



Osakidetza
Servicio vasco de salud

Hospital
Donostia
Ospitalea

protocolo



Diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino

Hospital Donostia

8

**Protocolo de diagnóstico y
tratamiento del
cáncer de cuello uterino**

ÍNDICE

1.	Introducción	5
2.	Epidemiología	5
3.	Historia natural y vías de diseminación	6
4.	Diagnóstico y estadíaje	6
5.	Estadíaje FIGO y TNM (1997)	8
6.	Factores pronósticos	9
7.	Protocolo anatomopatológico	10
8.	Tratamiento	14
9.	Tratamiento de las recidivas	23
10.	Cáncer de cérvix y embarazo	23
11.	Tumores de cérvix. Otros tipos histológicos	25
12.	Seguimiento	25
13.	Bibliografía	26

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de Cérvix ocupa el sexto lugar en frecuencia de los tumores sólidos en mujeres en EEUU con una estimación de 13.000 - 15.000 casos nuevos por año y en torno 5.000 muertes causadas por dicha enfermedad. Se ha producido un descenso del 75% en la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix en los últimos 50 años en los países desarrollados. En cambio en los países en vías de desarrollo representa la segunda causa de morbi-mortalidad por cáncer en la mujer.

El pronóstico de esta enfermedad depende en gran medida de lo avanzada que se encuentre la enfermedad en el momento del diagnóstico.

La citología cervical es la mejor herramienta de screening para el diagnóstico de lesiones escamosas preinvasivas que pueden ser eficazmente tratadas. La existencia de programas de diagnóstico precoz implantados en países desarrollados y ausentes en los países en vías de desarrollo explican las diferencias en incidencia y mortalidad. Aunque un 60% de los casos diagnosticados en los países desarrollados no han pasado por un programa de screening o no habían sido revisadas en los 5 años precedentes.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Algunos estudios epidemiológicos demuestran que el factor de mayor riesgo para el desarrollo de carcinomas escamosos pre-invasores o invasores del cérvix es la infección del virus del papiloma humano (VPH), que tiene mayor importancia que otros factores de riesgo conocido, tales como alta paridad, un alto número de compañeros sexuales, la primera relación sexual con coito a una edad temprana, el estado socioeconómico bajo y tabaquismo.

Algunas pacientes con infección del VPH parecen tener un incremento mínimo del riesgo de desarrollar tumores cervicales pre-invasores e invasores, mientras otras parecen correr un riesgo significativo. Esto parece estar en relación con el subtipo de VPH.

Hay estudios que muestran que las pacientes con citología de lesión de bajo riesgo y con infección de VPH de alto riesgo con tipos 16, 18, y 31 tienen más probabilidades de tener neoplasia intraepitelial cervical (CIN) o histopatología microinvasora al realizarse la biopsia. No se ha realizado un seguimiento suficiente de las pacientes con citología de lesión de bajo riesgo y tipos VPH de bajo riesgo para valorar sus probabilidades de desarrollar neoplasia a largo plazo.

Las pruebas de ADN del VPH, en la actualidad no permiten separar las pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado de las que necesitan una evaluación más exhaustiva, por lo que su utilización rutinaria no está justificada.

3. HISTORIA NATURAL Y VÍAS DE DISEMINACIÓN

El carcinoma escamoso cervical tiene sus orígenes en la unión escamoso columnar ya sea en el canal endocervical o en el orificio cervical. Las lesiones precursoras son la displasia y/o el carcinoma *in situ* (neoplasia intraepitelial cervical), que posteriormente puede convertirse en cáncer invasor. Este proceso puede ser muy lento.

Algunos estudios longitudinales han revelado que entre pacientes con cáncer cervical *in situ* que no han sido tratadas, de un 30% a un 70% desarrollarán carcinoma invasor en un período de 10 a 12 años. Sin embargo, en alrededor del 10% de las pacientes, las lesiones pueden progresar de *in situ* a invasoras en períodos inferiores a un año. A medida que se hace invasor, el tumor irrumpe a través de la membrana basal e invade el estroma cervical. La extensión del tumor cervical puede manifestarse en último término como una ulceración, un tumor exofítico o la infiltración extensa del tejido subyacente incluyendo la vejiga o el recto.

Además de la invasión local, el carcinoma cervical puede diseminarse por vía de los linfáticos regionales o del torrente sanguíneo. La diseminación tumoral generalmente está en relación al grado de extensión e invasión de la lesión local. A pesar de que, en general, el cáncer cervical progresa de manera ordenada, ocasionalmente se puede presentar un tumor pequeño con metástasis a distancia. Por este motivo, se debe evaluar cuidadosamente a las pacientes en búsqueda de enfermedad diseminada.

4. DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

En el cáncer preclínico, (sin síntomas y sin lesión visible, la sospecha es por citología), (estadios Ia y algunos Ib1), el diagnóstico se realiza mediante conización. La afectación del espacio vascular ya sea venoso o linfático, no debe alterar la clasificación del estadio, pero se debe registrar de una manera específica puesto que puede afectar a decisiones terapéuticas futuras.

