

Oncoguía

**Cáncer
de Cuello
Uterino
2018**

SEGO

**Guías
de práctica
clínica
en cáncer
ginecológico
y mamario**



Con el consenso de:



PARTICIPANTES

Comité organizador y metodología

Javier Cortés Bordoy (Coordinador)
Palma de Mallorca

Amina Lubrano Rosales (Co-coordinadora)
Universitario Materno-Infantil de Canarias
(Las Palmas de Gran Canaria)

Lola Martí Cardona (Secretaria)
Hospital Universitari Bellvitge (Barcelona)

Jordi Ponce i Sebastià (Facilitador
y Editor del programa Oncoguías SEGO)
Hospital Universitari Bellvitge (Barcelona)

Asesores externos de la oncoguía

Txanton Martínez Astorquiza Ortiz de Zarate
Presidente de la Sociedad Española
de Ginecología y Obstetricia (SEGO)

Ruth Vera García
Presidente de la Sociedad Española
de Oncología Médica (SEOM)

Carlos Ferrer Albiach
Presidente de la Sociedad Española
de Oncología Radioterápica (SEOR)

José Palacios Calvo
Presidente de la Sociedad Española
de Anatomía Patológica (SEAP)

.....

Diseño Gráfico
Adriana Martínez Vila-Abadal

CONFLICTO DE INTERESES

Todos los participantes declararon, explícitamente y por escrito, no estar sometidos a ningún tipo de conflicto de intereses con el contenido de esta oncoguía. Sus aportaciones han estado exclusivamente basadas en la revisión de la evidencia científica disponible y en su experiencia profesional contrastada.

CITACIÓN Y AUTORÍA

En caso de posible interconexión de intereses comerciales o participación de la industria, será preceptivo solicitar permiso explícito a la SEGO antes de reproducir, total o parcialmente, este documento.

Contrariamente, como mecanismo de difusión y siempre que quede demostrada la ausencia de conflicto de intereses, se alienta a la citación y reproducción de esta oncoguía, pudiendo evitar el requerimiento de comunicación a la SEGO. Siempre deberá hacerse constar la fuente y autoría como:

“Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2018.”

Oncoguías ISBN: 978-84-612-7418-2 - vol.13
Depósito Legal: M-32162-2018

Consenso de expertos actualización 2018

Antonio Gil Moreno (Ginecología)
Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón (Barcelona)

Pluvio Coronado Martín (Ginecología)
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

Aureli Torné Bladé (Ginecología)
Hospital Clínic (Barcelona)

Adela Saco Álvarez (Anatomía Patológica)
Hospital Clínic (Barcelona)

Julio Velasco Alonso (Anatomía Patológica)
Hospital San Agustín (Avilés)

Antonio González Martín (Oncología Médica)
Clínica Universitaria Navarra (Madrid)

M^oJesús Rubio Perez (Oncología Médica)
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

Elena Villafranca Iturre (Oncología Radioterápica)
Hospital Universitario Virgen del Camino (Pamplona)

Consenso de expertos Oncoguía 2013

Jordi Xercavins Montosa (Ginecología)
Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona)

Pluvio Coronado Martín (Ginecología)
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

Aureli Torné Bladé (Ginecología)
Hospital Clínic (Barcelona)

Jaume Ordi Majà (Anatomía Patológica)
Hospital Clínic (Barcelona)

Julio Velasco Alonso (Anatomía Patológica)
Hospital San Agustín (Avilés)

Antonio González Martín (Oncología Médica)
M.D.Anderson (Madrid)

M^oJesús Rubio Perez (Oncología Médica)
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

Francisco Casquero Ocio (Oncología Radioterápica)
Hospital Universitario Cruces (Bizkaia)

Consenso de expertos Oncoguía 2008

Pluvio Coronado Martín (Ginecología)
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

Orlando Falcón Vizcaino (Ginecología)
Hospital Universitario Materno-Infantil (Canarias)

Enrique García García (Ginecología)
Instituto Valenciano de Oncología (Valencia)

Matias Jurado Chacón (Ginecología)
Clínica Universitaria Navarra (Pamplona)

José Lombardía Prieto (Ginecología)
Hospital Provincial (Toledo)

Ana Oaknin Benzaquen (Oncología Médica)
Institut Català d'Oncologia (Barcelona)

Jaume Ordi Majà (Anatomía Patológica)
Hospital Clínic (Barcelona)

M.José Rubio Pérez (Oncología Médica)
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

Enrique Sáez Lara (Ginecología)
Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga)

Javier de Santiago García (Ginecología)
Hospital Universitario La Paz (Madrid)

Aureli Torné Bladé (Ginecología)
Hospital Clínic (Barcelona)

Rafael Torrejón Cardoso (Ginecología)
Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)

Ramona Vergés i Capdevila (Oncología Radioterápica)
Hospital Universitari Vall d'Hebrón (Barcelona)

ÍNDICE

PARTE I. Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO

| | |
|-------------------------------------|-----|
| Introducción. Misión y valores..... | II |
| Proceso..... | II |
| Metodología..... | III |

PARTE II. Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino 2018

| | |
|---|----|
| Introducción. Epidemiología..... | 1 |
| Terminología. Definiciones..... | 3 |
| Clasificaciones citológicas e histológicas..... | 3 |
| Terminología quirúrgica..... | 7 |
| Radioterapia..... | 9 |
| Diagnóstico..... | 10 |
| Algoritmo 1. Diagnóstico de lesión visible macroscópicamente..... | 10 |
| Algoritmo 2. Diagnóstico de lesión no visible macroscópicamente..... | 10 |
| Estadificación..... | 11 |
| Valoración de factores pronósticos..... | 12 |
| Algoritmo 3. Estadificación del cáncer de cuello uterino..... | 14 |
| Tratamiento..... | 15 |
| Guías generales de planificación del tratamiento..... | 15 |
| Algoritmo 4. Tratamiento de los estadios T1a1-T1a2 (FIGO IA1-IA2)..... | 16 |
| Algoritmo 5. Tratamiento de los estadios T1b1 y T2a1 (FIGO IB1-IIA1)..... | 17 |
| Algoritmo 6. Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada..... | 18 |
| Algoritmo 7. Tratamiento de la enfermedad oculta (hallazgo postquirúrgico)..... | 19 |
| Tratamiento Radioterápico..... | 20 |
| Tratamiento Quimioterápico..... | 22 |
| Seguimiento..... | 23 |
| Algoritmo 8. Propuesta de protocolo de seguimiento post-terapéutico..... | 23 |
| Tratamiento de las recidivas locales y de la enfermedad metastásica..... | 24 |
| Algoritmo 9. Tratamiento de la enfermedad recurrente..... | 24 |
| Algoritmo 10. Tratamiento de la enfermedad metastásica..... | 25 |
| Cáncer de cervix y gestación..... | 26 |
| Indicaciones de conservación ovárica y de terapia hormonal..... | 27 |
| Referencias bibliográficas..... | 28 |

ÍNDICE DE ALGORITMOS

| | |
|---|----|
| Algoritmo 1. Diagnóstico de lesión visible macroscópicamente..... | 10 |
| Algoritmo 2. Diagnóstico de lesión no visible macroscópicamente..... | 10 |
| Algoritmo 3. Estadificación del cáncer de cuello uterino..... | 14 |
| Algoritmo 4. Tratamiento de los estadios T1a1-T1a2 (FIGO IA1-IA2)..... | 16 |
| Algoritmo 5. Tratamiento de los estadios T1b1-T2a1 (FIGO IB1-IIA1)..... | 17 |
| Algoritmo 6. Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada..... | 18 |
| Algoritmo 7. Tratamiento de la enfermedad oculta (hallazgo postquirúrgico)..... | 19 |
| Algoritmo 8. Propuesta de protocolo de seguimiento post-terapéutico..... | 23 |
| Algoritmo 9. Tratamiento de la enfermedad recurrente..... | 24 |
| Algoritmo 10. Tratamiento de la enfermedad metastásica..... | 25 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Recomendación de datos a incluir en el informe anatómico-patológico..... | 5 |
| Tabla 2. Tipos histológicos (OMS, 2014)..... | 6 |
| Tabla 3. Niveles de radicalidad quirúrgica..... | 7 |
| Tabla 4. Criterios de evaluación preterapéutica..... | 12 |
| Tabla 5. Grupos de riesgo de recidiva (según criterios anatomopatológicos tras la cirugía)..... | 12 |
| Tabla 6. Estadificación AJCC (TNM) / FIGO 2016 del cáncer de cuello uterino..... | 13 |
| Tabla 7. Grupos de riesgo de acuerdo con factores pronóstico y tipo (s) sugerido (s) de histerectomía radical..... | 15 |

PARTE I

Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO

INTRODUCCIÓN: Misión y valores

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia a través de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, ha elaborado el plan estratégico "PROGRAMA ONCOGUIAS-SEGO" para el desarrollo e implantación de las principales guías de práctica clínica en el cáncer ginecológico y mamario.

