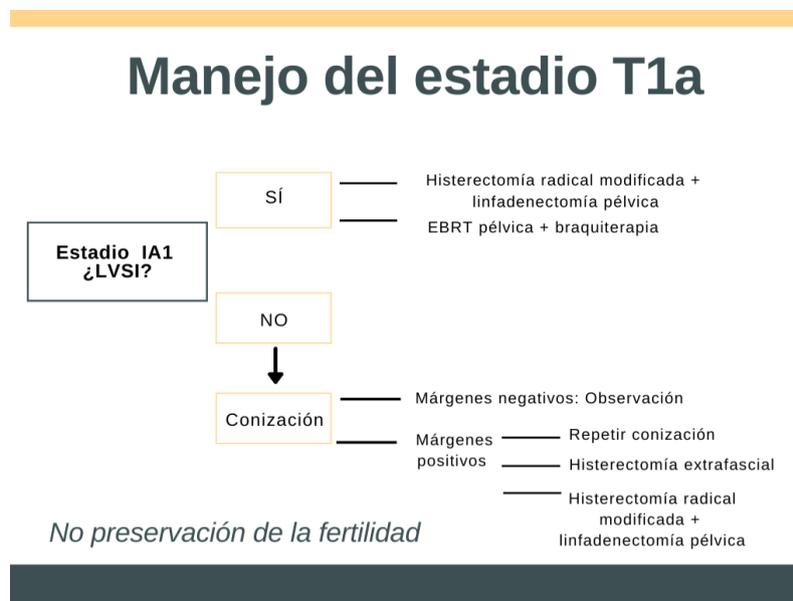
específica, medición adecuada de las dimensiones horizontales máximas, profundidad de la invasión, estado de los márgenes, patología coexistente y la invasión linfovascular.

La conización con bisturí frío ha dejado en un segundo plano la conización con asa o láser en mujeres que desean una preservación de la fertilidad. Especial cuidado en la obtención de una pieza intacta (no fragmentada) con mínimo artefacto térmico.

A la hora de la consecución de la pieza de conización, los márgenes quirúrgicos deben de estar libres de enfermedad invasiva y preinvasiva.

El manejo de las mujeres con enfermedad en estadio T1a1 debe adecuarse según la edad, deseo de preservación de la fertilidad y la presencia o ausencia de invasión linfovascular (LVSI).

(10–14) Sin tener en cuenta la preservación de la fertilidad



**Algoritmo 1. Manejo del estadio T1a sin preservación de la fertilidad**

#### No LVSI (Algoritmo 1)

En todos los supuestos a continuación explicados, previamente se tiene que practicar una **biopsia en cono (conización)**:

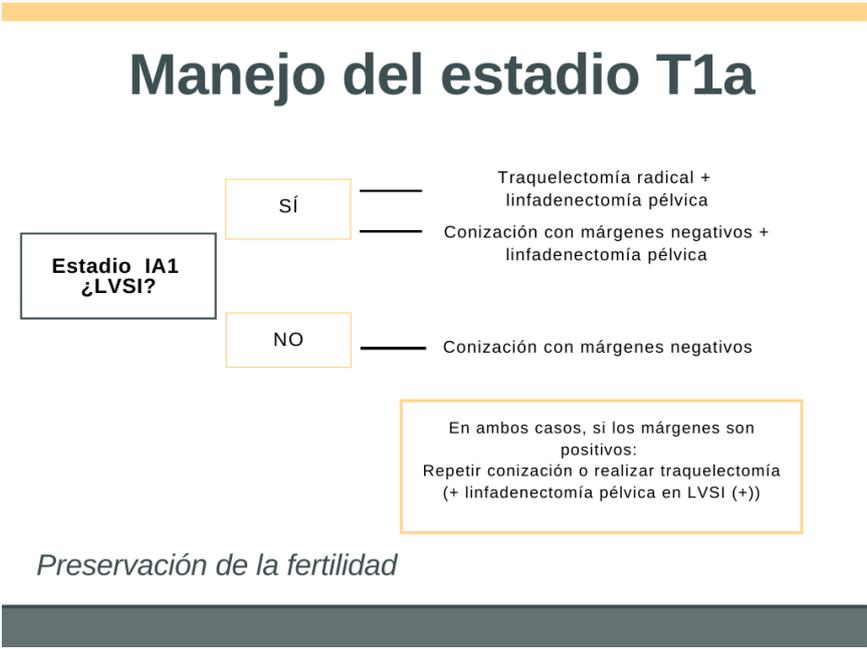
- Márgenes negativos: Observación.
- Márgenes positivos para displasia o carcinoma (a excepción de enfermedad preinvasiva en ectocérvix): Considerar repetir la conización para evaluar mejor la profundidad de la invasión para descartar un estadio de enfermedad IA2/IB1;

o histerectomía extrafascial o radical modificada más linfadenectomía pélvica (categoría 2B para disección nodal) (considerando el ganglio centinela).

**(7) Con LVSI (y estadio T1a2)**

- Histerectomía radical modificada más linfadenectomía pélvica (considerar el ganglio centinela) o EBRT pélvica (radioterapia externa) más braquiterapia.

**(10–14) Preservación de la fertilidad (Algoritmo 2)**



**Algoritmo 2. Manejo del estadio T1a preservando de la fertilidad**

**No LVSI**

- Estadio IA1: Conización con márgenes negativos (preferiblemente una pieza no fragmentada con al menos 3mm de márgenes negativos). Si los márgenes son positivos, repetir la conización o realizar una traquelectomía.

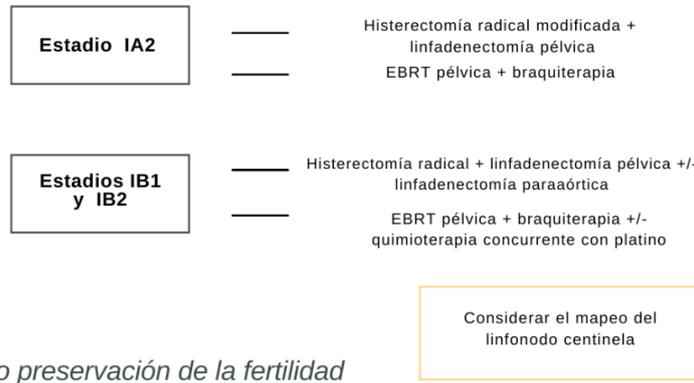
**Con LVSI**

- Estadio 1A1 y estadio 1A2: traquelectomía radical más linfadenectomía pélvica (considerar el ganglio centinela) o conización con márgenes negativos (preferiblemente una muestra no fragmentada con al menos 3mm de márgenes negativos). Si márgenes positivos, repetir conización o realizar traquelectomía más linfadenectomía pélvica (considerar ganglio centinela).

5.1.2. MANEJO DE LOS ESTADIOS T1A2, T1B1 Y ESTADIO T1B2

Sin preservación de la fertilidad (Algoritmo 3)

**Manejo de los estadios T1a2, T1b1, T1b2**



**Algoritmo 3. Manejo de los estadios T1a2, T1b1, T1b2 sin preservación de la fertilidad**

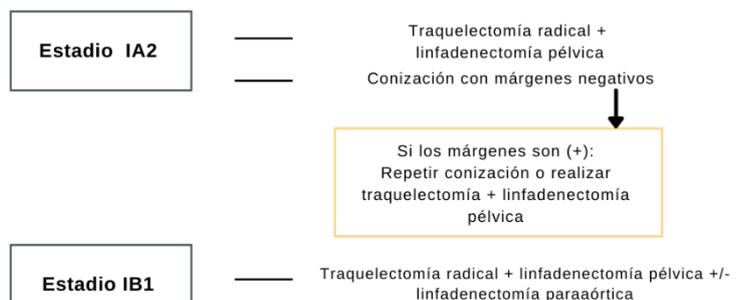
- Aplicable al estadio T1a2: Histerectomía radical modificada más linfadenectomía pélvica (considerar el ganglio centinela) o EBRT pélvica (radioterapia externa) más braquiterapia.
- Aplicable a los estadios T1b1 y T1b2: Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica (categoría 1) +/- linfadenectomía paraaórtica (categoría 2B) (considerar ganglio centinela), o EBRT pélvica más braquiterapia +/- quimioterapia concurrente con platino.

Preservación de la fertilidad

**Manejo de los estadios T1a2, T1b1**

**Algoritmo 4. Manejo de los estadios T1a2, T1b1-preservando la fertilidad**

- Aplicable al estadio T1a2: Traquelectomía radical más linfadenectomía pélvica (considerar ganglio centinela) o conización con márgenes negativos



*Preservación de la fertilidad*

(preferiblemente una muestra no fragmentada con al menos 3mm de márgenes negativos). Si márgenes positivos, repetir conización o realizar traquelectomía más linfadenectomía pélvica (considerar linfonodo centinela).

- Aplicable a los estadios T1b1 (< 2cm): traquelectomía radical más linfadenectomía pélvica +/- linfadenectomía paraaórtica (considerar ganglio centinela)

(7)Explicaciones adicionales:

En este caso, en comparación con el manejo del estadio anteriormente explicado, tanto la conización como la histerectomía simple son un tratamiento adecuado para pacientes en estadio T1a2 de enfermedad.

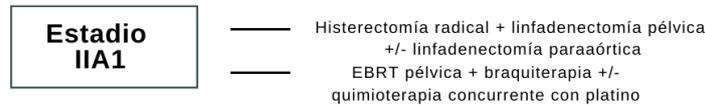
Sin embargo, sí se puede considerar la estadificación ganglionar en pacientes con datos negativos de LVSI y debe realizarse en pacientes con positividad para LVSI. La biopsia del ganglio centinela vuelve a considerarse un método adecuado para la estadificación ganglionar.

La histerectomía rutinaria después del tratamiento conservador sigue sin estar recomendada para el estadio T1a.

### 5.1.3. MANEJO DEL ESTADIO T2A1

A partir de este estadio es complicada la preservación de la fertilidad y **a rasgos generales**, se practicará una histerectomía radical más linfadenectomía pélvica +/- linfadenectomía paraaórtica, considerando el ganglio centinela (aunque realmente a partir de aquí ya no haría falta pues igualmente se practica la linfadenectomía); o bien, EBRT (radioterapia externa) pélvica más braquiterapia +/- quimioterapia concurrente con platino (**Algoritmo 5**).

## Manejo del estadio T2a1



*A partir de este estadio es complicado preservar la fertilidad*

### Algoritmo 5. Manejo del estadio T2a1

En cuanto al tratamiento indicado en una situación de **ganglios linfáticos negativos en estadificación radiológica**, la opción de elección es el tratamiento quirúrgico radical mínimamente invasivo llevado a cabo por un ginecólogo experto ( **B** ).

**B** La técnica estándar para la estadificación ganglionar es la linfadenectomía pélvica sistemática con previa biopsia del ganglio centinela, mediante combinación de colorante azul con radiocoloide (Tecnecio 99) o como alternativa a este colorante; el verde de indocianina.

Por tanto, previo al tratamiento quirúrgico es fundamental evaluar los ganglios linfáticos, siendo óptimo un estudio intraoperatorio de todos los **ganglios centinelas** de ambas partes de la pelvis así como de cualquier nódulo linfático que haga sospechar de malignidad. Si el ganglio centinela no es detectado se debe continuar el estudio igualmente hacia los ganglios linfáticos pélvicos. En consecuencia, si el estudio intraoperatorio describe resultados **negativos** o directamente no es realizado, se practicará una linfadenectomía pélvica sistemática. Las regiones que con mayor frecuencia presentan ganglios positivos (ganglios centinela) y a las cuales se les debe prestar especial atención a la hora de llevar a cabo la disección sistemática de los ganglios linfáticos son: la fosa obturatriz, las regiones ilíacas externas y comunes bilaterales y la región presacra. Si la sospecha de malignidad no es macroscópica, los ganglios ilíacos externos distales (circunflejos) deben ser preservados.