En los casos clínicos (lesión visible macroscópicamente) el diagnóstico se realiza mediante la biopsia de la lesión sospechosa.

Tras la confirmación histológica de cáncer cervical invasivo se realizará un cuidadoso estudio de extensión para el estadiaje clínico que incluirá:

1. **Examen físico:** En caso de duda de afectación parametrial o exploración clínica insatisfactoria se realizará revisión bajo anestesia general (RBA).

Describir lesiones:

a) Tamaño y localización en:

- Exocérvis
- Endocérvis
- Vagina

b) Parametrio

Tacto rectal:

- Tacto:
- Liso, blando
 - Indurado
 - Nodular

- Longitud:
- Normal
 - Acortado (retraído)

Afectación :

- Hasta pared pélvica - parametrio nodular
- el propio tumor
- No llega hasta pared

2. **Análisis de sangre:** incluir bioquímica general, un perfil hematológico general, función hepática y función renal.
3. **RMN:** Se realizará si el tumor mide más de 2 cm (aunque su resultado no variará el estadio), o si se va a realizar tratamiento con Radioterapia radical.
4. En función de los hallazgos clínico-radiológicos se solicitarán pruebas complementarias tales como:
 - Histeroscopia: se indicará en caso de sospecha de afectación del canal o de la cavidad uterina. La invasión del cuerpo uterino no afecta al estadiaje.

Puede ser útil para la visualización del canal endocervical y la práctica de biopsia dirigida, en caso de invasión del mismo.
 - Rx y Tac en estadios clínicos Ib y superiores.

- Cistoscopia: Dado que la invasión vesical solo ocurre en un 3 a 4% de los estadios III, estaría indicada solo en los casos de sospecha clínica ó por técnicas de imagen de invasión del tabique vesico-vaginal.
- Rectoscopia, UIV en función de sospecha clínica (de afectación rectal etc.)
- Eco ginecológica que puede tener valor para el diagnóstico de otra patología pélvica que puede alterar el plan de tratamiento.

El estadio (FIGO) se determina en el primer diagnóstico (antes de iniciar el tratamiento) y no se altera posteriormente (ni en caso de recidiva).

5. ESTADIAJE FIGO Y TNM (1997)

El estadiaje clínico TNM y FIGO coinciden, salvo cuando existe afectación ganglionar que cambia el estadio TNM.

NM (T) FIGO DEFINICIÓN		
Tx	(--)	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	(--)	No evidencia de tumor primario.
Tis	0	Carcinoma in situ -CIN III.
T1	I	Tumor limitado al cuello uterino.
T1a	IA	Tumor invasivo diagnosticado sólo microscópicamente.
T1a1	IA1	Invasión estromal no superior a 3 mm en profundidad, la extensión horizontal no será superior a 7 mm
T1a2	IA2	Tumor limitado a cérvix con un componente invasivo. profundo entre 3 y 5 mm.La extensión horizontal no será superior a 7 mm.
T1b	IB	Tumor limitado al cuello uterino con dimensiones superiores al Ia2 o macroscópicamente visible.
T1b1	IB1	Tumor infiltrante de cérvix con un tamaño inferior a 4 cm.
T1b2	IB2	Tumor infiltrante de cérvix con un tamaño superior a 4 cm.
T2	II	Tumor extendido fuera del cuello, sin llegar a la pared pélvica y/o extensión a vagina sin llegar al 1/3 inferior.
T2a	IIA	Afecta a vagina sin llegar a 1/3 inferior. El parametrio no está afectado.
T2b	IIB	Se extiende al parametrio, sin llegar a pared pélvica.
T3	III	Extensión hasta la pared pélvica, hasta el 1/3 inferior de la vagina, o existe hidronefrosis o anulación funcional de un riñón.
T3a	IIIA	Extensión al 1/3 inferior de la vagina pero no a la pared pélvica.
T3b	IIIB	Extensión a la pared pélvica o hidronefrosis.
(--)	IV	Extensión fuera de la pelvis o mucosa del recto o de la vejiga.
T4	IV4	Extensión a órganos pélvicos vecinos.
M1	IVB	Extensión a órganos distantes.

El estadiaje patológico p TNM, se corresponde con las categorías T N y M.

TNM- Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales incluyen los paracervicales, parametriales, hipogástricos (obturador), ilíacos interno, externo y común; sacros y presacros. Las metástasis ganglionares fuera de los grupos ganglionares regionales se clasifican como metástasis a distancia.

Clasificación:

NX: No se pueden valorar los ganglios regionales

N0: No afectación ganglionar regional

N1: Afectación ganglionar regional.

De acuerdo a la clasificación TNM, la afectación ganglionar independientemente del T, se considera un estadio IIIB. La afectación ganglionar no influye en el estadiaje según la clasificación FIGO.