Las **oncoguías** se conciben como la herramienta que utiliza la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) para lograr la equidad de atención oncológica en su ámbito de influencia, científico y territorial, con el objetivo de desarrollar medidas de mejora concretas, basadas en la mejor evidencia científica disponible y su aplicabilidad.

Los **valores fundamentales** que rigen la elaboración e implantación de las oncoguías se definen explícitamente en:

Equidad - Garantía de aplicabilidad para cualquier paciente independientemente de su localización territorial.

Protección - Facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.

Fiabilidad - Estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.

Consenso - Elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.

Transparencia - Concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...).

Se consideran **rasgos diferenciales y de innovación** respecto a otras iniciativas similares, la formalización explícita de **sistemas de implantación** y la inclusión de un sistema de **registro de datos** que actúe como control de calidad, testigo de la necesidad de **revisión y actualización de la oncoguía** (basado en las premisas del modelo europeo de calidad, EFQM).

PROCESO

1. La Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO actúa como agente dinamizador sobre los profesionales sanitarios que serán los actores principales del desarrollo de las oncoguías. Con tal fin se designa un coordinador y secretario para cada proceso asistencial (oncoguía) coordinados por un agente facilitador común a todos los procesos.
2. Coordinador y secretario son los responsables de la revisión y elaboración de un primer predocumento resumen de las principales guías internacionales y protocolos de trabajo en el ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia.
3. Posteriormente, el predocumento se fragmenta de manera temática coherente y se difunde entre el comité de expertos (10-15 profesionales de todos los ámbitos de influencia) para revisión crítica, modificación y asignación de bibliografía y nivel de evidencia.
4. La secretaría reagrupa las separatas y confecciona un documento previo global que será revisado, discutido y consensuado en la primera sesión plenaria de donde debe extraerse el borrador del documento final.
5. El borrador final será de nuevo sometido al trabajo individual de los expertos para su último debate en una segunda sesión plenaria donde se cerrará el documento final consensuado.
6. Dicho documento adecuadamente maquetado se difundirá entre diversos revisores externos considerados actores de prestigio internacional en el tema y entre las diversas asociaciones científicas que pudieran estar involucradas (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...) para garantizar la equidad e idoneidad científica y de aplicación. Con ello se finalizará el proceso de edición e impresión de la versión final de la oncoguía.
7. Posteriormente y siguiendo el modelo de calidad europeo (EFQM), quedará establecido un calendario para la implantación de la oncoguía mediante el desarrollo de diversos cursos itinerantes por la geografía del estado, aprovechando la ocasión para la docencia video quirúrgica asociada. Se garantizará una correcta difusión a todos los centros hospitalarios, así como su publicación escrita e informática de amplia accesibilidad.
8. Cada oncoguía se acompañará de un registro básico de datos, informatizado, cuya finalidad

principal es la de garantizar la evaluación objetiva de los criterios de implantación y sus repercusiones en la mejora de calidad asistencial (incluyendo protocolo terapéutico, supervivencia global y libre de enfermedad...).

9. El proceso se cierra mediante una evaluación objetiva a los 2 años de la implantación, con revisión crítica de los resultados y aprendizaje sobre la metodología previamente utilizada.
10. Actualización de la oncoguía, responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Periodicidad mínima bianual, siempre que la evolución científica o tecnológica no aconseje introducir addendums intermedios.

METODOLOGÍA:

Estandarización de evidencia y consenso

La principal característica de la oncoguía debe ser su sencillez transmitiendo el conocimiento de manera básica, clara y fácilmente inteligible.

El proceso de elaboración se basará en la evaluación y registro de 2 indicadores de estandarización fundamentales: el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Las guías de prácticas clínicas se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema (revisiones sistemáticas de la literatura e identificación de estudios con fuerza científica suficiente) y en la experiencia práctica. Por lo general, concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios en que la asignación de pacientes ha sido aleatoria y el nivel mínimo a la exclusiva opinión de un grupo de expertos.

Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) siguiendo las etapas de:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, outcomes) y definición de las variables de resultado (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables claves para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9, para las variables importantes (pero no claves) de 4 a 6 y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado claves. Se han diseñado búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) y las revisiones sistemáticas de ECA, tienen como

punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos en la **tabla I** pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. La **tabla II** detalla dicha información.

Calidad de la guía

Con el fin de asegurar una adecuada calidad en el proceso metodológico, las Oncoguías se han desarrollado siguiendo las recomendaciones del Instrumento para la *Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE)*. La metodología AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía, especialmente sensible en el control de la variabilidad. El Instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el AGREE II, que incluye un nuevo Manual del Usuario.

El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada.

Nivel de consenso entre los expertos

Como limitación del método hay que tener en cuenta que no se han hecho votaciones formales en el seno de los grupos de trabajo y el grado de consenso ha sido estimado por el coordinador para cada una de las intervenciones. Posteriormente, la clasificación provisional del grado de consenso era confirmada, o modificada si se daba el caso, en las reuniones plenarias del grupo de trabajo. Esta evaluación es susceptible de influir en el grado de recomendación final establecido.

Fuentes de información consultadas

- Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI (www.icsi.org/)
- Cancer National Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)
- National Comprehensive Cancer Network-NCCN (www.nccn.org/)
- National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/)
- National Health Service NHS Scotland (www.show.nhs.uk/sign/guidelines)
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care. 2003 Feb;12(1):18-23.
- www.gradeworkinggroup.org

Proceso de elaboración, implantación y revisión

1. Designación de Facilitador, Coordinador, Secretario, comité de expertos y revisores externos.
2. Predocumento basado en guías y protocolos internacionales y nacionales de contrastada solvencia.
3. Revisión crítica fragmentada y asignación de niveles de evidencia para cada proceso.
4. Documento previo para consenso en plenaria. Niveles de evidencia y de consenso.
5. Revisión y confección del documento final.
6. Distribución a revisores externos y agentes afines. Edición de versión final.
7. Implantación y difusión. Cursos itinerantes. Internet.
8. Registro básico de datos.
9. Evaluación objetiva de resultados a los 2 años de la implantación.
10. Análisis y aprendizaje. Actualización bianual de la oncoguía.

Tabla I. Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

| Diseño de estudio | Calidad evidencia inicial | En ensayos clínicos disminuir si* | En estudios observacionales aumentar si* | Calidad evidencia final |
|-----------------------------|---------------------------|---|--|-------------------------|
| Ensayo clínico aleatorizado | Alta | Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2) | Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1) | Alta |
| | | Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa | Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2) | Moderada |
| Estudio observacional | Baja | Datos escasos o imprecisos (-1) | Gradiente dosis respuesta (+1) | Baja |
| | | Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1) | Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1) | Muy baja |

* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p. ej., de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p. ej., de alto a bajo);
 ** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.
 *** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

Tabla II. Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de las recomendaciones

| | Pacientes | Clínicos | Gestores/planificadores |
|---------------|---|---|---|
| Fuerte | La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían. | La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada. | La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones. |
| Débil | La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no. | Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias. | Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés. |

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66:719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.



PARTE 2

Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino 2018



INTRODUCCIÓN. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto cáncer en frecuencia en la mujer a nivel mundial, con un estimado de 528,000 nuevos casos en el 2012. Un 83% de los casos se dan en países en vías de desarrollo. GLOBOCAN estima que los casos de cáncer cervical incrementarán aproximadamente un 2% por año hasta llegar a 770.000 nuevos casos en el 2030, la mayoría de los cuales serán diagnosticados en países menos desarrollados.

En España la incidencia del cáncer de cérvix se halla en el segmento bajo europeo, con una tasa cruda (TC) de 0.6, una tasa ajustada a la población mundial (TAPM) del 7.8 (por 100.000 mujeres / año) y un riesgo acumulado (RA) de 0,8, derivado todo de 2511 casos/año. Se registran fuertes diferencias territoriales con límites entre el 3.8 x 100.000 mujeres año en el registro poblacional de Navarra y el 8.2 x 100.000 mujeres año en el de las Islas Canarias. Estas cifras sitúan al cáncer de cérvix en el undécimo lugar entre las mujeres de todas las edades, pero en el segundo en el grupo etario 15 – 44 años, con una tasa del 7.7, sólo superada por el cáncer de mama (32.4). La tendencia de esta incidencia refleja, en conjunto, un ligero impacto descendente, exclusivamente referido a la variedad escamosa, pero con incremento en la variedad glandular (adenocarcinoma), ligero en mujeres menores de 45 años, pero acusado en las mayores de 65 años. La mortalidad que el cáncer de cérvix provoca en nuestro país presenta una TC del 3.6, una TAPM del 2.1 (por 100.000 mujeres / año) con un RA entre 0 y 74 años del 0.2. En España mueren al año 848 mujeres por cáncer de cérvix. Estas cifras sitúan al cáncer de cérvix como la decimoquinta causa de muerte por tumores en la mujer de

cualquier edad, pero la tercera en mujeres entre 15 y 44 años, detrás de los cánceres de mama y pulmón.