A la hora de seleccionar el tipo de histerectomía radical (ampliación de la resección parametrial) es necesario tener en cuenta los factores de riesgo/pronóstico identificados preoperatoriamente. A grandes rasgos, los principales factores pronósticos de la oncología son: el tamaño del tumor, la invasión máxima del estroma y la LVSI. Éstos se utilizan para dividir a los pacientes según su riesgo alto, intermedio o bajo de fracaso del tratamiento, para ellos es conveniente revisar la modificación de la clasificación de Querleu Morrow (*ir al apartado de Anexo*).

En aquellas mujeres premenopáusicas con carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma relacionado con el VPH debe ofrecerse la opción de la preservación ovárica, sin embargo, la salpingectomía bilateral se debe de tener en consideración.

Si los resultados ofrecen datos **positivos** para afectación ganglionar intraoperatoria, incluyendo macrometástasis o micrometástasis, se deberá de paralizar la disección adicional de los ganglios linfáticos pélvicos y la histerectomía radical. Éstas pacientes deben de ser derivadas para quimiorradioterapia definitiva por considerarse un estadio avanzado de la enfermedad.

Opciones alternativas al tratamiento:

En el caso de factores desfavorables para el pronóstico oncológico y de morbilidad, la radioterapia definitiva (incluida la braquiterapia) se considera un tratamiento eficaz.

Cuando los ganglios linfáticos pélvicos resultan positivos en la estadificación radiológica se deben de tener en cuenta las siguientes premisas:

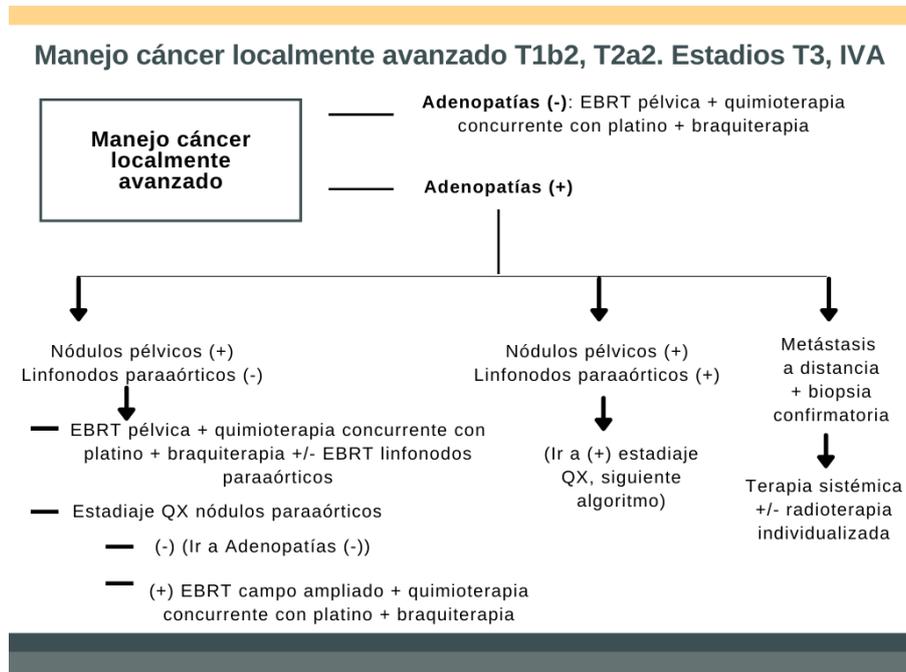
Se recomienda quimiorradioterapia definitiva cuando es indiscartable la afectación de ganglios linfáticos pélvicos mediante pruebas de imagen. En este caso, aunque los ganglios linfáticos paraaórticos sean negativos en las imágenes, se puede considerar su disección.

Valorar la resección de ganglios linfáticos pélvicos sospechosos.

(10–14)

5.1.4. MANEJO DEL CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO ESTADIOS T1B2, T2A2. ESTADIOS T3, IVA

Cuando la estadificación ha sido realizada en base a **imágenes radiológicas**, el manejo será diferente según si las adenopatías son negativas o positivas:



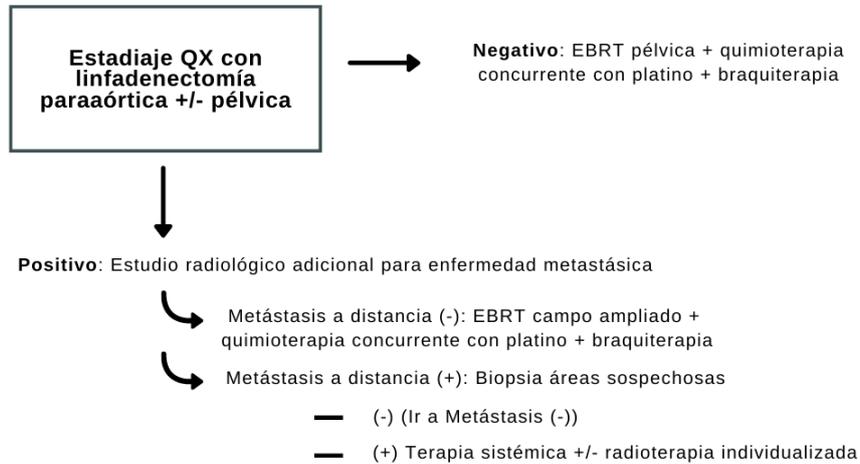
Algoritmo 6. Manejo cáncer localmente avanzado. Estudio radiológico

- (Algoritmo 6) **Adenopatías negativas:** EBRT pélvica más quimioterapia concurrente con platino más braquiterapia (categoría 1)
- **Adenopatías positivas** (TC, RMI, PET-TC, Laparoscopia):
  - ❖ Nódulos pélvicos positivos; ganglios paraaórticos negativos:
    - EBRT pélvica más quimioterapia concurrente con platino más braquiterapia (categoría 1) +/- EBRT de linfonódulos paraaórticos
    - Estadíaie quirúrgico de los nódulos paraaórticos:
      - Negativas: (el mismo del apartado *Adenopatías negativas*)
      - Positivas: EBRT de campo ampliado más quimioterapia concurrente con platino más braquiterapia
  - ❖ Nódulos pélvicos y paraaórticos positivos: (*el mismo que positividad en estadíaie quirúrgico*)

- ❖ Metástasis a distancia con biopsia confirmatoria según indicación clínica: terapia sistémica +/- radioterapia individualizada

Por otro lado, según el resultado del **estadaje quirúrgico** con linfadenectomía paraaórtica +/- pélvica, diferente será el abordaje:

### Manejo cáncer localmente avanzado T1b2, T2a2. Estadios T3, IVA



Algoritmo 7. Manejo cáncer localmente avanzado. Estudio quirúrgico

- **(Algoritmo 7) Negativo:** EBRT pélvica más quimioterapia concurrente con platino más braquiterapia (categoría 1)
- **Positivo:** Estudio radiológico adicional para la enfermedad metastásica según esté clínicamente indicado.
  - ❖ Metástasis a distancia negativas: EBRT de campo ampliado más quimioterapia concurrente con platino más braquiterapia.
  - ❖ Metástasis a distancia positivas: Biopsia de áreas sospechosas según esté indicado:
    - Negativa: (el mismo que las *metástasis a distancia negativas*)
    - Positiva: terapia sistémica +/- radioterapia individualizada

(7) Explicaciones adicionales:

Estadios T1b2/T2a2

En el supuesto de obtener ganglios **negativos** en la **estadificación radiológica**:

**A** El tratamiento estándar son la quimiorradioterapia basada en platino y la braquiterapia definitivas.

**C** Estaría permitida la disección de los nódulos linfáticos paraaórticos (hasta la mesentérica inferior, pero preferiblemente hasta la vena renal izquierda) siempre que se lleve a cabo antes de la quimiorradioterapia y la braquiterapia, sin embargo, la disección de los ganglios linfáticos pélvicos no es prioritaria.

**C** Otra alternativa planteada pero no libre de controversia pues no supone beneficio en la reducción del tamaño del tumor con respecto al pronóstico es la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical.

Si los ganglios aparecen **afectos** en la estadificación radiológica:

**A** Se pasa directamente a la quimiorradioterapia y braquiterapia definitivas

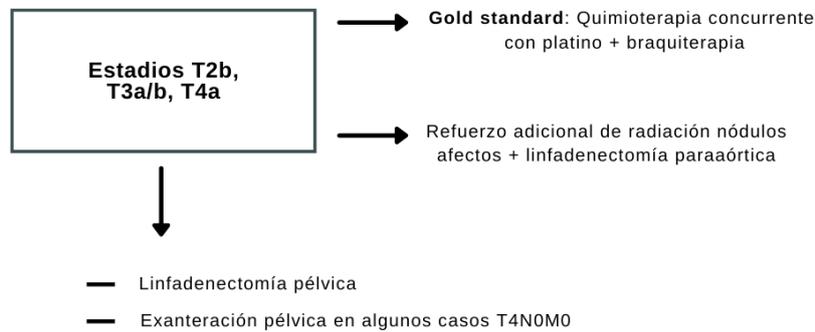
**C** Aplicar a modo adicional un refuerzo de radiación a los nódulos linfáticos afectados.

Está permitida la disección de los ganglios linfáticos paraaórticos previa al tratamiento para la estadificación en aquellas pacientes con dichos ganglios negativos en las pruebas de imagen.

**A** Aceptable la disección de ganglios pélvicos sospechosos (citorreducción ganglionar).

Estadios T2b, T3a/b, T4a

**Manejo cáncer localmente avanzado T1b2, T2a2. Estadios T3, IVA**



**Algoritmo 8. Manejo cáncer localmente avanzado. Estadios T2b, T3a/b, T4a**

**A** Recomendada directamente la quimiorradioterapia basada en platino y braquiterapia definitivas.

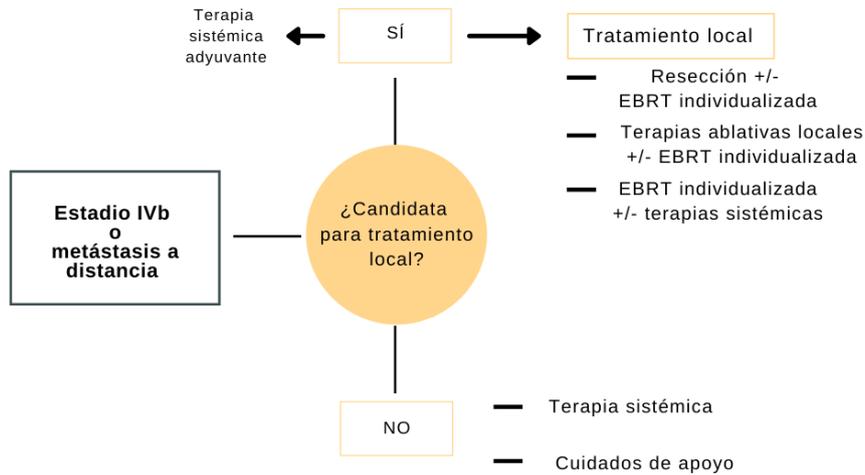
**C** Aplicar a modo adicional un refuerzo de radiación a los nódulos linfáticos afectos. Está permitida la disección de los ganglios linfáticos paraaórticos previa al tratamiento para la estadificación en aquellas pacientes con dichos ganglios negativos en las pruebas de imagen.