Estadiaje postratamiento neoadyuvante

Cuando se realiza un tratamiento neoadyuvante precirugía con radioterapia y/o quimioterapia, aparte del estadiaje clínico inicial, se puede realizar un estadiaje tras dicho tratamiento, en función de los hallazgos quirúrgicos. En este caso al TNM además del prefijo "p", se le añadirá una "y" (p.e. y pTNM)

6. FACTORES PRONÓSTICOS

Aunque la tasa de supervivencia y control de enfermedad pélvica se correlaciona con el estadio FIGO, hay una serie de características tumorales no incluidas en el estadio que influyen también en el pronóstico.

Otros factores pronósticos son la afectación ganglionar, la invasión del espacio linfo-vascular, el tamaño tumoral, el tipo histológico (por ejemplo los adenoescamosos), el grado en los adenocarcinomas. El papel de otros factores pronósticos está por determinar.

7. PROTOCOLO ANATOMOPATÓLOGICO

Tipo histológico del carcinoma de cérvix

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

1. Carcinoma escamoso

- Queratinizante
- No queratinizante
- Verrucoso
- Condilomatoso
- Papilar (transicional)
- Linfoepitelioma

2. Adenocarcinoma

- Mucinoso:
 - Endocervical
 - Intestinal
 - De células en anillo de sello
- Endometroide
- De célula clara
- De mínima desviación
- Villoglandular
- Seroso
- Mesonéfrico

3. Otros tumores epiteliales

- Adenoescamoso
- De células en vidrio esmerilado
- Mucoepidermoide
- Adenoide quístico
- Adenoide basal
- De célula pequeña
- Indiferenciado

Grado histológico del carcinoma de cérvix

1. Carcinoma escamoso

Aunque no está demostrado que influya en el pronóstico y no haya consenso se aconseja usar 4 grados:

- G1: bien diferenciado
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: pobremente diferenciado
- G4: indiferenciado

2. Adenocarcinoma

- G1: un 5% del tumor está constituido por áreas sólidas no escamosas.
- G2: de un 6% a un 50% del tumor está constituido por áreas sólidas escamosas.
- G3: más de un 50% del tumor está constituido por áreas sólidas no escamosas.

Procedimientos específicos

En todos ellos aparecerá la siguiente información común:

Información clínica:

- Identificación del paciente
- Responsable médico
- Fecha de la obtención
- Diagnósticos previos (citológicos, histológicos)
- Tratamientos previos
- Hallazgos relevantes

BIOPSIA

Información clínica:

- Procedimiento (conización, biopsia cervical, curetage endoc.)
- Lugar de la toma

Examen macroscópico:

- Nº de fragmentos
- Tamaño en tres dimensiones
- Las piezas de conización deben ser orientadas por el cirujano (ej: un punto a las 12 h.)
- Tumor si es visible:
 - . tamaño
 - . características

Secciones para estudio histológico:

- Biopsia cervical o curetage: todo el material recibido.
- Conización:
 - . Se pintan los márgenes de resección con tinta china fijándose la misma en solución de bovin.
 - . Se incluye en su totalidad en secciones de 3 mm. Seriadas en case-
ttes numerados consecutivamente designándose por cuadrantes.

Examen microscópico:

- Tipo histológico
- Grado histológico
- Infiltración del tumor en profundidad en mm. desde la base del epitelio hasta el punto más profundo.
- Extensión del tumor en superficie en mm.
- Infiltración vascular sólo si es muy evidente.
- Márgenes:
 - . tipo de lesión
 - . margen libre: mm. hasta el tumor
 - . no valorable: por qué (artefacto...)

HISTERECTOMÍA**Información clínica:**

- Hallazgos quirúrgicos relevantes
- Diagnóstico clínico
- Procedimiento (histerectomía simple, radical, manguito vaginal...)

Examen macroscópico:

- Tipo de intervención:
 - Dimensiones incluyendo manguito vaginal
- Cérvix:
 - Tumor:
 - . Localización
 - . Tamaño
 - . Distancia a márgenes
 - . Características: excrecente, ulcerado, necrosis...
 - Otras alteraciones
- Vagina:
 - Tamaño
 - Si existe tumor:
 - . Tamaño
 - . Características
 - . Relación con el tumor cervical
 - Otras alteraciones
- Cuerpo uterino
 - Tamaño
 - Descripción de: endometrio, miometrio, serosa

- Si existe tumor:
 - . Tamaño
 - . Características
 - . Relación con el tumor cervical
- Otras lesiones
- Parametrios:
 - Si existe tumor
 - . Tamaño
 - . Características
 - . Relación con el tumor cervical
 - Otras lesiones
- Ovarios y trompas:
 - Tamaño
 - Tumor si existe:
 - . Tamaño
 - . Características
 - . Relación con el tumor cervical
- Linfadenectomía:
 - N° de ganglios
 - N° de ganglios con tumor
 - Tamaño de los ganglios afectados

Secciones para estudio histológico:

- Sin tumor macroscópico: el cérvix se procesa como un cono y se incluye en su totalidad.
- Con tumor macroscópico:
 - . Una sección por cm. de máxima dimensión tumoral
 - . Una sección con el punto de máxima infiltración
 - . Una sección con zona de transición a mucosa normal.
- Márgenes
- Vagina
- Cérvix anterior
- Cérvix posterior
- Cuerpo uterino
- Parametrios
- Ovarios y trompas de Falopio
- Ganglios: una sección de cada uno

Examen microscópico:

- Tumor:
 - Tipo histológico
 - Grado histológico
 - Extensión de la invasión (TNM)
 - . En profundidad y superficie
 - . Extensión a la vagina
(especificando la extensión y profundidad)
 - . Extensión al cuerpo uterino
(especificando la extensión y profundidad)
 - . Extensión a ovarios y trompas
 - Invasión de vasos sanguíneos y linfáticos
(si no es clara se dará como indeterminada).
 - Estado de los márgenes de resección:
 - . Afectado, no afectado o indeterminado (por qué causa)
 - . Si está muy próximo al margen, se medirá la distancia en mm.
 - . Vaginal
 - . Cervical anterior y posterior
 - . Parametrios
- Otras lesiones:
 - Ganglios
 - . N° de ganglios
 - . N° de ganglios afectados, tamaño y características
(extracapsularidad etc..)

ESTUDIO INTRAOPERATORIO

En casos excepcionales y sólo para margen vaginal.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento del carcinoma de cérvix requiere un abordaje multidisciplinario dado que una serie de factores pueden influir a la hora de seleccionar el tratamiento local, entre los que se incluyen el tamaño tumoral, histología, evidencia de afectación linfática, factores de riesgo de complicaciones a la cirugía o a la radioterapia y preferencias de la paciente.

Se diferencian dos subgrupos:

- a) Lesiones premalignas. Protocolo de "*screening*" y tratamiento;
- b) Enfermedad invasiva

Enfermedad preinvasiva o lesiones premalignas (Estadio 0)

Métodos de *Screening*

La técnica de *screening* fundamental es la CITOLOGÍA EXFOLIATIVA cervical según el método de Papanicolau.

La citología está validada como método de *screening* y no de diagnóstico.

La escasa sensibilidad de la citología es lo que viene a explicar los casos de cáncer invasor que escapan al *screening*, unas veces por fallo en la recogida de la muestra y otras por problemas intrínsecos de la propia citología. (Bethesda)

Protocolo

• Informe citológico de:

SIL de bajo grado (displasia leve CIN I y alteraciones por VPH), **ASCUS** (atipias de carácter incierto en las células escamosa) y **ASGUS** (atipias glandulares de carácter incierto, Bethesda)

Estudio:

- Colposcopia.
- MCH (microcolpohisteroscopia) y
- Biopsia si procede.

Actitud: (Tras resultado de estudio previo)

- Estudio negativo: Alta y control con su ginecólogo habitual.
- Si biopsia con lesiones de bajo grado: Con línea de unión escamocolumnar visible criocoagulación y si no es visible conización.
- Si biopsia con lesiones de alto grado: conización.

SIL alto grado

(displasia moderada, severa, carcinoma "*in situ*", CIN II, CIN III)

Estudio:

- Colposcopia.
- MCH (microcolpohisteroscopia) y
- Biopsia

Actitud:

- Estudio negativo: control en la consulta externa de Gine 1. Alta cuando se confirme la negatividad.
- Si biopsia con lesiones de bajo grado: Con línea de unión escamocolumnar visible criocoagulación y si no es visible conización.
- Si biopsia con lesiones de alto grado: conización.

• Tras la conización:

- Conización negativa: Alta y control con su ginecólogo habitual.
- CIN con bordes libres: control con su ginecólogo habitual si el estudio colpocitológico practicado a los 3 meses es negativo. Si citología positivo controles con el ginecólogo especialista.
- CIN con bordes afectos: controles con el ginecólogo especialista realizando citología, colposcopia y MCH.
- Evidencia de enfermedad: reconización o histerectomía según deseos genésicos. 2 conos con bordes afectos son indicación de histerectomía si la paciente acepta.
- No evidencia de enfermedad: alta y control con su ginecólogo.
- Microinvasión: *Consultar protocolo Oncología.*
- Invasión: *Consultar protocolo Oncología.*

Enfermedad invasiva

Carcinoma microinvasivo (Estadio IA)