Enfermedad propia de mujeres sexualmente activas, la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo es necesaria en la patogénesis de la enfermedad. Los tipos de VPH 16 y 18 son los responsables del 70–75% de los cánceres de cérvix. Tres de cada 10 mujeres de menos de 30 años y una de cada 10 mujeres de más de 30 años, son positivas al VPH en España. La inmunidad natural provoca en las mujeres jóvenes un aclaramiento intenso de la presencia del virus, aclaramiento que decrece con la inmunosenescencia asociada al incremento de edad. El valor predictivo de la prueba VPH para lesión intraepitelial de cérvix en mujer de menos de 30 años es muy bajo, por lo que su uso como prueba de cribado en estas edades no está recomendado.

Determinados factores de riesgo están asociados a la infección por VPH, principalmente inicio precoz de las relaciones sexuales, elevado número de parejas sexuales y contacto con varón de riesgo. Están identificadas situaciones que actúan como cofactores y que predisponen al desarrollo del cáncer, en especial inmunodepresión y consumo de cigarrillos. El uso continuado del preservativo reduce el riesgo de infección por VPH. Se ha descrito que en las usuarias de DIU que son VPH positivas se acelera el aclaramiento del virus, probablemente por una implementación de la inmunidad local provocada por el dispositivo.

El conocimiento de la historia natural y la existencia y reconocimiento de fases premalignas con posibilidad de tratamiento efectivo y sencillo



confieren la posibilidad de instaurar medidas de cribado frente al cáncer de cérvix, con metodología actualizada y recomendada por la SEGO en su protocolo oficial. La lenta progresión y transformación de estas lesiones precursoras implica hasta el desarrollo del cáncer. Asimismo, el reconocimiento de una causa infecciosa necesaria permite la prevención primaria de dicha neoplasia mediante la vacuna frente al VPH.

La vacunación sistemática frente al VPH se considera actualmente la intervención más eficaz, efectiva, eficiente y segura para el control de la infección y la prevención de la carga de enfermedad asociada al VPH. Existen actualmente tres tipos de vacunas comercializadas en España: las vacunas bivalente, tetravalente y nonavalen-

te. Su uso está ampliamente respaldado por las Sociedades Científicas Españolas y está incluido en el programa de vacunación de Salud Pública en todas las Comunidades Autónomas, con una cobertura media de vacunación en las cohortes incluidas (niñas 12–14 años) del 77.8, muy satisfactoria.

Una vez desarrollado el cáncer invasor, el pronóstico está directamente relacionado con el estadio en el momento del diagnóstico. En los países desarrollados, gracias al diagnóstico precoz y al establecimiento de tratamientos multidisciplinarios la mortalidad por cáncer de cérvix ha disminuido un 75% en los últimos 50 años. Sin embargo, en países en vías de desarrollo sigue siendo un cáncer con una tasa de mortalidad cercana al 50%.

TERMINOLOGÍA. DEFINICIONES

CLASIFICACIONES CITOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS

- **Citología (Test PAP):** valora, mediante el estudio de extensiones de células aisladas, una posible lesión histológica subyacente.
- **Estudio histológico:** estudio de un fragmento tisular completo obtenido mediante biopsia. Proporciona el diagnóstico definitivo de la lesión.

Clasificación Citológica

Cambios observados en la muestra citológica en función del pronóstico y orientación terapéutica. Incluye, además, información sobre algunos factores que proporcionan información sobre la calidad de la muestra. Como principales anomalías de las células epiteliales se describen:

Células escamosas:

- Células escamosas atípicas (*)
 - De significado indeterminado (ASCUS)
 - No se puede excluir HSIL (ASC-H)
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL**): incluye VPH/displasia leve/CIN1.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL**): incluye displasia moderada y grave/CIN2 y CIN3/CIS
 - Con características sospechosas de invasión (si se sospecha invasión).

Células glandulares:

- Atipia
 - Células endocervicales (NOS o especificar en los comentarios)
 - Células endometriales (NOS o especificar en los comentarios)
 - Células glandulares (NOS o especificar en los comentarios)
- Atipia
 - Células endocervicales a favor de neoplasia
 - Células glandulares a favor de neoplasia
- Adenocarcinoma endocervical in situ
- Adenocarcinoma
 - Endocervical
 - Endometrial
 - Extrauterino
 - No especificado (NOS)

(*) Designan cambios de significado incierto. Estos hallazgos no son diagnósticos de lesión preinvasiva, por lo cual no justifican instaurar tratamiento, pero obligan a estudiar la posibilidad de lesión histológica subyacente.

El diagnóstico de confirmación de lesión intraepitelial y cáncer requiere de estudio histológico obtenido mediante biopsia exocervical, endocervical o de la lesión tumoral. El tratamiento se indica en función de dicho estudio histológico.

Clasificación Histológica

Lesiones Escamosas del Cuello Uterino:

- **Epitelios Escamosos Anómalos:** alteraciones del epitelio pavimentoso que no llegan a configurar un cuadro de lesión intraepitelial.
- **Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LSIL):** incluye al condiloma (plano y acuminado) y al CIN 1. Representan la expresión de una infección productiva por VPH, con riesgo bajo de progresión a carcinoma.
- **Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (HSIL):** incluye al CIN 2 y al CIN 3 (DI/CIS). Lesión con riesgo significativo de desarrollar un carcinoma invasor si no se trata.
- **Carcinoma de Células Escamosas Superficialmente Invasor (SISCCA):** lesión invasora que:
 - No debe ser visible macroscópicamente.
 - Debe tener una profundidad de invasión menor o igual a 3 mm y una extensión horizontal menor o igual a 7 mm en su máxima extensión.
 - Ha sido completamente extirpada (biopsia ampliada, resección con asa, conización).

Lesiones Glandulares del Cuello Uterino:

- **Epitelios Glandulares Anómalos:** alteraciones del epitelio glandular que no llegan a configurar un adenocarcinoma in situ pero que frecuentemente traen problemas diagnósticos.
- **Lesiones Intraepiteliales Glandulares – Adenocarcinoma in situ (AIS):** se considera actualmente el único precursor reconocido de los adeno-carcinomas invasores.
- **Adenocarcinoma microinvasor:** término muy controvertido. Se aceptan los mismos parámetros que para las lesiones escamosas al definir los estadios iniciales de la invasión.

(**) LSIL (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion). HSIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesion). ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance). ASCH (Atypical Squamous Cells suggestive of High grade lesion). AGC (Atypical Glandular Cells).

Tipos Histológicos

Esta oncoguía hace referencia al manejo clínico de los dos tipos histológicos más frecuentes de cáncer de cérvix: el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma.

Al igual que las lesiones premalignas, prácticamente todos los carcinomas del cérvix uterino, independientemente de su tipo histológico, se originan en la zona de transformación, desde donde se extienden al exocérvix, al endocérvix o bien a ambos.

El **carcinoma escamoso** constituye el tipo histológico más frecuente. Con gran frecuencia, en especial en los tumores pequeños se identifica lesión intraepitelial en la periferia y en ocasiones puede ser difícil la distinción entre carcinoma invasor y lesión intraepitelial con relleno glandular. También puede resultar dificultoso el diagnóstico de invasión ante la presencia de HSIL con escasa o nula representación de estroma. El sistema de graduación más utilizado incluye tres grados, bien, moderada y pobremente diferenciado (ó grado 1, 2 y 3), representando los tumores moderadamente diferenciados el 60% de todas las neoplasias escamosas.

Aunque se reconocen diferentes variedades de carcinoma escamoso, se recomienda usar fundamentalmente dos categorías: carcinoma escamoso queratinizante y no queratinizante, siendo esta última variedad la más frecuente.

No debe utilizarse el término "microinvasor" sino el de carcinoma mínimamente invasor, siendo obligada la medición del tumor en superficie y en profundidad, imprescindibles para el diagnóstico del estadio T1A (FIGO IA) (hasta 7mm en superficie y 3 ó 5 mm en profundidad).

El **adenocarcinoma** constituye el segundo tipo histológico en frecuencia y se define por la formación de estructuras glandulares. Se distinguen diferentes tipos histológicos de adenocarcinoma endocervical aunque en su mayoría son adenocarcinomas mucinosos en sus diferentes subvariedades.

Metodología del estudio histológico

- Pieza de conización. Descripción y medida en mm y en 3 dimensiones de cada uno de los fragmentos remitidos. Secciones seriadas que deben de ser incluidas en su totalidad siguiendo orden numérico. El marcaje del margen de resección con tinta es opcional.
- Pieza de traquelectomía e hysterectomía. Descripción y medidas de la muestra, incluyendo el tamaño de parametrios, vertical y horizontal y del rodete vaginal. Los márgenes parametriales, vaginales y el margen endocervical en la pieza de traquelectomía deben marcarse con tinta e incluirse en su totalidad. Cuando existe tumor macroscópico debe medirse en 3 dimensiones (incluyendo la máxima infiltración en mm) y hacer constar su localización y relación con los márgenes parametriales y vaginal. Incluir un bloque por cada centímetro de tumor en su extensión mayor, incluyendo la zona de máxima infiltración. En tumores pequeños o no visibles se realizará una inclusión total del cérvix.
- Ganglios linfáticos. Descripción del número, tamaño y localización. En los ganglios no centinela, como mínimo, se incluirá una hemisección realizada en su eje longitudinal. En los ganglios centinela se realizarán:
 - secciones transversales consecutivas de 2 mm de grosor
 - inclusión de todo el ganglio
 - tinción con H&E
 - tinción inmunohistoquímica con pancitoqueratina.
- Recomendaciones para el estudio de biomarcadores.
 - P16 es un marcador subrogado de las lesiones de alto grado asociadas a infección por VPH, muy útil para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de alto grado como de la mayoría de carcinomas cervicales. La p16 se considera positiva si existe una inmunoreactividad (nuclear y citoplasmática) difusa e intensa, "en bloque"; las reactividades débiles y parcheadas no deben de considerarse como positivas. Un pequeño porcentaje de CCU son p16 negativos ya que no están relacionados con la infección por VPH (carcinoma de células claras, adenocarcinoma de tipo gástrico y carcinoma mesonefrí-



co) y algunos tumores de alto grado de otros orígenes pueden resultar positivos.