Aceptable la disección de ganglios pélvicos sospechosos.

Sin embargo, la exanteración pélvica sólo es una opción en ciertos casos con enfermedad en estadio T4N0M0.

5.1.5. MANEJO DEL ESTADIO IVB O METÁSTASIS A DISTANCIA

Manejo del estadio T4b o metástasis a distancia



Algoritmo 9. Manejo del estadio T4b o metástasis a distancia

(10–14) (Algoritmo 9) Se dividirán a las pacientes en función de si son candidatas para tratamiento local o no:

- Candidata para tratamiento local:
  - ❖ Tratamiento local: resección +/- EBRT individualizada o terapias ablativas locales +/- EBRT individualizado o EBRT individualizado +/- terapias sistémicas
  - ❖ Considerar terapia sistémica adyuvante
- No candidata para tratamiento local: terapia sistémica o mejores cuidados de apoyo

(7) Explicaciones adicionales:

No es una situación extraña que el cáncer de cérvix se presente como enfermedad metastásica a distancia.

- ☑ Se procederá a un estudio diagnóstico completo para la evaluación de la extensión de la enfermedad, valoración de tratamiento activo y tipo, incluyendo apoyo y cuidados.

**B** En pacientes médicamente candidatas se propone la quimioterapia combinada a elegir entre dos regímenes de primera línea: carboplatino/paclitaxel o cisplatino/paclitaxel.

En mujeres que presentan un buen estado funcional y en las cuales la balanza de beneficio-toxicidad en los aparatos gastrointestinal y genitourinario es favorable tras exhaustiva valoración y discusión con las pacientes, se recomienda completar la quimioterapia estándar con Bevacizumab.

**D** Si la enfermedad a pesar de ser metastásica se encuentra limitada y confinada a ganglios linfáticos paraaórticos, se deberá adoptar una actitud curativa mediante quimiorradioterapia definitiva con extensión de los campos de radiación, incluyendo la braquiterapia. Asimismo, plantear citorreducción quirúrgica del nódulo linfático que se encuentra aumentado más quimioterapia adicional.

Si el único lugar de enfermedad a distancia es un ganglio clavicular, también se adoptará una actitud curativa mediante quimiorradioterapia con intención curativa. El algoritmo de tratamiento permite incluir quimioterapia adicional.

**C** En los casos en los cuales existe alto riesgo de recidiva, márgenes positivos, ganglios linfáticos positivos o LVSI, se puede contemplar la quimioterapia adyuvante.

Si la paciente no ha sido tratada previamente con radioterapia y presenta síntomas como el sangrado o dolor, tiene especial consideración la radioterapia

#### 5.1.6. (10–14) HALLAZGO INCIDENTAL DE CÁNCER INVASIVO EN LA HISTERECTOMÍA SIMPLE (EXTRAFASCIAL). PERSISTENCIA DE LA ENFERMEDAD

El hallazgo incidental puede suceder en un **estadiaje T1a1** en el cual se obtiene una revisión patológica, pero **no se encuentra positividad para LVSI**. Se entraría por tanto en uno de los siguientes supuestos de seguimiento/vigilancia:

- Intervalo de historial y examen físico cada 3-6 meses durante dos años, cada 6-12 meses por 3-5 años, después anualmente basado en el riesgo de la paciente para sufrir una recidiva de la enfermedad.
- Screening con citología cervical/vaginal anual según indicación para la detección de neoplasia del tracto genital inferior.
- Pruebas de imagen dependientes del estadio para el seguimiento.
- Evaluación de laboratorio (hemograma, nitrógeno ureico en sangre [BUN], creatinina) según se indique, basándose en los síntomas o los resultados de la exploración sospechosa de recidiva.
- Educación del paciente sobre los síntomas de posibles recidivas, autoexámenes periódicos exámenes, estilo de vida, obesidad, ejercicio, salud sexual (por ejemplo, uso de dilatadores vaginales, lubricantes/humectantes, terapia hormonal sustitutiva), dejar de fumar, asesoramiento de la nutrición, y los posibles efectos a largo plazo y efectos tardíos del tratamiento

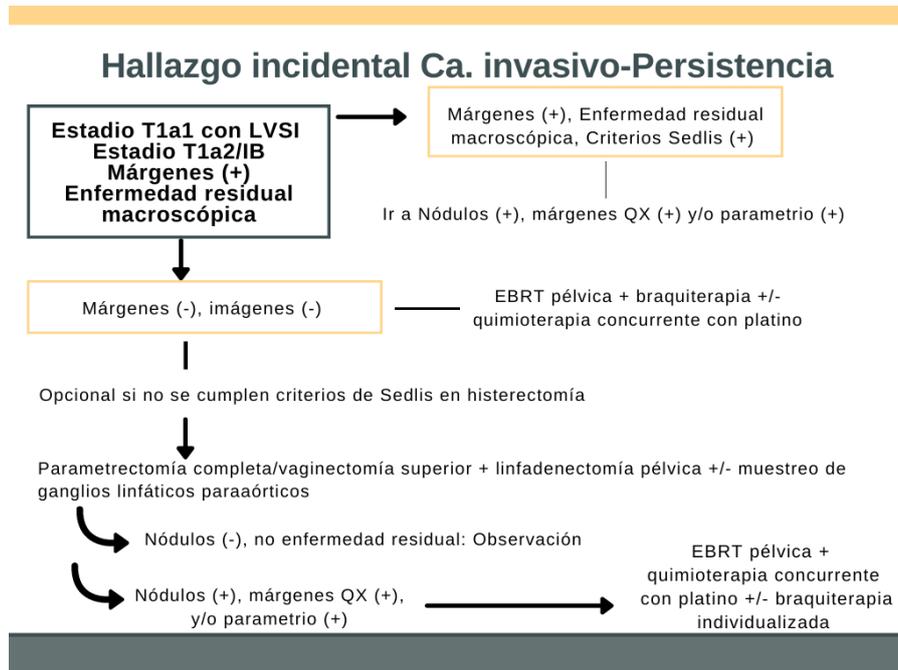
Ahora bien, cuando en el estadio T1a1 se detecta LVSI o es un estadio T1a2/IB o márgenes positivos/enfermedad residual macroscópica se procederá a la obtención del historial y examen físico, hemograma (incluyendo plaquetas), test de la función hepática/estudios de la función renal e imágenes. Éstas últimas nos informarán sobre (Algoritmo 10):

→ **Márgenes negativos; imágenes negativas:**

- EBRT pélvica más braquiterapia +/- quimioterapia concurrente con platino. (*Si el tratamiento no es suficiente pasar a la fase de seguimiento/vigilancia vistos en el estadio T1A1*)
- Opcional si no se cumplen los criterios de Sedlis (*ir al apartado de Anexo*) en la muestra de histerectomía:
  - Parametrectomía completa/vaginectomía superior más linfadenectomía pélvica +/- muestreo de ganglios linfáticos paraaórticos (categoría 2B para el muestreo de ganglios linfáticos paraaórticos:
    - Nódulos negativos; no enfermedad residual: observación
    - Nódulos positivos y/o márgenes quirúrgicos positivos y/o parametrio positivo: EBRT pélvica (EBRT de linfonódulos paraaórticos si los

linfonódulos paraaórticos resultan positivos) más quimioterapia concurrente con platino (categoría 1) +/- braquiterapia individualizada (si los márgenes vaginales son positivos)

→ **Márgenes positivos, enfermedad residual macroscópica, imágenes positivas, o características del tumor primario que cumplen los criterios de Sedlis:** (*misma actuación que Nódulos positivos y/o márgenes quirúrgicos positivos y/o parametrio positivo*)



**Algoritmo 10. Hallazgo incidental Ca. Invasivo-Persistencia**

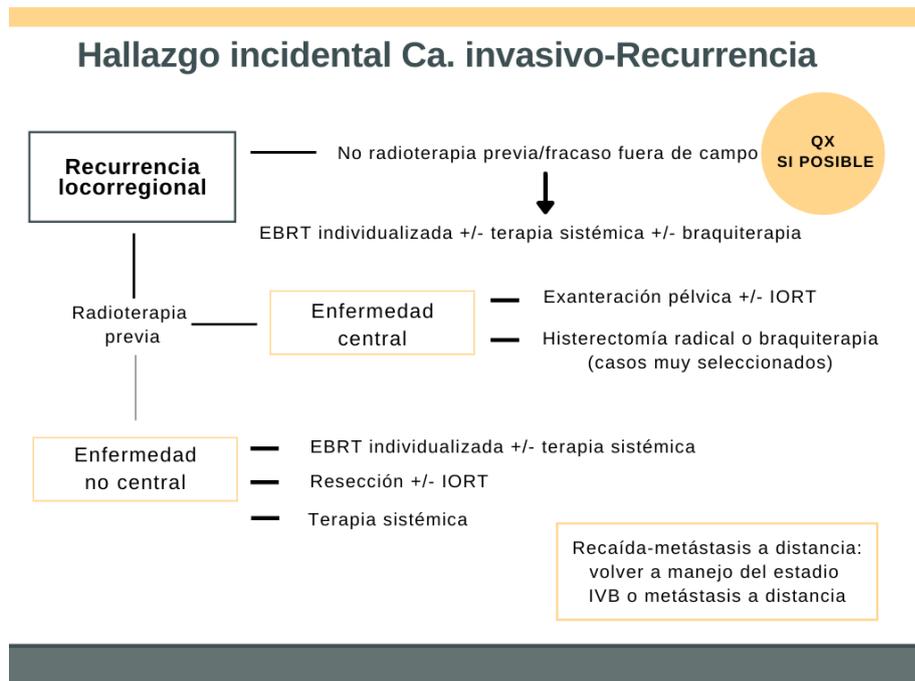
### 5.1.7. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

En estos casos, el estudio se realiza teniendo en cuenta la persistencia de enfermedad. Será un estudio adicional por imagen según indicación clínica o exploración quirúrgica en casos seleccionados (Algoritmo 11):

- **Terapia para la recaída (recurrencia local/regional):**
  - No hay radioterapia previa o fracaso fuera del campo previamente tratado → considerar la resección quirúrgica si es posible:
    - EBRT individualizada +/- terapia sistémica +/- braquiterapia.
  - Sí radioterapia previa:
    - Enfermedad central:

- Exanteración pélvica +/- IORT (radioterapia intraoperatoria) (categoría 3 para IORT)
- Pacientes cuidadosamente seleccionados con pequeñas lesiones (<2cm) → histerectomía radical o braquiterapia
- En enfermedad no central:
  - EBRT individualizada +/- terapia sistémica
  - Resección +/- IORT (categoría 3 para IORT)
  - Terapia sistémica

Si en todas estas alternativas planteadas se producen recidivas, se realizará terapia sistémica o el mejor cuidado de apoyo posible.



**Algoritmo 11. Tratamiento de la Recurrencia**

- **Terapia para la recaída (metástasis a distancia):** (volver al tratamiento para el estadio IVB o metástasis a distancia)

### 5.1.8. ENFERMEDAD RECURRENTE. ALGUNOS APUNTES

Ante enfermedad recurrente, como punto de partida deberemos profundizar en el manejo diagnóstico. La finalidad será excluir cualquier metástasis a distancia o extensión del tumor locorregional por encima del tratamiento curativo. Como en cualquier tipo de tumor, la confirmación diagnóstica de la recidiva vendrá proporcionada

por el examen histológico, recomendándose a la vez, un trabajo diagnóstico completo a través de la adición de pruebas de imagen para valorar el estado de la enfermedad local regional y sistémica, porque, por ejemplo, en las pacientes que presenten diversas metástasis ganglionares/a distancia o enfermedad local pero multifocal con afectación amplia de la pared pélvica, por norma general no son candidatas para tratamiento curativo. Es fundamental por tanto, tener presentes los factores pronósticos en relación a la posible mayor morbilidad producida por el tratamiento, la paciente será aconsejada sobre las alternativas de tratamiento y también sus riesgos y consecuencias (☑).