- Lesiones con invasión estromal < 3mm:
 - Sin invasión vasculo-linfática y márgenes libres en la biopsia del cono puede realizarse:
 - Histerectomía total extrafascial (tipo I)
 - Conización si se desea preservar la fertilidad
 - Con invasión vasculo-linfática:
 - Histerectomía radical tipo II y linfadenectomía pélvica
 - Braquiterapia radical (Bq) si contraindicación quirúrgica
- Lesiones con invasión estromal de 3-5 mm:
 - Histerectomía radical tipo II y linfadenectomía pélvica
 - Si los márgenes son libres en el cono se puede plantear:
 - Se desea mantener fertilidad: Seguimiento o linfadenectomía pélvica y si esta es positiva histerectomía radical tipo III en un segundo tiempo.
 - No se desea mantener fertilidad, linfadenectomía pélvica y si es negativa histerectomía extrafascial tipo I y si es positiva histerectomía radical de Wertheim-Meigs tipo (III).
 - Braquiterapia radical si problemas médicos severos que contraindiquen la cirugía.
- Se realizará tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante en caso de:
 - Borde positivo
 - Ganglios positivos
 - Afectación parametrial microscópica

Estadios IB y IIA

- IB1 (tamaño tumoral menor de 4 cm.)
 - Pueden ser tratadas con cirugía radical (histerectomía radical y linfadenectomía pélvica) o radioterapia radical con quimioterapia concomitante. La ventaja de la cirugía es la preservación ovárica y una mejor funcionalidad vaginal por lo que existe la tendencia de ofrecer dicho tratamiento como electivo en pacientes jóvenes.

- Histerectomía radical tipo III con linfadenectomía pélvica y valoración de ganglios paraaórticos.
- Se realizará tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante en caso de:
 1. Borde positivo
 2. Ganglios positivos
 3. Afectación parametrial microscópica
- Radioterapia radical (radioterapia externa y braquiterapia)
- IB2 (tamaño tumoral > de 4 cm)
 - Radioterapia radical (radioterapia externa y braquiterapia) + quimioterapia concomitante.
 - Histerectomía adyuvante post-radioterapia radical: No existe evidencia de beneficio de su utilización de forma rutinaria. Puede plantearse en cada caso y siempre que exista sospecha de enfermedad residual persistente.
- IIA
 - No voluminoso (< 4 cm)
 - Histerectomía radical tipo III con linfadenectomía pélvica y valoración de ganglios paraaórticos.
 - Se realizará tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante en caso de:
 - Borde positivo
 - Ganglios positivos
 - Afectación parametrial microscópica
 - Radioterapia radical (radioterapia externa y braquiterapia) + quimioterapia simultánea (si ganglios pélvicos +)
 - Voluminoso (> 4 cm)
 - Radioterapia radical (radioterapia externa y braquiterapia) + quimioterapia concomitante.
 - Histerectomía adyuvante post radioterapia radical: No existe evidencia de beneficio de su utilización de forma rutinaria. Podría plantearse en casos de sospecha de enfermedad residual persistente.

Estadios IIB-IVA

Radioterapia radical (radioterapia externa y braquiterapia) + quimioterapia concomitante.

Estadio IVB

El tratamiento es paliativo con radioterapia y quimioterapia.

RADIOTERAPIA

Todo el tratamiento de radioterapia se intentará realizar en un tiempo de 8 semanas.

Radioterapia externa

Se utilizarán fotones de alta energía (15 a 18 MV) con técnica isocéntrica.

- **Pélvica:** Técnica de caja utilizando 4 campos conformados (anterior, posterior y laterales).
 - Se incluyen en los campos las cadenas ilíacas externas, hipogástricas y obturadores siendo el límite superior el interespacio L4-L5 y en casos de incluir las cadenas ilíacas comunes (estadios IB2, II, III y IVA) el borde superior se establecerá en L3-L4, el límite inferior será el borde inferior de los agujeros obturadores (incluye la región proximal de vagina) si no está afecta la vagina, en caso contrario se incluye esta en toda su extensión.
 - Los bordes laterales se establecerán a 1-2 cm del borde óseo lateral de la pelvis. En los campos laterales se incluirá desde sínfisis del pubis (incluir iliacos comunes) hasta incluir el 50% del recto (estadio IB) y en casos avanzados (II, III y IVA) hasta el sacro (incluir los ligamentos uterosacros).
 - Se utilizará una dosis de 180-200 cGy sesión hasta completar una dosis total de 46-50 Gy sobre pelvis (PTV de referencia).
 - Se diseñará una protección central en la isodosis de pauta de tratamiento a partir de 40 Gy en estadios precoces, de 45 Gy en avanzados y no se colocará en estadios IIIA y IVA.
 - En las zonas de afectación macroscópica parametrial y/o ganglionar se realizará una sobreimpresión de 10-15 Gy con campos limitados (teniendo en cuenta la aportación de la braquiterapia).

- **Paraaórticos:**

- Con 2 campos AP-PA desde el interespacio L1-L2 al L4-L5.
- Se considerará el cálculo de un "gap" para evitar la sobredosificación de intestino delgado.
- Se realizarán dosis de 180 cGy sesión hasta completar 45-50 Gy en el PTV de referencia.
- Se tratarán en caso de afectación (se considerará una sobreimpresión de 5-10 Gy en volumen macroscópicamente afecto).