- Se recomienda el estudio inmunohistoquímico con p16 cuando: 1) existan problemas técnicos en la valoración de invasión del estroma (p.e. corte tangencial) y 2) en la valoración de las lesiones intraepiteliales adyacentes al carcinoma siempre que se plantee el diagnóstico diferencial entre una lesión de alto grado (HSIL) CIN 2 o CIN 3 y simuladores benignos (metaplasia escamosa inmadura, atrofia, cambios epiteliales reparativos) o con una lesión de bajo grado (LSIL) CIN 1.

Recomendaciones para el informe anatomopatológico (Tabla 1).

Debe incluir de forma detallada los siguientes aspectos:

- Tipo histológico según clasificación de la OMS.
- Grado histológico (3 grados según diferenciación).
- Descripción del espécimen, el número y tamaño (en 3 dimensiones) de cada una de las muestras (en las biopsias escisionales).
- Tamaño de parametrios (en 2 dimensiones) y tamaño máximo y mínimo del rodete vaginal.

- Localización y tamaño del tumor, extensión máxima en superficie y la máxima infiltración del estroma cervical (en mm). La medición se realiza desde la base del epitelio o cripta más cercana al nido infiltrante más profundo. En lesiones multifocales se deben medir (extensión e infiltración) de cada uno de los focos por separado. Se recomienda medir el grosor mínimo del estroma cervical sano en el punto de máxima infiltración, ya que es un factor pronóstico. En las lesiones polipoides, los adenocarcinomas y las lesiones ulceradas, con frecuencia resulta dificultoso establecer la infiltración máxima de estroma por lo que se recomienda referirse al grosor total de la lesión. En las piezas de conización en las que el tumor infiltra la totalidad del estroma, no se puede establecer la infiltración máxima. En estos casos debe constar la infiltración mínima en mm ("infiltra como mínimo xx mm"). Tener en cuenta si existen resecciones previas con presencia de lesión infiltrante que puedan cambiar la extensión total de la misma.

- Invasión vasculo-linfática: hacer constar si está presente o si no es evaluable por el estado de la pieza.
- Estado de los márgenes quirúrgicos e informar la distancia mínima de la lesión a los mismos.

Tabla 1. Recomendación de datos a incluir en el informe anatómo-patológico

| Muestra | 1. Macro | 2. Micro (tipo histológico) |
|----------|--|---|
| Remitida | Dimensiones de la muestra <ul style="list-style-type: none"> • Número de piezas (conos) • Dimensiones de las piezas (conos) <ul style="list-style-type: none"> - Diámetro en superficie (2 medidas) - Grosor / profundidad • Longitud vagina <ul style="list-style-type: none"> - Longitud mínima - Longitud máxima • Extensión de parametrio (bilateral) Localización del tumor | Dimensiones del tumor <ul style="list-style-type: none"> • Extensión superficial (2 medidas) • Profundidad de invasión Tipo histológico Grado tumoral Invasión vascular Lesión premaligna acompañante Márgenes de resección Extensión a tejidos vecinos (parametrios) Ganglios linfáticos (número total y número de ganglios afectos; separar cadenas pélvicas y paraórticas) Ganglio centinela (en caso de disponer de la técnica): número, positividad, localización Estadio patológico provisional (TNM-UICC 2016) |

- Patología premaligna coexistente: reportar su presencia incluyendo su relación con los márgenes de resección.
 - Ganglios linfáticos: describir número y localización, estableciendo cuántos de ellos están afectados y la presencia de extensión extranodal.
- Las micrometástasis (entre 0.2mm y 2 mm) serán reportadas como pN1 (mi) y las células tumorales aisladas como pNO(i+). El tamaño de las metástasis, la ruptura de la cápsula y la ratio de ganglios afectados, son datos opcionales.
- Estadio patológico provisional (pTNM) y FIGO.

Tabla 2. Tipos histológicos (OMS, 2014)

| | | |
|--|---|--------|
| Carcinoma escamoso | Queratinizante | M80713 |
| | No queratinizante | M80723 |
| | Papilar | M80523 |
| | Basaloide | M80833 |
| | Condilomatoso (Warty) | M80513 |
| | Verrucoso | M80513 |
| | Escamotransicional | M80203 |
| | Tipo Linfoepitelioma | M80823 |
| Adenocarcinoma | Endocervical de tipo usual | M84803 |
| | Mucinoso | M81403 |
| | Tipo gástrico | M84823 |
| | Intestinal | M81443 |
| | Células en anillo de sello | M84903 |
| | Villoglandular | M82633 |
| | Endometriode | M83803 |
| | De Células Claras | M83103 |
| | Seroso | M84413 |
| | Mesonéfrico | M91103 |
| Adenocarcinoma con componente neuroendocrino | M85743 | |
| Otros tumores epiteliales | Carcinoma adenoescamoso | M85603 |
| | Carcinoma de células vítreas (glassy cell) | M80153 |
| | Carcinoma adenoide basal | M80983 |
| | Carcinoma adenoide quístico | M82003 |
| | Carcinoma indiferenciado | M80203 |
| Tumores Neuroendocrinos | • Bien diferenciados | |
| | • De alto grado | |
| | Carcinoide | M82403 |
| | Carcinoide atípico | M82493 |
| Tumores Mesenquimales | Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña | M80423 |
| | Carcinoma neuroendocrino de célula grande | M82413 |
| | Leiomioma | M88903 |
| | Rabdomiosarcoma | M89103 |
| | Sarcoma alveolar de partes blandas | M95813 |
| | Tumor maligno de vainas nerviosas periféricas | M95403 |
| | Liposarcoma | M88503 |
| Sarcoma endocervical indiferenciado | M88053 | |
| Sarcoma de Ewing | M93643 | |
| Tumores mixtos epiteliales-mesenquimales | Adenosarcoma | M89333 |
| | Carcinosarcoma | M89803 |
| Tumores melanocíticos | Melanoma | M87203 |
| Tumores germinales | Tumor del saco vitelino | |

TERMINOLOGÍA QUIRÚRGICA

Histerectomía radical

Exéresis quirúrgica del útero incluyendo el cérvix, parte superior del fondo vaginal y tejido paracervical, con radicalidad en función de la Clasificación de Querleu-Morrow 2017 (Tabla 3).

Traquelectomía

Exéresis quirúrgica del cérvix por debajo de la arteria uterina:

- Traquelectomía simple: exéresis extrafascial, respetando el tejido paracervical.
- Traquelectomía radical: incluye colpectomía

superior y exéresis del tejido paravaginal y paracervical por debajo del nivel de la arteria uterina. Requiere de disección del segmento distal del uréter.

(Las especificaciones sobre la radicalidad hechas para la histerectomía radical son igualmente válidas para la traquelectomía).

Parametrectomía

Exéresis del tejido paracervical siguiendo la clasificación de Querleu-Morrow (Tabla 3), en ausencia de útero por cirugía previa.