Si el tratamiento viene planteado con intención curativa, será necesaria la implicación de un equipo multidisciplinar (ginecólogo-oncólogo, radiooncólogo, radiólogo, patólogo, oncólogo médico, urólogo, cirujano plástico) para establecer una estructuración diagnóstica, de tratamiento y seguimiento únicas. Se discutirán los casos difíciles y la posibilidad de derivación a centros altamente especializados. Participar en ensayos clínicos puede ser importante para mejorar la evidencia clínica existente sobre el efecto del tratamiento curativo seleccionado (☑).

A continuación se plantean las actitudes a seguir en función de diferentes supuestos de enfermedad recurrente.

### **Recidiva pélvica central tras cirugía primaria**

El tratamiento de elección es la quimiorradioterapia definitiva combinada con braquiterapia adaptativa guiada mediante imagen. La radioterapia no es un sustitutivo de la braquiterapia.

Las lesiones serán tratadas ambas con braquiterapia pero en función de sus características, diferente será la metodología: las lesiones pequeñas superficiales (menores de 5mm de grosor) en la vagina serán tratadas con cilindro vaginal, ovoides o moldes, mientras que otro tipo de lesiones requerirán técnicas intracavitarias intersticiales combinadas.

### **Recidiva en pared pélvica lateral tras cirugía primaria**

El tratamiento de elección es la quimiorradioterapia definitiva.

- En casos muy seleccionados y siempre y cuando el tumor no se extienda ampliamente por la pared de la pelvis, se puede plantear la cirugía pélvica extendida.
- Si no se obtienen márgenes quirúrgicos libres una alternativa al tratamiento consistiría en procedimientos combinados de radioterapia que emplean radioterapia intraoperatoria o braquiterapia.
- Opciones que empiezan a ser relevantes aunque todavía en estudio son la quimioterapia o radioterapia seguidas de sobreimpresión mediante esterotaxia/braquiterapia intersticial guiada por imagen/terapia con haces de partículas.

En el supuesto de que las recidivas no se produzcan tras cirugía sino después de los procedimientos de radioterapia o quimiorradioterapia, las evidencias en cuanto a su manejo son las siguientes:

- La exanteración pélvica sólo está indicada en los casos de recidiva central que no afecten a la pared lateral ni ganglios extrapélvicos.
- Únicamente, la resección endopélvica lateral extendida se reserva para recidivas que se extienden como máximo hasta la pared lateral de la pelvis o cerca de ella.

En pacientes no candidatas para la cirugía de exanteración y que deberían ser derivadas a centros altamente especializados, se puede recurrir a la alternativa de reirradiación con braquiterapia adaptativa y guiada mediante imagen.

En cuanto al papel de la quimioterapia en las recidivas, no está indicado proporcionar más de 2-4 ciclos de quimioterapia combinada si se valora la idea de cirugía o radioterapia adicional, para así evitar periodos de inactividad terapéutica antes del tratamiento definitivo. Las recurrencias locorregionales que a priori parecen incurables, deben de ser evaluadas nuevamente para considerar un posible tratamiento radical si se consigue una respuesta importante. Las pacientes idóneas para recibir quimioterapia adyuvante son las que consiguen una buena recuperación dentro de los dos meses siguientes al tratamiento primario de la recidiva (.

## Recurrencias ganglionares y oligometastásicas

☑ Las recurrencias paraaórticas, mediastínicas y/o periclaviculares identificadas en aquellos campos antes irradiados, pueden ser tratadas con radioterapia externa radical siempre y cuando sea posible en combinación con quimioterapia concurrente. Irradiar de forma electiva los niveles ganglionares sucesivos por debajo y por encima es una práctica recomendada.

Los beneficios de la resección o extirpación de la recidiva ganglionar no están ampliamente verificados, y aunque puedan estar indicadas siempre se proporcionará radioterapia después.

En cuanto a las metástasis a distancia en otros órganos (pulmón, hígado, etc), deben de ser estudiadas bajo un comité representado por especialistas de todos los órganos implicados, para así individualizar el tratamiento según órgano-especificidad incluyendo resección local, ablación por radiofrecuencia, braquiterapia o radioterapia ablativa estereotáxica en función del tamaño y la situación anatómica de la lesión.

### 5.1.9. TRATAMIENTO PALIATIVO

La consideración de un tratamiento paliativo sólo se debe tener en cuenta una vez investigado el caso exhaustivamente por el comité multidisciplinar y atendiendo a las comorbilidades, síntomas y deseos de la paciente, acordando todo con el especialista en cuidados paliativos (☑) (Algoritmo 12).

**B** Como opción de elección se plantea la quimioterapia combinada paliativa consistente en taxo/platino con/sin bevacizumab.

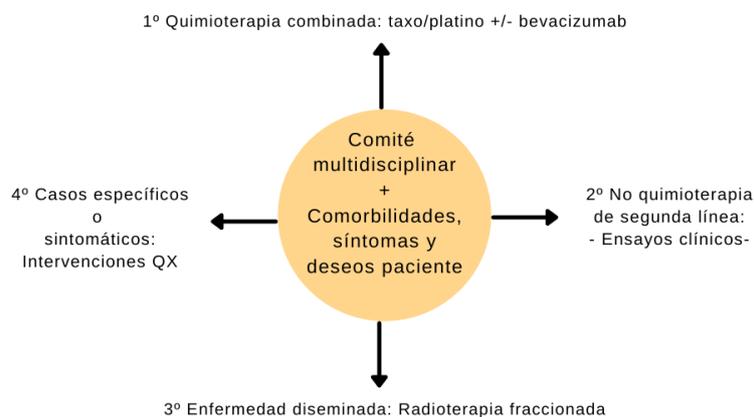
☑ Dado que no existe tipo alguno de quimioterapia estándar de segunda línea, las pacientes serán valoradas para ensayos clínicos. Debemos anteponer el bienestar de la paciente, así que, en caso de que presente síntomas; su tratamiento paliativo debe ir acorde a la situación clínica.

**D** La enfermedad diseminada presentada en el momento del diagnóstico, debe ser considerada para radioterapia fraccionada paliativa efectiva. Con ella se controla tanto

el sangrado, como el flujo y el dolor; síntomas frecuentes en la enfermedad pélvica o metástasis óseas.

✓ En caso específicos y en la mayor parte sintomáticos, se deben considerar intervenciones quirúrgicas. Por ejemplo, en las metástasis óseas que causan compresión de la médula espinal, debe valorarse la intervención neuroquirúrgica o radioterapia fraccionada a curso corto; o en la enfermedad sintomática obstructiva, se incluyen estomas de derivación y/o colocación de stents.

## Tratamiento paliativo



Algoritmo 12. Tratamiento paliativo

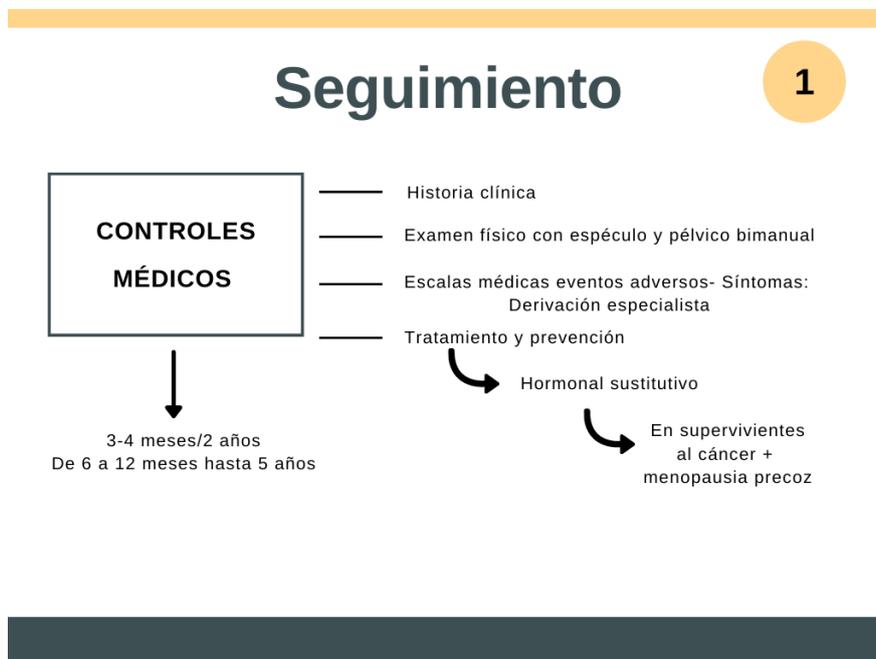
### 5.1.10. SEGUIMIENTO

Las recomendaciones generales para el seguimiento del cáncer de cérvix tienen como objetivo (✓):

- Controlar las recidivas mediante su detección precoz
- Proporcionar educación y apoyo a las pacientes
- Rehabilitación de la paciente para evitar complicaciones a nivel psicosocial, físico, social y existencial, incluso ya en el momento del diagnóstico. Un objetivo fundamental es asegurar la calidad de vida de dichas mujeres, incluyendo en los programa a los miembros de la familia/cuidadores siendo figuras relevantes en el proceso el psicólogo, terapeuta sexual, fisioterapeuta y dietista.

- Investigar nuevas estrategias de tratamiento evaluando sus resultados a largo plazo.
- Controlar la calidad de la atención

Cada control médico en las visitas debe de proporcionar la historia clínica de la paciente incluyendo los síntomas relevantes, examen físico con espéculo y pélvico bimanual, escalas médicas validadas que reflejen la evaluación de eventos adversos así como el tratamiento y prevención de éstos. Si los síntomas aparecen en relación al tratamiento debería considerarse la derivación a un especialista. Las pacientes son figuras activas en su enfermedad y es importante recordárselo educándolas sobre los síntomas de una posible recidiva y los efectos a largo plazo del tratamiento. A su vez, deben ser aconsejadas sobre salud sexual, nuevos estilos de vida, dieta, ejercicio físico, obesidad y hábitos tóxicos.



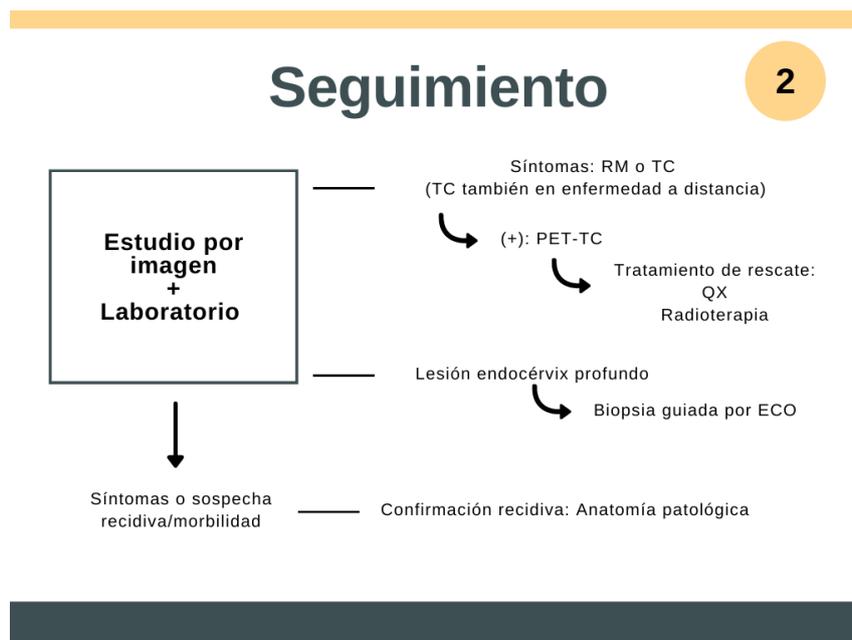
**Algoritmo 13. Seguimiento**

☐ (Algoritmo 13) Los intervalos de seguimiento se enfocan de manera individualizada teniendo en cuenta los factores pronósticos, modalidad de tratamiento, el riesgo estimado y/o los efectos secundarios. A grandes rasgos, los esquemas de seguimiento suelen aplicarse de 3 a 4 meses durante los 2 primeros años, y posteriormente de 6 a 12 meses hasta 5 años.