Braquiterapia con alta tasa de dosis (en centro concertado)

- Técnica de alta tasa de dosis.
- Se utilizará una tabla de equivalencia de dosis aceptando un α/β de 10 para efectos agudos y α/β de 2,5 para efectos crónicos.
- Se tratarán 1 vez por semana de forma concomitante con radioterapia externa. El día que se realice braquiterapia no se realizará tratamiento con radioterapia externa.
- La primera aplicación se realizará a partir de 20 Gy de radioterapia externa en estadios IB1-IIA y de 30-40 Gy en caso de tumores avanzados.
- Si se ha finalizado la radioterapia externa las aplicaciones restantes se realizarán 2 veces por semana.
- Dosis pauta a punto A y a 0,5 de superficie de colpostato o cilindros (en 1/3 inferior de vagina a superficie). Si tumor cervical grande, se intentará prescribir la dosis a volumen tumoral (GTV) y controlar en las siguientes aplicaciones la disminución de volumen por ecografía o TAC.
- Dosis total a punto A 75-80 Gy equivalente y a punto B (pared pélvica) 55 Gy equivalente.
- Dosis máxima rectal (a 0,5 cm de parte inferior de colpostato) y vesical (a Foley) 75-80% de dosis (415-475 cGy por fracción) llegando como máximo a 80Gy equivalentes (puntos ICRU).
- Las dosis variarán en función del tamaño tumoral y la dosis pélvica administrada (a modo de guía):

Estadio IA:

- 6 x 600 cGy (5.400 cGy α/β de 10 y 6.600 cGy α/β de 2,5)

Estadio IB1 y IIA :

- RT externa 46 Gy (protección central personalizada -curva que pase por el punto A- a partir de 40 Gy).
- Bq: 6 x 475 cGy (3.900 cGy α/β de 10 y 4.450 cGy α/β de 2,5)

Si indicación postoperatoria:

- Ganglio (+): RT pélvica
- Borde (+): Bq 6 x 600 cGy (5.400 cGy α/β de 10 y 6.600 cGy α/β de 2,5)
- Parametrio (+): Rt + Bq (6 x 475 cGy)
- Estadio IB2:
 - RT externa 46 Gy (protección central personalizada -curva que pase por el punto A- a partir de 40 Gy).
 - Bq: 6 x 475 cGy (3.900 cGy α/β de 10 y 4.450 cGy α/β de 2,5)
- Estadio IIB, IIIA, IIIB y IVA
 - RT externa 50 Gy (15 Gy a parametrio distal)
 - Bq: 5 x 450 cGy (3.050 cGy α/β de 10 y 3.400 cGy α/β de 2,5)

QUIMIOTERAPIA

• **Enfermedad localizada**

No existe evidencia de que la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante aporte ningún beneficio.

Sin embargo la administración concomitante de esquemas que incluyen CDDP con radioterapia ha demostrado un aumento del control local y de la supervivencia. Esto se ha probado mediante varios ensayos randomizados y ratificado tras la realización de un meta-análisis.

El esquema óptimo no está definido. Parece que la administración de CDDP semanal o CDDP+5-FU (infusión continua) presentan una efectividad similar. Por este motivo y su mayor facilidad de aplicación se ha elegido para este protocolo el esquema de CDDP 40 mg/m² semanal x 6 semanas.

- **Enfermedad diseminada**

La enfermedad diseminada se considera enfermedad incurable y tributaria por tanto de tratamiento sólo paliativo.

En monoterapia varios agentes han demostrado efectividad con tasas de respuesta entre un 15-25%. Los más estudiados son los derivados del Platino, considerándose el más activo el CDDP a dosis > 50 mg/m².

No existe evidencia clara de que esquemas de poliquimioterapia sean más efectivos que la monoterapia con CDDP. Sin embargo, se han objetivado resultados con alta tasa de respuesta combinando platino con 5-FU, Ifosfamida, Vinorelbina o Paclitaxel.

Aquellas pacientes tratadas previamente con radioterapia tienen menor probabilidad de obtener respuesta.

- **Esquemas propuestos**

Se elegirán en función de las características basales de cada paciente.

a) CDDP	50-100 mg/m ²	cada 3-4 semanas
b) CDDP + Vinorelbina	CDDP Vinorelbina	cada 3-4 semanas 50 mg/ m ² día 1 25 mg/m ² día 1 y 8
c) CDDP + 5-FU	CDDP 5-FU	cada 3-4 semanas 50-100mg/ m ² día 1 1 g/ m ² día 1 a 4 (5) en infusión continua.
d) CDDP + Paclitaxel	CDDP Paclitaxel	cada 3-4 semanas 50/ m ² día 1 135 mg/ m ² día 1
e) CBDCA + Paclitaxel	CBDCA Paclitaxel	cada 3-4 semanas 5 AUC 175 mg/ m ² día 1

9. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCO-REGIONAL

Tras cirugía radical

1. Sin radioterapia complementaria previa

Radioterapia + quimioterapia

Las recidivas que sean exclusivamente centrales se tratarán con radioterapia externa mas braquiterapia. El resto de recidivas locoregionales se tratarán con radioterapia externa exclusivamente. En ambos casos se asociará quimioterapia concomitante con CDDP.