Tabla 3. Niveles de radicalidad quirúrgica

| Querleu-Morrow Tipo | Paracérvix o Parametrio lateral | Parametrio ventral | Parametrio dorsal |
|---|--|---|--|
| Tipo A Histerectomía radical limitada | Resección del paracérvix medial al uréter sin movilización de éste de su lecho, pero lateral al cérvix. | Mínima excisión | Mínima excisión |
| Tipo B1 Resección del paracérvix a nivel del túnel del uréter | Movilización lateral del uréter y resección del paracérvix a nivel de su túnel. | Excisión parcial del ligamento vesícouterino | Resección parcial del tabique rectovaginal y útero-sacro |
| Tipo B2 | Idéntica a la B1 con linfadenectomía paracervical sin resección de estructuras vasculares/nerviosas | Resección parcial del ligamento vesícouterino | Resección parcial de tabique rectovaginal y útero-sacro |
| Tipo C1 Sección del paracérvix en su unión con el sistema vascular de la íliaca interna (Preservación nerviosa) | Movilización completa del uréter y lateralización del mismo, con sección del paracérvix a nivel de vasos ilíacos internos, respetando la porción caudal. | Escisión del ligamento vesicouterino en la vejiga. Parte proximal del ligamento vesicovaginal. Preservando inervación vesical | Exéresis hasta nivel del recto. Disección y preservación del nervio hipogástrico |
| Tipo C2 Sección del paracérvix en su unión con el sistema vascular de la íliaca interna (No Preservación nerviosa) | Movilización completa del uréter y sección del paracérvix a nivel de vasos ilíacos, incluyendo la porción caudal. | Escisión hasta nivel vesical, sacrificando la inervación vesical | Exéresis hasta nivel del sacro, sacrificando el nervio hipogástrico |
| Tipo D Extensión de la resección lateral | Resección hasta pared pélvica, incluyendo resección de vasos ilíacos internos y/o estructuras de pared | Escisión hasta la vejiga No aplicable en caso de exenteración | Escisión hasta el sacro No aplicable en caso de exenteración |

Exenteración

Exéresis en bloque del aparato genital más los órganos pélvicos circundantes:

- Exenteración anterior: incluye cistectomía
- Exenteración posterior: incluye resección rectal
- Exenteración total: incluye ambas, cistectomía y resección rectal

También se clasifica teniendo en cuenta la radicalidad lateral y en profundidad, respecto al músculo elevador del ano:

- Supraelevadora (tipo I)
- Infraelevadora (tipo II)
- Infraelevadora más vulvectomía (tipo III)

Dentro de la cirugía ultra-radical, y excepcionalmente indicada en el tratamiento de las recidivas que afectan la pared pélvica, se ha descrito un procedimiento denominado resección pélvica lateralmente extendida (LEER, laterally extended endopelvic resection) que puede incluir vasos ilíacos e incluso fragmentos de pelvis ósea.

Niveles de disección ganglionar

- **Nivel 1. Linfadenectomía pélvica:** exéresis bilateral del tejido ganglionar desde la arteria ilíaca común hasta la vena circunfleja, incluyendo fosa obturatriz; y, lateralmente, desde la porción media del músculo psoas hasta el uréter. No debe rebasarse el nivel de la vena circunfleja, evitando con ello la extirpación del ganglio circunflejo profundo (CINDEIN).
- **Nivel 2. Linfadenectomía ilíaca común:** exéresis de los ganglios ilíacos comunes y presacros, hasta la bifurcación de la aorta abdominal.
- **Nivel 3. Linfadenectomía aórtica infra-mesentérica:** exéresis del tejido linfático desde la arteria ilíaca común hasta la salida de la arteria mesentérica inferior. Debe incluir el tejido ganglionar sobre la vena cava inferior, interaortocava, preaórtico y paraórtico izquierdo hasta el uréter izquierdo.
- **Nivel 4. Linfadenectomía aórtica infra-renal:** extensión de la linfadenectomía aórtica hasta la altura del cruce de la vena renal izquierda sobre la aorta.

Ganglio Centinela

Consiste en la extirpación selectiva de la primera estación ganglionar del drenaje cervical. Se identifica mediante el marcado con sustancias colorantes (azul patente o verde de Indocianina, ICG) o trazadores radioactivos (Tc 99 coloidal).

Resulta una técnica altamente recomendable, a pesar de que su uso exclusivo aún no está completamente validado, por lo que debe asociarse a la linfadenectomía correspondiente (excepto dentro de estudios controlados).

Como ventajas más relevantes de la identificación del ganglio centinela, se postulan:

- Detección de posibles vías de drenaje alternativas (alrededor del 10% no se detectan en las zonas de linfadenectomía estándar)
- Ultraestadificación selectiva, con incremento de hasta un 22% en la detección de macro y, especialmente, micrometástasis
- Evaluación rápida y selectiva durante un posible análisis intraoperatorio

Vías de abordaje quirúrgico

Los resultados en términos oncológicos ofrecidos por las diferentes vías de abordaje (vaginal, abdominal, laparoscópica) se consideran equiparables si son practicadas por personal con suficiente experiencia (Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor). Las vías de abordaje de mínima invasión demuestran la misma eficacia que la cirugía laparotómica convencional, pero con menor morbilidad peri-operatoria y mayor control de la preservación nerviosa. Entre ellas, la cirugía robótica ofrece ventajas sobre la laparoscopia como la reducción del tiempo operatorio y del sangrado con mejora en la ergonomía del cirujano (menor fatiga). Actualmente se considera de elección la vía de menor morbilidad asociada, tanto en el postoperatorio inmediato como para minimizar las secuelas de posibles tratamientos adyuvantes. Recientemente se han comunicado resultados de un estudio randomizado (LACC study) que refiere mayor supervivencia mediante un abordaje laparotómico frente a laparoscópica/robótica (datos no publicados). En el momento de la publicación de esta guía, no existe aún suficiente evidencia para modificar la recomendación establecida sobre el uso de las técnicas endoscópicas.



RADIOTERAPIA

Uso terapéutico de las radiaciones ionizantes con el objetivo de administrar una dosis precisa de irradiación a un volumen tumoral definido, causando el mínimo daño posible al tejido sano circundante. Una vez definidos la indicación y el objetivo se debe definir el volumen a tratar, la modalidad de irradiación y la dosis prescrita.

Se definen dos modalidades de tratamiento radioterápico:

- **Radioterapia externa:** Radiación administrada a través de equipos de radiación externa como son los aceleradores lineales. La técnica más empleada en la actualidad es la IMRT (Radioterapia con Intensidad de dosis Modulada), pero también con radioterapia conformada 3D. La SBRT (Radioterapia Estereotáxica Corporal) se indica en casos de recidiva ganglionar ganglionar u oligometastásica.

- **Braquiterapia:** Radiación administrada a muy corta distancia del tumor. Dado que la dosis cae bruscamente a medida que se incrementa la distancia a las fuentes, se pueden administrar dosis altas a una región localizada en un breve período de tiempo.

- Braquiterapia intersticial: colocación de fuentes radioactivas directamente en el tejido
- Braquiterapia intracavitaria: colocación de fuentes radioactivas en una cavidad anatómica.

Definición de los volúmenes diana:

Volúmenes a tratar mediante radioterapia externa:

- **GTV o "Gross Tumor Volume":** Tumor macroscópico conocido.
- **CTV o "Clinical Target Volume":** Incluye el GTV, cérvix y la enfermedad subclínica con sospecha de enfermedad microscópica en útero, parametrios y vagina proximal.
- **PTV o "Planning Target Volume":** Incluye el CTV con márgenes definidos para las incertidumbres geométricas y variaciones anatómicas.

Volúmenes a tratar mediante braquiterapia (ICRU-89):

- **GTVb:** "Gross Tumor Volume brachytherapy": volumen tumoral macroscópico en el momento de braquiterapia

- **CTV-HR:** "Clinical Target Volume. High Risk": Incluye al tumor residual macroscópico, todo el cérvix y la extensión parametrial o vaginal residual en el momento de braquiterapia.

- **CTV-IR:** "Clinical Target Volume. Intermediate Risk". Incluye al CTV-HR con margen dependiendo de la extensión tumoral inicial y la respuesta después de RT-QT

Radioterapia radical: Tratamiento compuesto por radioterapia externa y braquiterapia que es el tratamiento radioterápico completo en pacientes no candidatas a tratamiento quirúrgico.

ICRU: Siglas de « International Commission on Radiation Units and Measurements ». Comisión de consenso que elabora documentos, recomendaciones para la prescripción, registro y publicación de los tratamientos con radiaciones ionizantes. Actualmente está vigente, en cáncer de cérvix, la ICRU 83 para radioterapia externa con IMRT y la ICRU 89 para braquiterapia.

Tasa de dosis

Dosis administrada en relación al tiempo. Según "ICRU report 89" podemos clasificar la braquiterapia según la tasa de dosis en:

- **Baja tasa de dosis o LDR o "Low Dose Rate":** Implante que administra la dosis a una tasa de 0.4-2 Gy/hora, requiriendo tiempos de tratamiento de 24-96 horas.

- **Alta tasa de dosis o HDR o "High Dose Rate":** Implante que administra la dosis a razón de 0.2 Gy/min (12 Gy/h) o 0.12 Gy/seg (430 Gy/h), resultando en tiempos de tratamiento de pocos minutos.

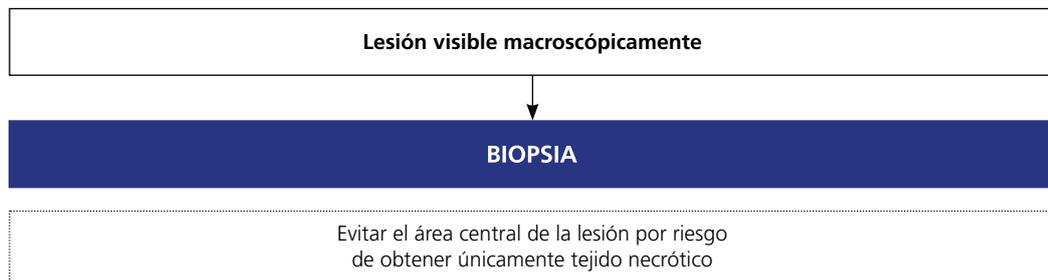
DIAGNOSTICO

La enfermedad en estadios iniciales con frecuencia es asintomática. Se sospechará ante la presencia de sangrado genital anómalo y postcoital. Síntomas asociados como dolor pelviano, disuria, tenesmo rectal y linfedema de extremidades inferiores harán sospechar enfermedad avanzada.