**D** El tratamiento hormonal sustitutivo bajo las recomendaciones habituales de la menopausia viene considerado en las pacientes supervivientes al cáncer y con menopausia precoz. Este tratamiento con frecuencia consiste en estrógenos y progesterona siempre y cuando se conserve el útero, en caso contrario, se recurrirá a monoterapia con estrógenos.

**✓** (Algoritmo 14) El estudio por imagen así como el de laboratorio queda reservado si aparecen síntomas o hallazgos sospechosos de recidiva o morbilidad. En caso de sintomatología, las pruebas por imagen recomendadas son la RM o TC. Si dichas pruebas aportan un resultado positivo, el siguiente paso es un PET-TC de cuerpo entero si se considera el tratamiento de rescate consistente en cirugía o radioterapia. La confirmación diagnóstica de de tumor persistente o recurrencia viene siempre dada por anatomía patológica.

Si una lesión se encuentra en el endocérnix profundo en el momento de contemplación de tratamiento conservador o quimiorradioterapia definitiva, la biopsia tru-cut guiada por ecografía, será la alternativa de elección. Cuando dichas lesiones son a distancia, los métodos guiados por ecografía o TC apoyan el diagnóstico de la anatomía patológica.



Algoritmo 14. Seguimiento

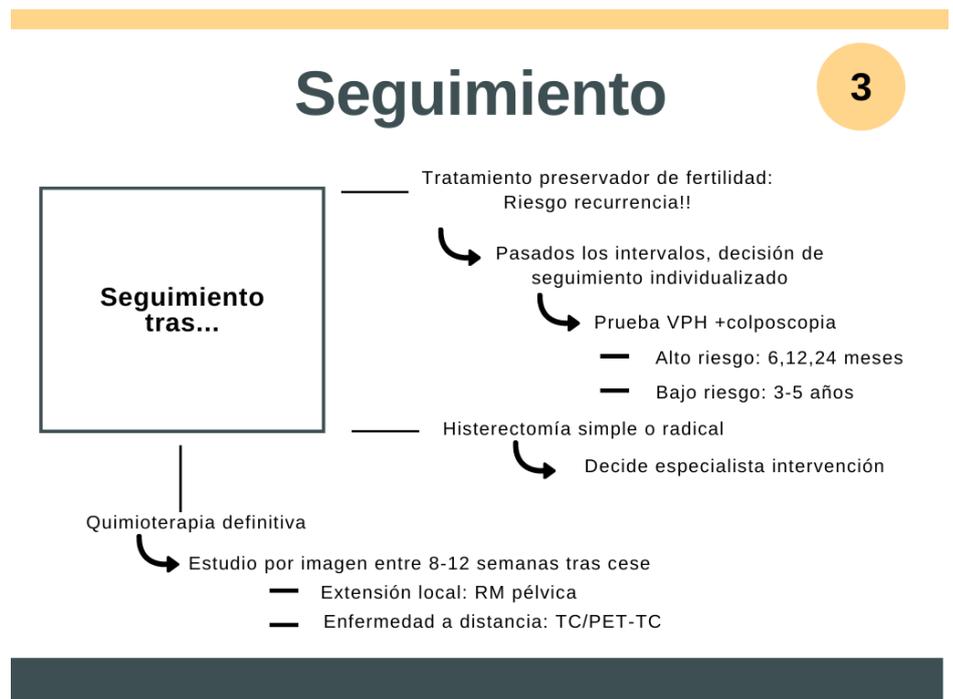
(Algoritmo 15) Una paciente sometida a un **tratamiento que preserva su fertilidad** permanece en riesgo de recurrencia, por lo que el seguimiento es imprescindible para detectar de forma precoz cualquier tipo de displasia del tracto genital inferior (**✓**). Los

esquemas de seguimiento se rigen por intervalos de 3 a 4 meses en los primeros dos años postintervención para luego realizar una pauta de 6 a 12 meses hasta cinco años, punto en el cual la paciente regresa al grueso del cribado poblacional, sin embargo, no existe una norma fija por lo que el seguimiento viene individualizado en función del riesgo de recidiva o complicaciones derivadas del tratamiento. Dicho seguimiento no debe olvidar la prueba del VPH (con o sin citología) combinada con colposcopia, este test se realizará a los 6, 12 y 24 meses si existe un alto riesgo, pero si da negativo; cada 3-5 años (C).

Si el tratamiento elegido ha sido una **histerectomía simple o radical**, el especialista involucrado en dicha intervención establecerá las pautas de seguimiento (✓).

**Tras quimioterapia definitiva**, se llevará a cabo un estudio con el mismo procedimiento de imagen que al inicio del estudio y no antes de los 3 meses sucesivos del cese del tratamiento, aunque si el caso es dudoso, puede reducirse el intervalo pero nunca antes de las 8 semanas sucesivas (✓). En referencia a la extensión local, el estudio óptimo viene representado por RM pélvica, mientras que para la enfermedad a distancia se recurrirá al TC de tórax/abdomen o PET-TC (B).

Es importante informar a las pacientes sobre las complicaciones derivadas de su tratamiento, como por ejemplo, la estenosis vaginal o sequedad; así como ofrecerle métodos que mejoren estas patologías o las eviten (dilatación vaginal, lubricantes y estrógenos locales) (✓).



Algoritmo 15. Seguimiento

## 5.2. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Dado que el presente trabajo consiste en una revisión sistemática de revisiones sistemáticas, resulta complicado resumir los resultados, únicamente podemos hacer hincapié en las valoraciones reflejadas por aquellos autores que elaboraron las guías más relevantes en las que se ha basado esta nueva guía:

- En el caso de la **NCCN**, los resultados de la búsqueda se redujeron seleccionando los estudios en humanos publicados en inglés. A u vez, estos resultados se limitaron a los siguientes tipos de artículos: Ensayo clínico-Fase II, Ensayo clínico-Fase III, Ensayo clínico-Fase IV, Guía, Ensayo controlado aleatorizado, Meta-análisis, Revisiones sistemáticas y Estudios de validación. Un total de 555 mujeres participaron en los ensayos GOG (Grupo de ginecología oncológica).
- La oncoguía de la **ESGO** se elaboró a partir de una revisión sistemática de los estudios publicados entre enero de 1997 y enero de 2017.

## 6. CONCLUSIONES

Todas las guías clínicas se basan en revisiones sistemáticas realizadas y recomendadas por un comité de expertos. Este trabajo consiste en una nueva revisión sistemática de las guías más relevantes referidas al manejo del cáncer de cérvix, el cual se entiende por un diagnóstico, tratamiento y seguimiento determinado e individualizado según cada paciente. El estadio de enfermedad y los desesos de las pacientes son los pilares fundamentales para una buena práctica clínica.

## 7. RECOMENDACIONES

- Por norma general, son tratados de forma quirúrgica los estadios iniciales de enfermedad, mientras que la enfermedad avanzada recurre a tratamientos sistémicos como la radioterapia o quimioterapia.
- Como concluíamos anteriormente, la guía es una valoración general realizada por expertos así que no pretende generar directrices a ningún profesional, sólo recomendaciones. Cada caso debe de ser individualizado en un comité de expertos, basándose en las guías médicas pero siguiendo siempre el propio juicio clínico.
- El estudio del ganglio centinela también se reserva para los estadios iniciales pues en estadios más avanzados igualmente será practicada una linfadenectomía. Su búsqueda simplemente nos dará información de que ha sido extraído o no correctamente.

## 8. ANEXO

### 8.1. (7) **Cáncer de cérvix en el embarazo**

El cáncer de cérvix es la neoplasia ginecológica más frecuentemente diagnosticada en las mujeres embarazadas; sin embargo la mayoría de las mujeres se encuentran en el estadio 1 de la enfermedad. El cáncer cervical invasivo durante el embarazo crea un dilema clínico y requiere el cuidado multidisciplinar previamente comentado. Las pacientes deben de tomar la difícil decisión para bien retrasar el tratamiento hasta la madurez fetal documentada o bien someterse a un tratamiento inmediato en función del estadio de la enfermedad. Las mujeres que retrasan el tratamiento hasta la madurez fetal deben de tener a sus hijos mediante cesárea programada. La traquelectomía radical con preservación del embarazo se ha realizado con éxito en algunas pacientes embarazadas con cáncer de cuello de útero en fase inicial.

Las pacientes con estadio inicial de la enfermedad suelen preferir una histerectomía radical y disección de nódulos en lugar de radioterapia para evitar la fibrosis por radiación y preservar sus ovarios. Pacientes con estadio I de enfermedad que retrasan el tratamiento hasta la madurez fetal pueden someterse a cesárea con histerectomía concurrente radical y disección de nódulos pélvicos. Para aquellas que eligen radioterapia- radioterapia tradicional con (o sin) protocolos de quimioterapia puede ser necesaria una modificación.

#### Recomendaciones generales

☑ En todos aquellos casos considerados como especiales, como puede ser el embarazo; es fundamental un asesoramiento multidisciplinar para consensuar un plan de tratamiento individual atendiendo a los deseos de la paciente, el estadio del tumor y la edad gestacional en el diagnóstico de la enfermedad. Siempre se buscará la seguridad oncológica de la mujer embarazada y supervivencia exenta de morbilidad adicional del feto. Necesaria la asociación terapéutica del centro de ginecología oncológica con un centro perinatal altamente cualificado en este tipo de casos, debido a la escasa incidencia del cáncer de cérvix durante el embarazo.

ⓓ Además de la confirmación clínica e histológica, el diagnóstico viene proporcionado por otras pruebas de imagen de elección como son la RM o una ecografía experta, el

PET-TC o PET-RM quedan reservados en circunstancias muy específicas debido a la exigencia de una alta experiencia y radiactividad del proceso.

✓ Como en la patología de base, la afectación maligna de los ganglios se estudia histológicamente, siendo posible una intervención mínimamente invasiva hasta la semana 24 de gestación.

D Existen diversas alternativas de tratamiento según el estadio de la enfermedad y el embarazo (habrá situaciones en las que se valorará la terminación o no del embarazo):

- Cirugía adaptada que contempla la extirpación del tumor mediante biopsia en cono o traquelectomía además del estudio de los ganglios linfáticos.
- Cirugía radical o quimiorradioterapia definitiva, donde no será posible la preservación del embarazo.
- Retrasar toda intervención terapéutica hasta la madurez fetal, una vez sucedido el parto por cesárea.
- Iniciar quimiorradioterapia hasta que se logre la edad de madurez fetal (máximo hasta las 32 semanas de gestación) y proseguir con el tratamiento oncológico después del parto (cesárea). En pacientes que se determina esta alternativa pero se encuentran en un estadio de enfermedad localmente avanzada o persiste tumor residual tras conización donde no es posible la extirpación completa, se valora la quimioterapia concurrente con platino pero después de las 14 semanas de gestación.