2. Con radioterapia complementaria previa.

Cirugía en casos seleccionados

Quimioterapia paliativa

Tras radioterapia radical

En casos seleccionados, las recurrencias centrales sin afectación de pared pélvica son susceptibles de tratamiento quirúrgico.

Recidivas no susceptibles de tratamiento con intención radical

Se tratarán con quimioterapia paliativa como la enfermedad diseminada.

10. CÁNCER DE CÉRVIX Y EMBARAZO

Se estima que su incidencia durante el embarazo es de 0,02% al 0,9% y que el 0,5% de los cánceres de cuello ocurren durante el embarazo.

Diagnóstico

El cono con bisturí frío tiene una importante morbilidad por aumento de las hemorragias y pérdidas fetales.

El cono cuando sea imprescindible el momento óptimo para su realización sería al final del primer trimestre (\simeq 10 s.) y principio del segundo trimestre (\simeq 14 s.).

El LEEP no ha sido suficientemente estudiado.

Tratamiento

Es particularmente complicado ya que el tratamiento de la enfermedad es a menudo incompatible con la continuidad del embarazo.

Las tres variables a tener en cuenta para tomar una decisión son:

- Viabilidad fetal
- Pronóstico de la enfermedad
- Deseo de continuar el embarazo

m **Cuándo realizar el tratamiento**

El retraso del tratamiento hasta que el feto sea viable (s. 24) o tenga madurez pulmonar (S. 34-35) plantea el problema de que al menos teóricamente la enfermedad puede progresar.

En este tema intervienen complejos sentimientos de tipo religioso, éticos y morales.

Antes de tomar una decisión hay que tener presente que:

1. Cualquier retraso en el tratamiento, sobre todo a partir de la semana 24 puede significar un importante beneficio para el feto.
2. En los estadios microinvasivos retrasar el tratamiento hasta alcanzar la madurez fetal es muy probable que no empeore el pronóstico.
3. Sin embargo la paciente debe tener presente que retrasar el tratamiento significa estar dispuesta a asumir un riesgo desconocido.

Pauta recomendada:

Tratamiento inmediato si:

- Embarazo no deseado y feto no viable (< 24 s.)
- Existe madurez fetal.

Demorar el tratamiento hasta madurez fetal si embarazo deseado y:

- Cáncer avanzado de mal pronóstico (Estadios III-IV).
- Estadio Ia

En cánceres Ib y II y no madurez fetal la decisión la debe tomar la embarazada después de habersele explicado adecuadamente el dilema.

■ Esquema terapéutico

Difiere poco de la mujer no embarazada.

- Tratamiento quirúrgico: cesárea corporal seguida de la I.Q. indicada según protocolo.

En estadio la se puede aceptar un parto vaginal seguido seis semanas después del tratamiento indicado.

- Tratamiento radioterápico. Existen dos situaciones:

1^{er} Trimestre: Rt con feto intrauterino o evacuación fetal vía vaginal seguida de Rt.

2^o y 3^{er} Trimestre: Evacuación fetal mediante histerotomía seguida de Rt.

11. TUMORES DE CÉRVIX - OTROS TIPOS HISTOLÓGICOS.

Dada su escasa incidencia se valorará individualmente cada caso. La decisión terapéutica se adoptará en el Comité de tumores ginecológicos.

12. SEGUIMIENTO

No está claro el beneficio en la supervivencia del seguimiento del cáncer de cérvix invasivo. No obstante, la detección precoz de recidivas pélvicas y/o vaginales puede permitir un tratamiento radical de las mismas (bien con radio-quimioterapia en caso de no radioterapia previa o rescate con cirugía si Rt previa).

Durante los 2 primeros años, cuatrimestral.

- Exploración física (no está claro el papel de la citología como rutina en el seguimiento)
- Analítica (1 vez al año)
- Rx torác (1 vez al año)
- Otras pruebas (Tac, RMN etc) en función del estudio previo, sospecha clínica etc.

Hasta el 5^o año semestral y luego anual.

El seguimiento se realizará en Ginecología. Si en el tratamiento se ha realizado radioterapia se revisará en dicho servicio al mes de finalizar el tratamiento de radioterapia (control de toxicidad inicial), luego al año.

13. BIBLIOGRAFÍA

Introducción

Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 1999. CA Cancer J Clin 1999; 49: 8.

Epidemiología

Delgado G, Bundy B, Zaino R et al. Prospective surgical - Pathological study of disease - free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic Oncology 38(3): 352-357, 1990.

Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al.: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. Journal of the National Cancer Institute 85(12): 958-964, 1993.

Brisson J, Morin C, Fortier M, et al.: Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. American Journal of Epidemiology 140 (8): 700-710, 1994.

The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group: Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. Journal of the National Cancer Institute 92(5): 397-402, 2000.