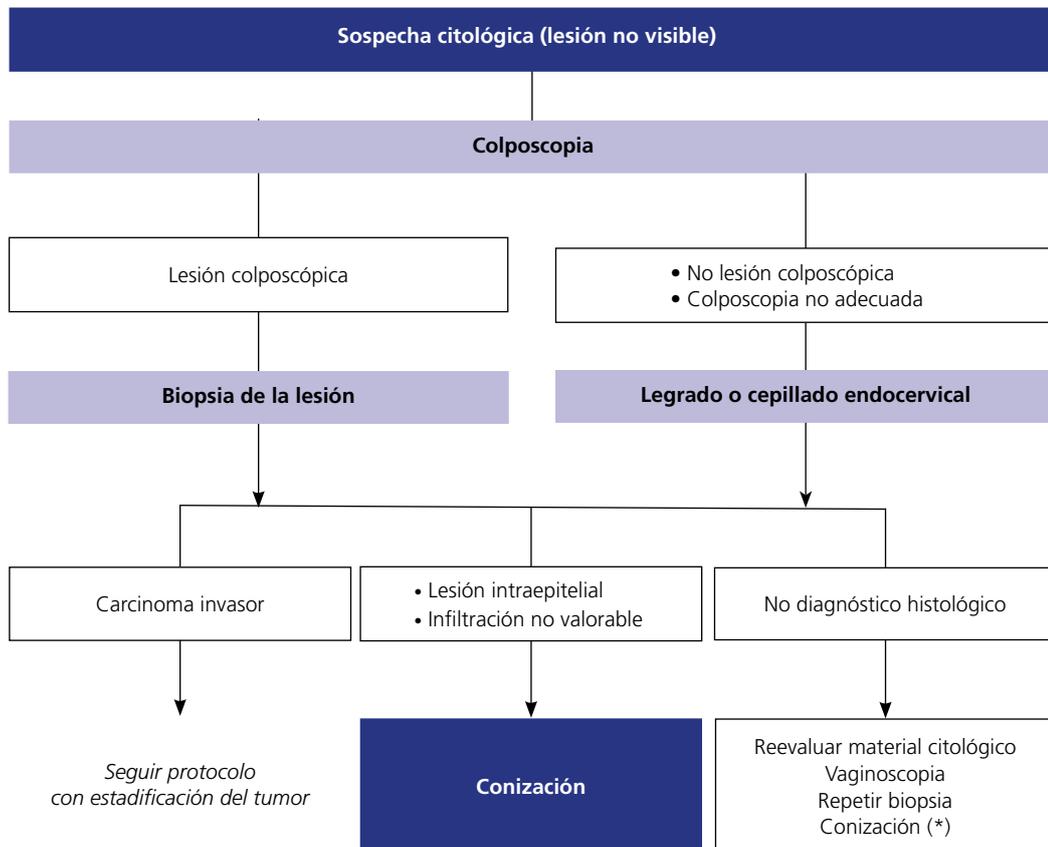
En la mayoría de los casos de CCU hay lesión cervical visible, pero el rango puede ir desde la normalidad cervical macroscópica hasta todo el cérvix (y vagina) sustituido por tumor.

El diagnóstico requiere, ineludiblemente, de CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA.

Algoritmo 1. Diagnóstico de lesión visible macroscópicamente



Algoritmo 2. Diagnóstico de lesión no visible macroscópicamente



(*) Discordancia diagnóstica mayor

●● ESTADIFICACION

El objetivo es asignar un pronóstico a la enfermedad y orientar la planificación terapéutica de forma homogénea. El estadio se determina en el momento del diagnóstico primario y no se modifica ni siquiera ante las recurrencias. La estadificación y planificación del tratamiento debe ser realizada conjuntamente por un equipo multidisciplinario.

Premisas básicas:

- Las pacientes con cáncer de cuello uterino deben estadificarse según la clasificación TNM. La estadificación clínica (FIGO) también debe documentarse.
- TNM debe basarse en una correlación de diversas modalidades (integración del examen físico, la imagen y la patología) después de la discusión en un foro multidisciplinario.
- Debe registrarse el método utilizado para determinar el estado tumoral (T), el estado de los ganglios linfáticos (N) y el estado sistémico (M), es decir, clínico (c), de imágenes (i) y / o patológico (p).
- Las metástasis linfáticas deben ser clasificadas de acuerdo a la clasificación TNM.

Estudio de extensión de la enfermedad local

• Para una correcta estadificación es prioritario un examen físico exhaustivo, si es necesario, bajo anestesia general. Debe incluir la palpación del tumor primario y valorar la extensión a parametrios y vagina (extensión epitelial y subepitelial). El tacto rectal combinado con la exploración vaginal permite una mejor medición del volumen tumo-

ral y asesoramiento sobre el grado de afectación parametrial y del tabique rectovaginal. La exploración de áreas ganglionares debe incluir tanto la zona inguinal como el área supraclavicular.

- La técnica de imagen inicial obligatoria para la evaluación de la extensión del tumor pélvico y para orientar las opciones de tratamiento es la RM pélvica.
- Se debe considerar la realización de una cistoscopia o una rectoscopia para obtener una biopsia si se documentan lesiones sospechosas en la vejiga o el recto mediante una resonancia magnética o un ultrasonido.
- Imprescindible el estudio de posible enfermedad ganglionar (siguiente punto)

Estudio de extensión de la enfermedad ganglionar y a distancia

- En etapas iniciales (T1a, T1b1, T2a1), las imágenes no son capaces de detectar metástasis pequeñas y la estadificación quirúrgica / patológica de los ganglios pélvicos es el estándar para evaluar el pronóstico y guiar el tratamiento.
- En el cáncer de cuello uterino localmente avanzado y en etapas iniciales de la enfermedad con ganglios linfáticos sospechosos se recomienda el PET-TC o la TC de tórax / abdomen para la evaluación de la enfermedad ganglionar y distante.
- La sospecha de enfermedad extrauterina debe ser biopsiada (siempre que sea factible) para confirmar o descartar enfermedad metastásica y evitar un tratamiento inapropiado.

VALORACION DE FACTORES PRONÓSTICO

Valoración preterapéutica

Una correcta valoración preterapéutica permite seleccionar el grupo de pacientes candidatas a tratamiento quirúrgico o a tratamiento radioquimioterápico; y, en este último caso, adecuar los volúmenes de irradiación en función del nivel de afectación ganglionar detectado (Tabla 4).

En función de esta evaluación preterapéutica, y en relación al tumor primario (tamaño y extensión local), clásicamente se establece una primera clasificación con finalidad de orientación terapéutica (ver capítulo de Terminología –tipos histológicos-):

Tumores o estadios precoces (corresponden a estadios T1a, T1b1 y T2a1 siempre N0 M0): inicialmente candidatas a tratamiento quirúrgico.

Tumores o estadios localmente avanzados (corresponden a estadios T1b2 y T2a2 o superiores o cualquier T con afectación ganglionar): indicación de tratamiento con radio-quimioterapia.

Valoración postquirúrgica

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica permite establecer definitivamente la presencia de criterios de mal pronóstico. En función de éstos se considera el riesgo de presentar recidiva de la enfermedad y la indicación de tratamiento adyuvante (ver tabla 5).

Tabla 4. Criterios de evaluación preterapéutica.

(Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor)

| |
|---|
| Afectación ganglionar |
| Tamaño tumoral |
| Invasión del espacio linfovascular (ILV) |
| Profundidad de invasión del estroma cervical |
| Afectación del tejido paracervical (parametrio) |
| Presencia de enfermedad a distancia |

Sistemas de estadificación:

Estadificación AJCC

Propuesta por la “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) y con última revisión en el año 2016. Consiste en el sistema TNM y se establecen equivalencias con el estadio FIGO. La AJCC añade los hallazgos quirúrgicos y patológicos (pTNM) para una completa caracterización del tumor, sin que ello suponga variación del estadio clínico. Es el sistema utilizado en esta guía.

Estadificación FIGO

Establecido por la “International Federation of Gynecologists and Obstetricians” (FIGO) en colaboración con la World Health Organization (WHO) y la International Union Against Cancer (IUCC) y publicada su última revisión en el año 2009 (Pecorelli S et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:107– 108).