Se recomienda un parto por cesárea porque el parto natural tiene un impacto pronóstico negativo en esta patología. Además, la cesárea debe de ser realizada en la medida de lo posible después de la 32 semana de gestación.

(5) Ante una enfermedad pre-invasiva en el embarazo es fundamental la realización de una citología y colposcopia. Una citología anormal en el embarazo debe de ser estudiada mediante colposcopia y/o una derivación a oncología ginecológica; la investigación no debería aplazarse hasta después del embarazo. El objetivo de la posterior colposcopia es excluir la invasión, y en las pacientes adecuadas, es decir, con enfermedad pre-invasiva, retrasar el tratamiento hasta después del parto. Si se sospecha de invasión en la colposcopia, el siguiente paso diagnóstico viene representado por una biopsia.

Las características colposcópicas del cáncer invasivo no difieren entre mujeres embarazadas y no embarazadas aunque la colposcopia puede ser más complicada

durante el embarazo. Estas características pueden incluir vasos anormales, contorno superficial irregular, mosaicismo y punteado. La ausencia de invasión histológica no puede garantizarse con una biopsia en sacabocados que sólo demuestre NIC (neoplasia intraepitelial cervical).

Si se realiza una biopsia con asa, debe llevarse a cabo en un lugar en el que haya instalaciones para gestionar la hemorragia y en el que se pueda insertar un paquete vaginal después del procedimiento, lo que puede reducir el riesgo de sangrado. Las series de casos publicadas han demostrado que el riesgo de hemorragia significativa es de hasta un 25%, debido a la mayor vascularización del cuello uterino.

### Diagnóstico

Al menos dos tercios de los casos de cáncer de cérvix en el embarazo son diagnosticados en los dos primeros trimestres. La sintomatología de la enfermedad no difiere entre el estado de embarazo y no. Los síntomas relacionados con el cáncer, como el sangrado vaginal indoloro, el dolor pélvico y lumbar y la frecuencia urinaria, pueden imitar las complicaciones del embarazo. En consecuencia, un retraso puede significar que el cáncer se encuentre en un estadio superior cuando se produzca el diagnóstico. Por el contrario, hay pruebas que demuestran que los exámenes regulares durante el embarazo pueden dar lugar a un diagnóstico más temprano. Algunos estudios han sugerido que las posibilidades de que el cáncer de cuello uterino se diagnostique en sus primeras fases son tres veces más probables en el embarazo en comparación con los controles; el 76% de las lesiones diagnosticadas en el embarazo son de estadio IB1.

Todas las mujeres que presenten una sospecha de anomalía cervical en el embarazo requieren un riguroso examen pélvico (examen con espéculo y bimanual) incluyendo la evaluación colposcópica, independientemente de la edad gestacional.

Signos y síntomas: el estadio clínico y el tamaño del tumor determinarán los síntomas del cáncer cervical. Estadios tempranos de la enfermedad pueden ser un hallazgo accidental en el examen pélvico o investigaciones citológicas de rutina. Sin embargo, los síntomas pueden incluir además sangrado vaginal indoloro, flujo vaginal anormal, sangrado postcoital y dispareunia. Las pacientes con una enfermedad más avanzada pueden quejarse de disfunción urinaria, dolor pélvico, cambios en el hábito intestinal, dolor de espalda e hinchazón de piernas.

Examen: el examen debe evaluar el sangrado, la secreción y la presencia de lesiones en la vagina o en el cuello uterino. Cualquier lesión debe ser evaluada en términos de

tamaño, forma y consistencia. La ectopia cervical puede hacer que la evaluación del cuello uterino de una mujer embarazada sea más difícil. Las lesiones necróticas, friables y exofíticas son sospechosas y requieren más investigación. Una mujer con enfermedad invasiva sospechosa en el embarazo debe someterse a una biopsia cuidadosa para establecer el diagnóstico.

Vía de derivación: mujeres con cualquier sospecha de patología cervical durante el embarazo deben de ser derivadas de urgencia a un colposcopista experimentado o ginecólogo según la regla de las dos semanas.

#### Estadaje del cáncer de cérvix en el embarazo

RMI: es la primera línea de estadaje en estos casos, en centros experimentados. El ultrasonido debe de ser considerado como alternativa que evita la radiación ionizante. La RMI es segura en el embarazo y actualmente es el pilar de la estadificación del cáncer de cuello uterino. Es esencial tener en cuenta los desafíos del embarazo a la hora de interpretar la RMI. Estas dificultades pueden incluir que las venas pélvicas dilatadas sean adenopatías pélvicas, o una reducción de la calidad de la imagen debido a los movimientos fetales.

TC: puede considerarse esencial para obtener información diagnóstica sobre el bienestar materno. Cuando hay una alta sospecha de propagación pulmonar o pleural, los beneficios de realizar la investigación pueden superar los riesgos para el feto. En estas situaciones, se debe hacer todo lo posible para limitar la exposición del feto a la radiación y no comprometer la salud del bebé. Se debe considerar el blindaje abdominal y las dosis bajas de radiación. Se prefiere la RMN, ya que no hay radiación ionizante.

Linfadenectomía laparoscópica y biopsia del ganglio centinela: el estado de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico importante. Los agentes utilizados para rastreo del ganglio centinela son el colorante azul y el radiocoloide de tecnecio. Algunos colorantes azules, como la linfazurina, no han sido probados en el embarazo y deben evitarse. La evidencia sobre el uso de radiocoloides en el embarazo es limitada, sin embargo, estudios recientes muestran que la exposición del feto a la radiación es baja y el embarazo no debe considerarse una contraindicación absoluta. El uso de ICG ha demostrado ser seguro para la angiografía de la retina y para medir el flujo sanguíneo hepático en mujeres embarazadas. En la actualidad, el papel del rastreo del ganglio centinela en estas pacientes sigue sin estar claro. Se necesitan más ensayos para

aclarar las cuestiones de seguridad y, por el momento, no debe realizarse de forma rutinaria, a menos que sea en el contexto de ensayos clínicos.

### Opciones de tratamiento

Actualmente, los oncólogos ginecológicos que realizan traquelectomías radicales vaginales o laparoscópicas realizan rutinariamente el cerclaje cervical como parte del procedimiento. Sin embargo, la traquelectomía radical realizada por laparotomía es diferente, ya que el cerclaje no estaba incluido en la técnica inicial descrita. Dada la pérdida de sangre y el mal resultado fetal, no se aconseja la traquelectomía durante el embarazo, por el contrario, se puede recomendar quimioterapia neoadyuvante.

Hay pruebas limitadas de nivel A que demuestran que el cerclaje profiláctico reduce el riesgo de pérdida fetal y prematuridad. A pesar de ello, un estudio demostró una reducción del riesgo de pérdida fetal del 50% al 22% cuando se utiliza después de una traquelectomía radical vaginal. Las pacientes sometidas a traquelectomía deben de dar a luz mediante cesárea.

El parto por cesárea tendrá como objetivo evitar daños en los procedimientos reconstructivos realizados, reduciendo así la prematuridad en caso de embarazo posterior. Además, se han registrado hemorragias vaginales masivas después de un parto vaginal.

Para las pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, la quimioterapia neoadyuvante puede ayudar a tratar y controlar la enfermedad. Esto debe ser discutido formalmente dentro Comité de expertos. Esto permitirá la maduración del feto y el parto en una gestación adecuada mediante cesárea. El carboplatino es el agente quimioterapéutico de primera línea.

El carboplatino tiene una eficacia similar pero menos nefrotoxicidad y ototoxicidad que el cisplatino. Existen pruebas que demuestran que si el paclitaxel se utiliza junto con un único agente de platino, el tratamiento tiene resultados superiores con un periodo de remisión más largo. Aunque los estudios son limitados, los que existen han demostrado una mínima diseminación transplacentaria del paclitaxel.

La lactancia materna durante el tratamiento de quimioterapia está contraindicada. Los fármacos de quimioterapia pasan a la leche materna y pueden causar leucopenia neonatal. A su vez, aumenta el riesgo de infección para el bebé. Se recomienda un

intervalo de 14 días desde la última sesión de quimioterapia, para dar tiempo a que se elimine el fármaco de la leche materna. Hay pruebas que sugieren que un breve período de lactancia después de un embarazo estresante puede ser un beneficio psicológico para la mujer.

La vía de administración se determina por la presencia o ausencia de un tumor visible. Si el tumor sigue presente es preferible el parto por cesárea para reducir el riesgo de implantación de células cancerosas en la cicatriz de la episiotomía.

Las opciones de parto deben ser discutidas con la paciente y las contraindicaciones obstétricas para el parto vaginal serán explicadas. La recurrencia del tumor en las cicatrices de la episiotomía, la hemorragia y la infección son complicaciones bien documentadas del parto vaginal en esta cohorte de mujeres.

También se han descrito recidivas en la pared abdominal. Si el tumor es muy grande la consideración de un sistema de protección de la herida o de una incisión uterina corpórea puede ser beneficiosa. En esta circunstancia, la realización de una cesárea clásica puede reducir la pérdida de sangre.

El parto debe tener lugar en un hospital con una unidad neonatal de nivel 3, y la placenta debe ser enviada a anatomía patológica para excluir las metástasis.

## **8.2. NECC: Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del cuello uterino**

(10-14) El manejo de este tipo particular de cáncer de cérvix atenderá a las siguientes características:

### **- Enfermedad confinada al cérvix:**

- Tumor  $\leq 4$  cm:

#### **> Tratamiento primario:**

- Histerectomía radical más linfadenectomía pélvica (preferible si es apto para la cirugía primaria) +/- muestreo de ganglios linfáticos paraaórticos

#### **- Tratamiento adyuvante:**

- Quimioterapia (cisplatino/etopósido o carboplatino/etopósido)

- Quimiorradiación
- Quimiorradiación más braquiterapia
  - **Tratamiento adyuvante:**
    - Considerar terapia sistémica adicional
- Tumor >4 cm:
  - **Tratamiento primario:**
    - Quimiorradiación más braquiterapia
      - **Tratamiento adyuvante**
        - Considerar terapia sistémica adicional
    - Quimioterapia neoadyuvante (cisplatino/etopósido o carboplatino/etopósido) →  
considerar la histerectomía de intervalo:
      - Si ésta no se ha realizado:  
quimiorradiación más braquiterapia
      - Histerectomía de intervalo:
        - ☐ **Tratamiento adyuvante:**  
considerar adyuvancia con radioterapia o quimiorradiación
- **Enfermedad localmente avanzada (Ib3-IVa):**
  - **Tratamiento primario:**
    - Quimiorradiación más braquiterapia +/- quimioterapia adyuvante (cisplatino/etopósido o carboplatino/etopósido) (preferiblemente)
    - Quimioterapia neoadyuvante (cisplatino/etopósido o carboplatino/etopósido) seguido de quimiorradiación más braquiterapia
  - **Evaluar la respuesta al tratamiento:**
    - Responde favorablemente: el único tratamiento adyuvante sería la vigilancia. Si avanzara, volver al tratamiento para la recaída.
    - Persistencia o recidiva de enfermedad:
      - **Tratamiento adyuvante:**

- Enfermedad local: terapia sistémica, mejores cuidados de soporte o considerar exanteración pélvica
- Enfermedad metastásica a distancia: (regresar a manejo del estadio IVb o metástasis a distancia)

### **8.3. (5)Malignizaciones poco frecuentes**

Estos tumores son muy raros y en todos los casos deben de ser discutidos en comité, equipos supra-regionales para proporcionar un tratamiento y seguimiento compartido.