Follen M, Richards-Kortum R: Emerging technologies and cervical cancer. Journal of the National Cancer Institute 92(5): 363-365, 2000.

Klaes R, Woerner SM, Ridder R, et al.: Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. Cancer Research 59(24): 6132-6136, 1999.

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al.: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. New England Journal of Medicine 327(18): 1272-1278, 1992.

Historia Natural y vías de diseminación

Eifel PJ, Berk JS, Thigpen JT, Cancer of the Cervix, Vagina, and Vulva. Principles and Practice of Oncology. De Vita Jr., Hellman S, Rosenberg SA Lippincott-Williams and Wilkins 6th edition 2001.

Estadía

Shepherd JH: Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 103(5): 405-406, 1996.

Creasman WT: New gynecologic cancer staging. Gynecologic Oncology 58(2): 157-158, 1995.

Cervix uteri. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 189-194.

Factores Pronósticos

Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, et al. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1999; 74: 245

Sevin BU, Lu Y, Bloch BA, et al. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. Cancer 1996; 78: 1438.

Anatomía Patológica

Anderson MC. Premalignant and malignant squamous lesions of the cervix. En: Fox H, Wells M, eds. Haines and Taylor obstetrical and gynecological pathology. Vol. 1. Chap 7. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995.

Consensus statement. National institutes of health consensus development conference statement on cervical cancer. Gynecol Oncol. 1997; 66: 351-361.

Creasman WT. New gynecologic cancer staging. Gynecol Oncol. 1995, 8: 157-158.

Kurman RJ, Amin MB Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the cervix. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 55-61.

Robboy SJ, Bentley RC, Krigman H, Silverberg SG, Norris HJ, Zaino RJ. Synoptic reports in gynecologic pathology. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 161-174.

Robboy SJ, Kraus FT, Kurman RJ. Gross description, processing, and reporting of Gynecologic and obstetric specimens. En: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. Chap 30. New York, NY: Springer-Verlag; 1994.

Wright TC, Ferency A, Kurman RJ, En: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. Chap 8. New York, NY: Springer-Verlag; 1994.

Tabbara S, Saleh AM, Andersen WA, et al.: The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions: histologic, cytologic, and viral correlates. *Obstetrics and Gynecology* 79 (2): 338-346, 1992.

Robert J. Kurman, Diane Solomon, *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses*, New York: Springer Ring; 1994

Kurman Robert; Mahul B. *Protocolo de Carcinoma de Cervix del Colegio de Patólogos Americanos y (CAP) y Comité del Cáncer del Colegio de Patólogos Americanos*, 2001.

Clubes de Patología Ginecológica y Mamaria de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). Sección de Ginecología Oncológica y Mamaria de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Protocolos de Estudio Anatomopatológicos de Tumores Malignos Ginecológicos y Mamarios*, 1999.

Tratamiento

Sevin BU, Nadji M, Averette HE, et al.: Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 70 (8): 2121-2128, 1992.

Jones WB, Mercer GO, Lewis JL, et al.: Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology* 51 (1): 26-32, 1993.

Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, et al.: Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 178 (1, Part 1): 62-65, 1998.

Grigsby PW, Perez CA: Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 21(2): 375-378, 1991.

Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, et al.: Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors ≤ 4 cm in diameter. *Gynecologic Oncology* 41 (3), 199-205, 1991.

Lanciano RM, Won M, Hanks GE: A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer: a study of patterns of care. *Cancer* 69 (2): 482-487, 1992.

Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al.: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* 17 (5): 1339-1348, 1999.

Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 340 (15): 1137-1143, 1999.

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 340 (15): 1144-1153, 1999.

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *New England Journal of Medicine* 340 (15): 1154-1161, 1999.

Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of Clinical Oncology* 18 (8): 1606-1613, 2000.

Thomas GM: Improved treatment for cervical cancer - concurrent chemotherapy and radiotherapy. *New England Journal of Medicine* 340 (15): 1198-1200, 1999.

Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781-86

Eifel PJ, Berk JS, Thigpen JT, Cancer of the Cervix, Vagina, and Vulva. Principles and Practice of Oncology. De Vita Vt Jr., Hellman S, Rosenberg SA Lippincott-Williams and Wilkins 6th edition 2001

Moore DH, McQuellon RP, Blessing JA et al. A Randomized Phase III Study of cisplatin versus Cisplatin plus Paclitaxel in Stage IV B, Recurrente or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A gynecology Oncology Group Study. ASCO proceedings n 801, p 201 a.

Zanotti KM, Bellinson JL, Kennedy AW. Treatment of Gynecologic Cancers in Pregnancy. Semin Oncol 2000; 27 (6): 686-698.

Seguimiento

Ansink A, de Barros Lopez A, Naik R, Monaghan JM, Recurrent stage IB cervical carcinoma:evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance.Br J Obstet Gynaecol 1996 103 (11): 1156-1158. 0¿-, UJN.

Bodurka-Bervers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. Gynecol Oncol 2000 Aug; 78 (2): 187-193.