Tabla 5. Grupos de riesgo de recidiva (según criterios anatomopatológicos tras la cirugía)

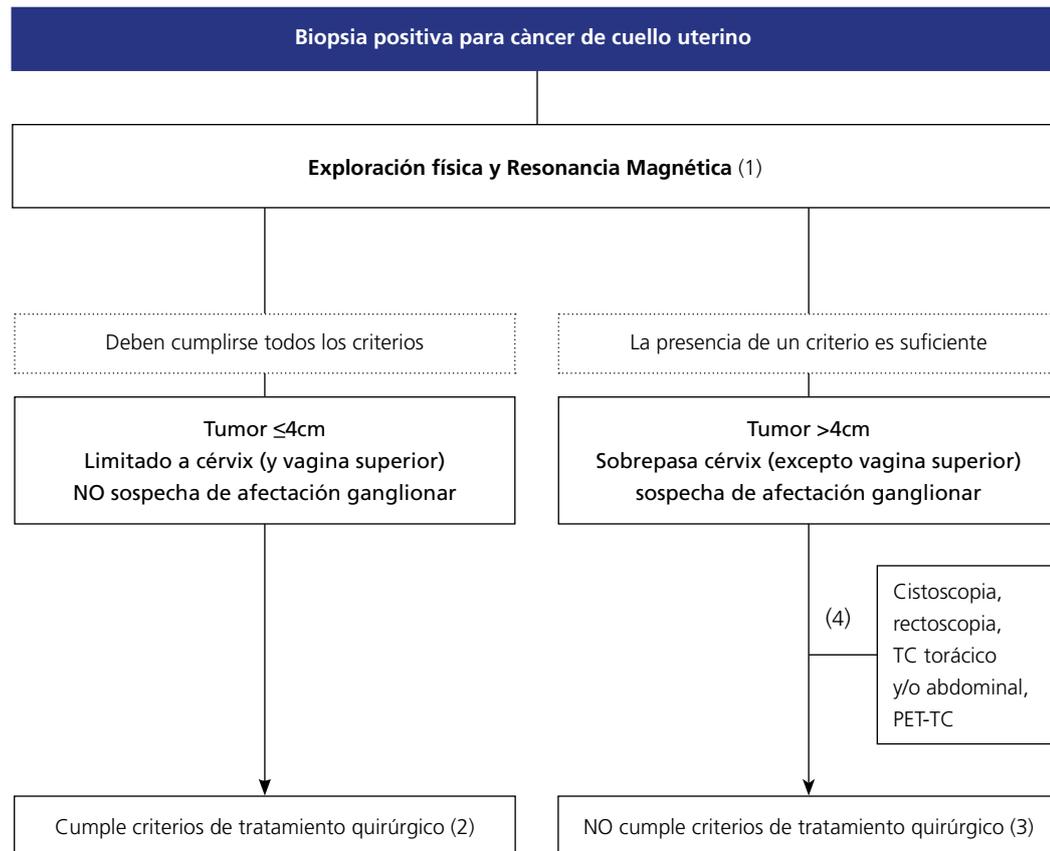
(Evidencia baja, Recomendación fuerte a favor)

| | |
|---------------------------|---|
| Alto riesgo de recidiva. | Vinculado a la presencia de uno solo de ellos: <ul style="list-style-type: none"> • Márgenes quirúrgicos positivos • Afectación ganglionar (macro o micrometástasis, excluyendo células tumorales aisladas) • Afectación paracervical (parametrio) |
| Riesgo medio de recidiva. | Requiere la presencia de al menos 2 de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor de tamaño superior a 4 cm • Infiltración profunda del estroma (> 1/3 del estroma) • Invasión del espacio linfovascular |
| Bajo riesgo de recidiva. | En ausencia de criterios para medio o alto riesgo descritos en los párrafos anteriores |

Tabla 6. Estadificación AJCC (TNM) / FIGO 2016 del cáncer de cuello uterino

| TNM | | | Descripción de los hallazgos | FIGO |
|------------------------|-------------------------------|----------------------|--|--------|
| T | N | M | | |
| Tx | | | El tumor primario no puede ser determinado | |
| T0 | N0 | M0 | No evidencia de tumor primario | |
| | | | Carcinoma in situ (preinvasivo o CIN III) | FIGO 0 |
| | | | Carcinoma de cérvix confinado a útero (la extensión a cuerpo no cambia el estadio) | FIGO I |
| T1a | N0 | M0 | Carcinoma invasivo diagnosticado sólo con microscopio. Todas las lesiones visibles macroscópicamente (incluso con invasión superficial) son T1b / IB | IA |
| T1a1 | N0 | M0 | Invasión estromal < 3 mm en profundidad y < 7 mm en extensión horizontal | IA1 |
| T1a2 | N0 | M0 | Invasión estromal > 3 mm y < 5 mm en profundidad y < 7 mm en extensión horizontal. El compromiso del espacio vascular, venoso o linfático, no altera el estadio | IA2 |
| T1b | N0 | M0 | Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica mayor que IA2/T1a2. La invasión de los espacios preformados no debe alterar el estadio, pero debe anotarse específicamente para determinar si afectará a las decisiones terapéuticas | IB |
| T1b1 | N0 | M0 | Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión | IB1 |
| T1b2 | N0 | M0 | Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión | IB2 |
| | | | El tumor invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de vagina | II |
| T2a | N0 | M0 | Invade vagina superior. Sin invasión de parametrios | IIA |
| T2a1 | N0 | M0 | Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión | IIA1 |
| T2a2 | N0 | M0 | Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión | IIA2 |
| T2b | N0 | M0 | Con invasión del tejido paracervical | IIB |
| | | | El tumor se extiende a pared pélvica y/o invade el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes | III |
| T3a | N0 | M0 | El tumor invade el tercio inferior de vagina pero no la pared pélvica | IIIA |
| T1 T2 T3a T3b | N1 N1 N1 Cualquier N | M0 M0 M0 M0 | El tumor se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes | IIIB |
| T4 | Cualquier | Tx | El tumor invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera (la presencia de edema bulloso no es evidencia suficiente para clasificar el tumor como T4) | IVA |
| Cualquier T | Cualquier N | Tx | Metástasis a distancia | IVB |

Algoritmo 3. Estadificación del cáncer de cuello uterino



(1) Ambas son imprescindibles para la valoración inicial del tumor y evaluación del volumen tumoral (factor pronóstico). Permiten la primera aproximación terapéutica del tumor.

(2) Tumores de probable tratamiento quirúrgico siempre habiendo confirmado previamente la NO afectación ganglionar (siguiente escalón en el estudio preterapéutico).

(3) Tumores con indicación de tratamiento primario con RDT-QMT radical. El estudio previo al tratamiento de la afectación ganglionar (y nivel de afectación máximo) permitirá adecuar el mismo.

(4) Se podrán solicitar las pruebas que se consideren pertinentes en función de la sospecha de afectación (cistoscopia, rectoscopia, TC torácico y/o abdominal, PET-TC).

TRATAMIENTO.

GUIAS GENERALES DE PLANIFICACION DEL TRATAMIENTO

El objetivo principal en la planificación del tratamiento del cáncer de cérvix es evitar la suma de tratamientos, debido al aumento de morbilidad producido al asociar el tratamiento quirúrgico con el tratamiento radioterápico.

Estadios precoces SIN factores de mal pronóstico: la cirugía y la RDT ofrecen resultados similares (Evidencia alta). Se considera de elección el tratamiento quirúrgico (Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor), aunque la RDT es una alternativa válida en función de la experiencia del centro y de las condiciones de la paciente. El tratamiento quirúrgico ofrece algunas ventajas como:

- Permite la conservación de la función ovárica
- Mantiene una vagina más funcional
- Facilita el conocimiento de los factores pronóstico anatomopatológicos

El conocimiento de los factores pronóstico previamente a la cirugía permite adecuar la radicalidad al riesgo de recidiva del tumor. La tabla 7 recoge la clasificación de riesgo y el tipo de histerectomía recomendada en función del mismo.

Si el conocimiento de los factores pronóstico es posterior a la cirugía, se indica tratamiento adyuvante en función de la presencia de éstos y grupo de riesgo determinado (ver tabla 5).