#### TUMORES NEUROENDOCRINOS (NETS)

Estos son raros especialmente en el tracto ginecológico y se clasifican de manera diferente. Esta terminología se introdujo en la década de 1970, pero la OMS en 2014 clasifica los tumores neuroendocrinos como de bajo grado NET para incluir los tumores carcinoides típicos y atípicos, y carcinomas neuroendocrinos de alto grado (NEC) que incluye los CNE de células pequeñas y los mixtos de células grandes.

Los tumores carcinoides cervicales primarios están mejor diferenciados y son extremadamente raros y por lo general, es necesario excluir un tumor primario del tracto gastrointestinal. Para un asesoramiento detallado sobre los carcinoides, deben consultarse las directrices estándar de las sociedades nacionales e internacionales.

Los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas representan probablemente menos del 1% de todos los cánceres de cuello uterino y se encuentran entre los más letales. Es importante diferenciar entre los cánceres puros de células pequeñas y los carcinomas escamosos poco diferenciados que tienen elementos neuroendocrinos, ya que probablemente se traten mejor como carcinomas epiteliales G3. Los carcinomas puros de células pequeñas se componen generalmente de células redondas pequeñas y tienen una tinción inmunocitoquímica característica. También se observan tumores mixtos de células grandes y pequeñas, que actualmente se incluyen en la familia de tumores NET.

La presentación clínica suele ser muy similar a la de cualquier otro carcinoma de cuello uterino, pero son ligeramente más frecuentes en el grupo de edad más joven. Se asocian a la exposición del VPH, pero son más frecuente los subtipos 16 y 34. Algunas pacientes pueden presentar hipercalcemia, que puede ser debido a la secreción de péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), sin evidencia de metástasis ósea, y

esto suele ser un factor de mal pronóstico. En ocasiones, las pacientes pueden presentar hiponatremia y SIADH. La estadificación y la investigación clínica son las mismas para todos los tipos de cáncer de cuello uterino, con una biopsia, una RM de pelvis y TAC con 18FDG PET. Los casos deben ser presentados en comité para una mayor discusión de la gestión de forma individual, pero no sería un estándar de cuidado.

Estadio temprano de enfermedad. En los casos de estadios tempranos, el enfoque estándar es la histerectomía radical y la disección de los ganglios linfáticos tras una discusión posterior del comité, a estas pacientes se les debe ofrecer quimioterapia adyuvante y radioterapia en prácticamente todos los casos, dado el alto riesgo de recaída. Los datos publicados muestran que prácticamente ningún paciente con enfermedad voluminosa en estadio II o superior se curará y sólo alrededor de 1/3 de los casos en estadio temprano tendrán una supervivencia a 5 años. Dado que no se han realizado ensayos clínicos, no hay evidencia firme que apoye el tratamiento adyuvante postoperatorio, pero muchos abogan por quimiorradiación concomitante a base de cisplatino o platino y etopósido adyuvantes seguidos de irradiación pélvica. No hay pruebas que apoyen el uso de la irradiación craneal profiláctica que había sido lo que algunos habían defendido en el pasado.

El esquema habitual de quimioterapia será una combinación de platino y etopósido, con 4-6 ciclos administrados a intervalos de 3 semanas. Se puede administrar carboplatino o cisplatino según la elección del clínico. No hay pruebas que respalden si deben administrarse 4 o 6 ciclos. Los oncólogos de pulmón que tratan cánceres de células pequeñas tienden a utilizar 4 ciclos, mientras que los que tratan cánceres ginecológicos tienden a utilizar hasta 6 ciclos.

Estadios avanzados de enfermedad. Para la enfermedad más avanzada, estadio IIB voluminoso (>5cm) o estadio superior, normalmente se recomienda inicialmente la quimioterapia. Muchos expertos recomiendan que se prescriban los fármacos y las dosis de quimioterapia utilizados para el cáncer de pulmón de células pequeñas, pero tampoco hay pruebas sólidas que lo respalden. La mayoría de los centros utilizan cisplatino o carboplatino combinados con etopósido y administran entre 4 y 6 ciclos de quimioterapia a intervalos de 3 semanas. En los pacientes que han tenido una muy buena respuesta a esta quimioterapia de inducción y cuando el tumor se haya reducido a menos de 4 cm y, además no hay evidencia de enfermedad metastásica a distancia, se debe discutir en el MDT para considerar la potencialidad de la histerectomía radical y la disección de los ganglios linfáticos. También considerar la posibilidad de realizar

una PET FDG de seguimiento antes de emprender un enfoque quirúrgico radical. Estas pacientes requerirán radiación adyuvante en el postoperatorio.

En el caso de las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante pero no logran una reducción suficiente para permitir la cirugía o si existen otras contraindicaciones, se debe considerar la posibilidad de aplicar una dosis alta de (quimio) radioterapia de haz externo y braquiterapia intracavitaria. Sin embargo, muy pocas pacientes alcanzan la remisión o la curación a largo plazo. Se puede ofrecer cisplatino semanal concomitante, pero hay que tener cuidado con el riesgo de neuropatía. Las dosis de radiación serán similares a las utilizadas en los cánceres escamosos de cuello uterino.

Los estudios que han desplegado la quimioterapia de alta dosis con el trasplante de médula y el mantenimiento no están probados. Igualmente, aunque el bevacizumab ha demostrado ser activo en los carcinomas de células escamosas del cuello uterino, no hay datos probados que apoyen su uso en los CNE de células pequeñas del cuello uterino. Sin embargo, un informe reciente de topotecán, paclitaxel y bevacizumab ha sugerido un posible beneficio, pero la serie fue pequeña y no aleatoria.

Enfermedad metastásica recurrente: En aquellos pacientes en los que la exploración muestra una enfermedad extrapélvica residual, persistente o progresiva, las opciones son muy limitadas. Se puede ofrecer quimioterapia de segunda línea, pero rara vez es eficaz. Los inhibidores de la topoisomerasa deberían ser potencialmente eficaces, pero el uso del topotecán ha sido muy decepcionante. Otros han utilizado el régimen CAVE utilizado en el cáncer de pulmón de células pequeñas, pero de nuevo con un efecto limitado. Varias series pequeñas en cánceres de ovario de células pequeñas han informado sobre dosis densas y dosis intensas de carboplatino y paclitaxel semanales, pero tampoco se identificaron respondedores a largo plazo. Hasta la fecha no se han identificado nuevos agentes dirigidos que sean eficaces, pero se espera que con los nuevos avances en patología molecular en el transcurso de los próximos años, se identifiquen nuevas dianas que den lugar a nuevos fármacos. Como se ha mencionado anteriormente, una pequeña serie ha sugerido que el topotecán, el paclitaxel y el bevacizumab pueden ser prometedores, aunque es necesario seguir evaluando.

Opciones de preservación de la fertilidad. Una vez más, no existe una experiencia a gran escala y estas pacientes deben ser tratadas por un equipo multidisciplinar con un cuidadoso asesoramiento de que el uso de la cirugía de preservación de la fertilidad no está probado en esta situación. Se puede considerar la quimioterapia neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel y alguna forma de cirugía conservadora. Dada la incertidumbre

del riesgo de recurrencia, los intentos tempranos de concebir y cirugía electiva post-parto pueden ser discutidos.

### TUMORES MUCINOSOS

Son muy raros, y es importante asegurarse de que no se trata de un tumor endometrial que se ha extendido al cuello del útero. El tratamiento clínico sería normalmente muy similar al de un escamoso o adenocarcinoma de cuello uterino, con un estudio estándar previo al tratamiento. La reciente revisión de la patología ha sugerido que existe un subtipo intestinal, que se comporta de forma diferente y puede explicar la escasa respuesta a los enfoques estándar basados en la quimioterapia.

Más recientemente se ha identificado el adenocarcinoma de tipo gástrico, que parece tener un peor pronóstico, por lo tanto, es importante reconocerlo. Son el grupo más numeroso de carcinomas no asociados al VPH. Suelen ser de mayor tamaño, con un estadio más elevado y peor resultado que los carcinomas asociados al VPH. Tienen un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y una menor tasa de supervivencia específica a los 5 años. Se caracterizan por la presión de abundante citoplasma claro, espumoso o pálido, bordes citoplasmáticos definidos, núcleos pleomórficos y focos de arquitectura de desviación mínima con mínima respuesta del estroma.

Si el tumor está confinado en el cuello uterino y mide menos de 4 cm, la histerectomía radical y la disección de los ganglios linfáticos pélvicos es el tratamiento de elección. Hay dudas sobre la radiosensibilidad de los tumores mucinosos en otras localizaciones, pero si el tumor no se considera adecuado para la resección quirúrgica, entonces se considerará la quimiorradiación concomitante para la enfermedad localizada.

Si hay indicios de propagación metastásica a distancia, se considerará el tratamiento sistémico. Se debe considerar el uso de regímenes combinados como los utilizados en el cáncer colorrectal, tales como oxaliplatino o irinotecán y capecitabina/5-fluoro-uracilo y ácido folínico. Por supuesto, no hay datos aleatorios que apoyen el uso de una combinación concreta, pero intuitivamente para un tumor mucinoso, es más probable que los regímenes utilizados para el cáncer colorrectal tengan un mejor resultado.

### CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Estos también son raros, y se aplican los mismos principios básicos de manejo que para los tumores mucinosos u otros tumores raros. Deben discutirse en el equipo multidisciplinar y someterse a los análisis y exámenes clínicos habituales. Cuando el

tumor es apto para la cirugía, se debe ofrecer a la paciente la histerectomía radical y la disección de los ganglios linfáticos. Si se requiere un tratamiento adyuvante, hay pruebas limitadas de que el paclitaxel añadido al cisplatino o al carboplatino puede mejorar las tasas de respuesta, pero de nuevo esto se basa en series muy limitadas.

Una vez más, se ha sugerido que los carcinomas de células claras pueden tener una menor sensibilidad a la radiación en comparación con los carcinomas de células escamosas, pero no hay pruebas que respalden la idea de que las dosis más altas de radiación son las más adecuadas, y el paciente debe ser tratado de la misma manera. Para las pacientes con enfermedad avanzada, con diseminación extrapélvica, la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel es probablemente el esquema preferido, con algunas pruebas limitadas sugestivas de que los regímenes, que incluyen paclitaxel pueden conferir un beneficio ligeramente mayor.

#### CARCINOMAS CÍSTICOS BASALOIDES Y ADENOIDES

También son extremadamente raros y pueden incluir carcinomas basaloides puros, carcinomas adenoides basales y carcinomas adenoides quísticos. Suelen tratarse quirúrgicamente y a menudo son polipoides. Hay muy pocos datos publicados sobre el tratamiento.

#### TUMORES SARCOMATOSOS DEL CÉRVIX

Siguen siendo muy extraños, pero incluyen el adenosarcoma, el leiomiomasarcoma e incluso el sarcoma del estroma endometrial así como el sarcoma indiferenciado de alto grado. Aún más raros son los rabdomiosarcomas que pueden presentarse como una masa polipoide aunque no como el patrón botrioide visto en la infancia. Muchos de ellos comienzan como tumores polipoides y pueden tratarse quirúrgicamente, con una evidencia muy limitada para sugerir si necesitan algún tratamiento adyuvante y deben ser discutidos de forma individual especialmente en el caso de estos tumores especialmente raros.

Los carcinosarcomas no son verdaderos sarcomas y deben tratarse como carcinomas poco diferenciados.

#### **8.4. (7)Principios de radioterapia**

##### Aspectos generales de la quimiorradioterapia y radioterapia definitivas

Cuando se habla de tratamiento definitivo, se hace referencia a aquel tratamiento que no conlleva cirugía relacionada con el tumor, como por ejemplo y en este caso, quimiorradioterapia pélvica concurrente con platino y braquiterapia o radioterapia externa pélvica sola. La duración de este tratamiento no debe extenderse más allá de las 7-8 semanas.

##### Quimiorradioterapia definitiva

En cuanto a la radioterapia externa, el tratamiento de elección es aquella de intensidad modulada (IMRT) pues consigue salvaguardar los órganos críticos en riesgo con una adecuada distribución de la dosis.

Esta radioterapia se puede ofrecer como quimiorradioterapia concurrente en dosis totales de 45-50 Gy (1,8 Gy por fracción) y quimioterapia con cisplatino como único agente radiosensibilizador (40 mg/m<sup>2</sup> semanal), así no se compromete la radioterapia definitiva. Si el cisplatino no se puede plantear como opción, se pueden emplear como alternativas el 5 fluorouracilo o carboplatino. Por otro lado, cuando los pacientes no son candidatos para quimioterapia, se puede aplicar radioterapia externa en solitario o valorar la hipertermia regional.

La amplitud del campo de irradiación que conforman el tumor y los ganglios linfáticos para la realización de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) va, desde el tumor cervical primario y sus tejidos adyacentes, hasta parametrios, cuerpo del útero, parte superior de la vagina y ganglios pélvicos (entre los cuales: obturador, ilíacos internos, externos y comunes, pre-sacos). Si existe una alta sospecha de diseminación a los nódulos paraaórticos, esta radioterapia se puede extender hasta la región paraaórtica y vasos renales en dosis de 45 Gy.

En el supuesto de que la enfermedad no incluya ganglios ilíacos comunes, no se observa invasión linfovascular y el riesgo es medio-bajo (como en el estadio T1B1), el campo de irradiación es reducido a la hora de aplicar radioterapia externa.

En conclusión, la IMRT guiada por imagen garantiza una aplicación precisa de las dosis respetando la seguridad en los órganos de riesgo. Es necesario tener en cuenta que el tratamiento no debe sobrepasar las 5-6 semanas.

##### Braquiterapia definitiva

Este tipo de tratamiento viene guiado por imagen, habitualmente RM (IGABT) y es utilizado para tumores grandes coincidiendo con el final de la quimiorradioterapia o tras

esta. Además, necesita un examen ginecológico repetido mediante TC y ecografía. En el caso de precisar una braquiterapia intracavitaria/intersticial intracavitaria y combinada, siempre se realizará con anestesia. Esta braquiterapia es un recurso en enfermedad residual en el parametrio o en cualquier área extracervical. Se empleará un volumen clínico en target.

La braquiterapia debe de ser administrada en altas dosis fraccionadas, aproximadamente 3-4 o también en menos fracciones pero a modo de braquiterapia de tasa de dosis de pulso. Si el tumor involucrado es de gran tamaño, la braquiterapia viene administrada en 1-2 semanas también al final de la quimiorradioterapia o tras ella, si el tumor es de menor tamaño, puede iniciarse antes. Es fundamental un enfoque multidisciplinar para asegurar el bienestar de la paciente durante la braquiterapia.

#### Radioterapia y quimiorradioterapia adyuvantes

Son relevantes para reducir la morbilidad asociada al tratamiento aunque sólo debe valorarse si el área involucrada está bien definida y en situación óptima para el acceso de la braquiterapia, pero a pesar de ello se encuentra en alto riesgo de recurrencia local. Seguirán los principios de braquiterapia guiada por imagen.

#### Radioterapia externa definitiva con planificación en 3D o quimiorradioterapia y braquiterapia basada en radiografía

Este tipo de intervención puede valorarse:

- En solitario
- Como quimiorradioterapia concurrente definitiva en base de platino más/menos radioterapia paraaórtica y/o braquiterapia bajo radiografía 2D (en el supuesto de que otras intervenciones como la IMRT o IGABT no estén disponibles)

### **8.5. (7) Tratamiento preservador de la fertilidad**

☑ Este tipo de tratamiento requiere previo estudio por un centro especializado en fertilidad, una vez valorado el caso, la atención médica vendrá proporcionada por un equipo de ginecología oncológica altamente especializada en este tipo de terapias oncológicas. Estas pacientes vendrán consideradas bajo los mismos factores pronósticos, estadificación y valoración preoperatoria que las pacientes que no contemplan la preservación de fertilidad.

Es relevante informar a las pacientes de que en el momento se encuentren márgenes afectos o vengan involucrados los ganglios linfáticos, se debe valorar el abandono del tratamiento preservador de la fertilidad por los riesgos oncológicos y obstétricos que acarrea.

Las pruebas de imagen recomendadas son la ecografía experta y la RM pélvica, que permiten la medición de la longitud cervical residual (tras biopsia en cono) así como la del cérvix no afecto. No obstante, no existe ningún estudio por imagen que pueda aportar de forma clara datos sobre la extensión de la resección local requerida para alcanzar unos márgenes sanos con seguridad óptima.

**B** Requisito indispensable para este tipo de tratamiento es la negatividad de ganglios linfáticos pélvicos, por tanto, es fundamental el estudio del ganglio centinela para descartar micrometástasis o pequeñas macrometástasis. Esta evaluación también se puede realizar de manera intraoperatoria. Aunque si la paciente se encuentra en un estadio T1a1 sin invasión linfovascular no es necesaria la estadificación de los ganglios linfáticos.

Por tanto, si se demuestra afectación ganglionar intraoperatoriamente es motivo suficiente para abandonar la cirugía preservadora de la fertilidad y optar por la quimiorradioterapia definitiva.

La cirugía de preservación de la fertilidad tiene como finalidad la extirpación del tumor con márgenes libres y preservar el cérvix superior.

**B** En referencia a la conización o traquelectomía simple, son intervenciones sugeridas para la preservación de la fertilidad en pacientes con estadios T1a1 y T1a2, siempre y cuando los ganglios linfáticos sean negativos en ausencia de invasión linfovascular. Sin embargo, cuando existe invasión del espacio linfovascular será valorada una traquelectomía radical de tipo A y en pacientes con estadio T1b1  $\leq$  2 cm con negatividad de ganglios linfáticos con o sin LVSI la traquelectomía será de tipo B.

Por el contrario, cuando la paciente presenta un tumor superior a los 2 cm, no se recomienda la cirugía preservadora de fertilidad y será valorada mediante abordaje experimental. Cuando la enfermedad se encuentra en una fase más avanzada la preservación de la fertilidad y las opciones que ofrece serán discutidas.

En la traquelectomía simple o radical es imprescindible la colocación de un cerclaje permanente.

Una paciente sometida a una cirugía preservadora de la fertilidad que queda embarazada tras la intervención, será controlada por un centro perinatal de referencia y el parto será por cesárea.

### 8.6. Criterios de Sedlis para la radiación pélvica externa después de una histerectomía radical

LVSÍ	INVASIÓN ESTROMAL	TAMAÑO DEL TUMOR (cm)
+	Tercio profundo	Cualquier
+	Tercio medio	≥ 2
+	Tercio superficial	≥ 5
-	Tercio medio o profundo	≥ 4

Tabla 6. Criterios de Sedlis (15)

### 8.7. Clasificación de Querleu-Morrow

Tipo de histerectomía radical	Paracervix o parametrio lateral	Parametrio anterior	Parametrio posterior
<b>Tipo A</b>	A mitad camino entre el cérvix y el uréter (medial al uréter-uréter identificado pero no movilizado)	Escisión mínima	Escisión mínima
<b>Tipo B1</b>	En el uréter (a nivel del lecho del uréter-uréter movilizado desde el cérvix y el parametrio lateral)	Escisión parcial del ligamento vesicouterino	Resección parcial de ligamento rectouterino-rectovaginal y del pliegue peritoneal uterosacro
<b>Tipo B2</b>	Idéntico a B1 más linfadenectomía paracervical sin resección de estructuras vasculares/nerviosas	Escisión parcial del ligamento vesicouterino	Resección parcial del ligamento rectoruterino-rectovaginal y del pliegue uterosacro
<b>Tipo C1</b>	En los vasos ilíacos transversalmente, se preserva la parte caudal	Escisión del ligamento vesicouterino (craneal al uréter) en la vejiga. Parte proximal del ligamento vesicovaginal (los nervios de la vejiga son disecados y preservados)	En el recto (el nervio hipogástrico es disecado y preservado)

<b>Tipo C2</b>	A nivel de la parte media de los vasos ilíacos por completo (incluido la parte caudal)	En la vejiga (se sacrifican los nervios de la vejiga)	En el sacro (se sacrifica el nervio hipogástrico)
<b>Tipo D</b>	En la pared pélvica, incluida la resección de los vasos ilíacos internos y/o componentes de la pared pélvica lateral	En la vejiga. No aplicable si parte de la exanteración	En el sacro. No aplicable si parte de la exanteración

**Tabla 7. Clasificación de Querleu-Morrow para la histerectomía (10)**

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Pignata S, Pisano C, Cerrotta A, Colombo N, Greggi S, Landoni F, et al. Linee guida Neoplasie dell'utero: Endometrio e cervice. 2019; 26.
2. Gil A, Coronado P, Torné A, Saco A, Velasco J, González A, et al. Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino. 2018
3. Cervical Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2021 May 19]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
4. Guarch R. Recomendaciones del club de ginecopatología de la SEAP. 2015 Introducción.
5. Reed N, Balega J, Barwick T, Buckley L, Burton K, Eminowicz G, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Cervical Cancer Guidelines: Recommendations for Practice [Internet]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/clinical-governance-advice-1a/>
6. Cáncer de cervix - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2021 May 19]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?start=2>
7. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2018 May 1;28(4):641–55.
8. Cabello JBautista, Maciá L. Lectura crítica de la evidencia clínica. Elsevier; 2015. 184.
9. Square G. A guideline developer's handbook Scottish Intercollegiate Guidelines Network Scottish Intercollegiate Guidelines Network Citation text Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Complying with international standards [Internet]. 2008. Available from: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

10. Motter A, Frederick P, Gaffney DK, Giuntoli RI, Han E, Huh WK, et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Cervical Cancer NCCN Evidence Blocks TM Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. Gynecologic oncology. Internal medicine. Medical oncology. Radiotherapy/Radiation oncology. Pathology. Patient advocacy \* Discussion Section Writing Committee Emily Wyse. Patient Advocate. 2020.
11. Motter A, Yashar CM, Chair V, Bean S, Bradley K, Campos SM, et al. NCCN Guidelines Version 2.2020 Cervical Cancer NCCN Framework TM: Basic Resources Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures Emily Wyse. Patient Advocate [Internet]. 2020. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
12. Motter A, Yashar CM, Chair V, Bean S, Bradley K, Campos SM, et al. NCCN Guidelines Version 2.2020 Cervical Cancer NCCN Framework TM: Enhanced Resources Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures Emily Wyse. Patient Advocate [Internet]. 2020. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
13. Motter A, Yashar CM, Chair V, Bean S, Bradley K, Campos SM, et al. NCCN Guidelines Version 2.2020 Cervical Cancer NCCN Framework TM: Core Resources Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures Emily Wyse. Patient Advocate [Internet]. 2020. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
14. Motter A, Frederick P, Gaffney DK, Giuntoli RI, Han E, Huh WK, et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Cervical Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. Gynecologic oncology. Internal medicine. Medical oncology. Radiotherapy/Radiation oncology. Pathology. Patient advocacy. Discussion Section Writing Committee Emily Wyse. Patient Advocate. 2020.
15. Table: Sedlis Criteria for External Pelvic Radiation After Radical Hysterectomy-MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2021 May 21]. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/multimedia/table/v31322496>