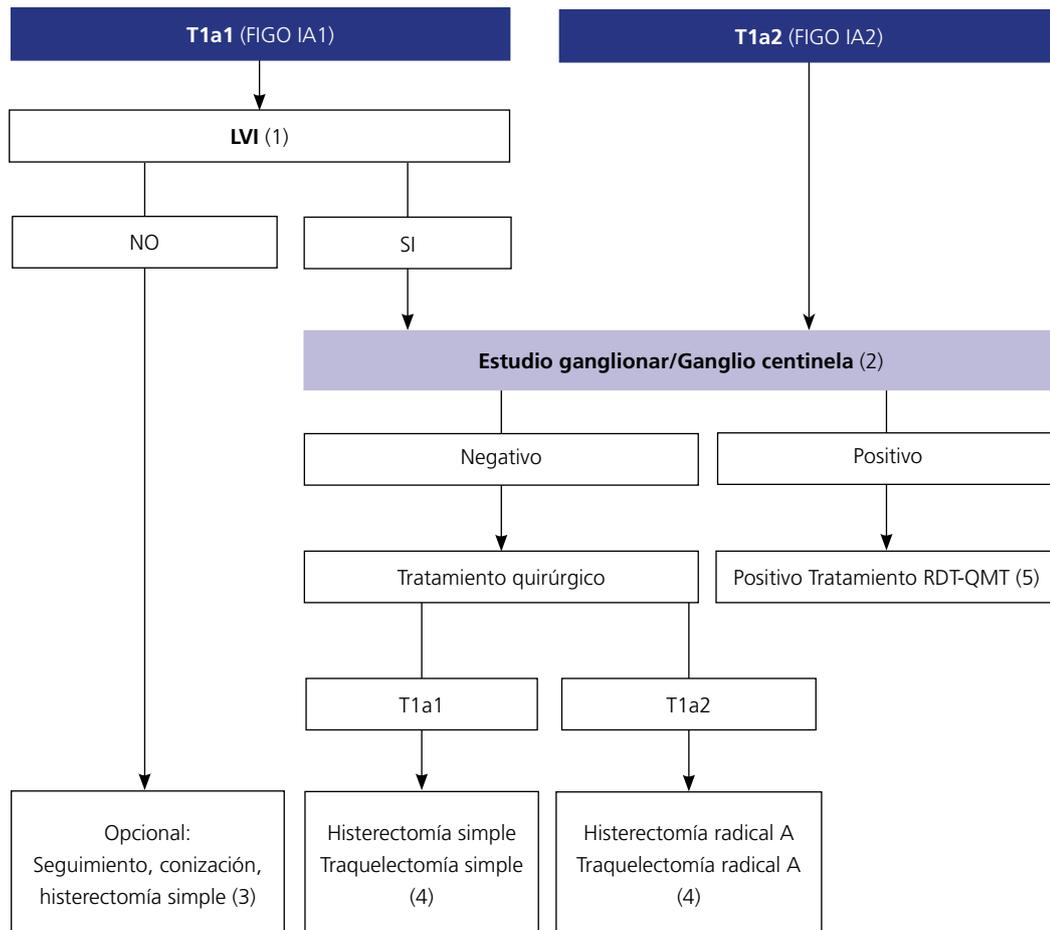
Como tratamiento adyuvante a la cirugía en situaciones de alto riesgo de recidiva (ver Tabla 6 y algoritmo 5), la asociación concomitante con RDT-QMT disminuye el riesgo de muerte por la enfermedad y riesgo de recidiva (Evidencia alta, Recomendación fuerte a favor). Como tratamiento adyuvante en situaciones de riesgo medio de recidiva la RDT externa disminuye el riesgo de recidiva local y a distancia (Evidencia baja, Recomendación fuerte a favor).

En estadios localmente avanzados (T1b2, T2a2 y superiores) y siempre en N1 (independientemente de la T) el tratamiento de elección es la asociación RDT-QMT y BQT, con finalidad radical (Evidencia alta, Recomendación fuerte a favor). La adecuación de los volúmenes de irradiación requiere del estudio del nivel de afectación ganglionar. Dicho estudio ganglionar previo debe realizarse mediante abordaje laparoscópico (transperitoneal o extraperitoneal) puesto que disminuye el riesgo de formación de adherencias y de fijación de estructuras intraperitoneales, con lo que disminuye la morbilidad del tratamiento RDT.

Tabla 7. Grupos de riesgo de acuerdo con factores pronóstico y tipo (s) sugerido (s) de histerectomía radical

| Grupo de riesgo | Tamaño tumoral | ILV | Infiltración estromal | Tipo de HT Radical |
|-------------------|------------------|----------------------|--------------------------|--------------------|
| Bajo riesgo | <2 cm | Negativo | Menor 1/3 | B1 (A) |
| Riesgo intermedio | ≥ 2 cm < 2 cm | Negativo Positivo | Cualquiera Cualquiera | B2 (C1) |
| Alto riesgo | ≥ 2 – 4 cm | Positivo | Cualquiera | C1 (C2) |

Algoritmo 4. Tratamiento de los estadios T1a1-T1a2 (FIGO IA1-IA2)



(1) Invasión linfovascular. En ausencia de ILV el riesgo de afectación ganglionar es <0,5%. La presencia de ILV incrementa el riesgo de afectación ganglionar al 5-15% en función del estadio.

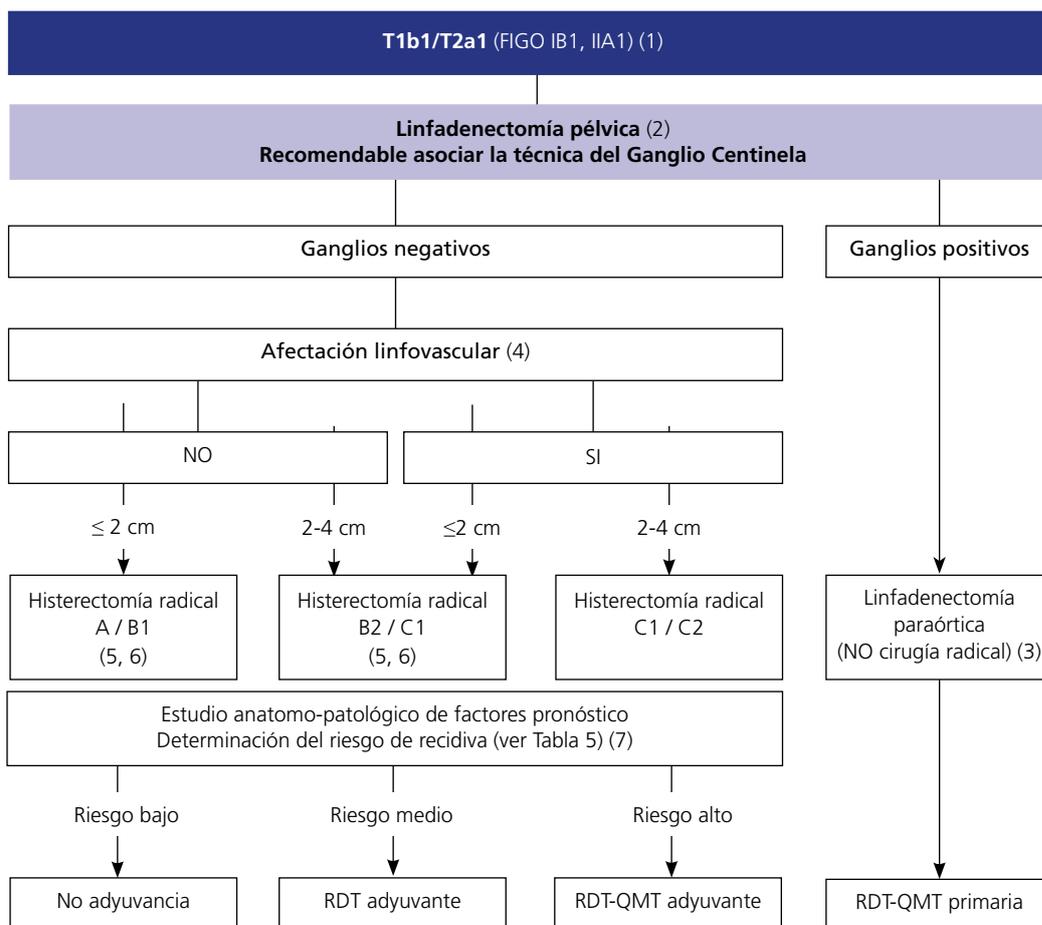
(2) Imprescindible el estudio ganglionar. Aceptable, en estos estadios, la práctica de ganglio centinela como técnica única (no asociada a linfadenectomía pélvica).

(3) Válidas todas las opciones. A valorar en función de la edad y posibilidad de control posterior.

(4) La técnica quirúrgica aplicada dependerá de la edad y deseo genésico de la paciente.

(5) Pacientes candidatas a tratamiento primario con RDT-QMT. Requieren estudio ganglionar paraórtico. (ver algoritmos 5 y 6)

Algoritmo 5. Tratamiento de los estadios T1b1 y T2a1 (FIGO IB1, IIA1)



(1) La Cirugía es el tratamiento de elección (Evidencia baja, Recomendación fuerte a favor) en aquellas pacientes en las que se descarta afectación ganglionar. La cirugía consiste en linfadenectomía pélvica bilateral (fosa obturatriz, iliacos externos, iliacos comunes bilaterales y región presacra) idealmente asociada a estudio del GC, seguido de histerectomía radical (la radicalidad varía en función de los subgrupos de riesgo). El tratamiento de segunda elección: *RDT externa + BQT* (Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor), indicada en caso de contraindicación quirúrgica. La eficacia es equiparable a la de la cirugía, pero ésta última es de elección por presentar ventajas sobre la RDT en ausencia de factores de riesgo.

(2) En estos estadios la técnica del ganglio centinela aislada sólo se considera en el contexto de estudios clínicos pero se recomienda practicarla por las ventajas añadidas que ofrece. La valoración ganglionar debe realizarse de forma intraquirúrgica, ya que si resulta positivo se contraindica la cirugía. El motivo es evitar la morbilidad por asociación de tratamientos en pacientes que van a ser candidatas a tratamiento RDT de entrada por la afectación ganglionar (Evidencia baja, Recomendación débil a favor).

(3) En caso de afectación ganglionar pélvica, el conocimiento de la afectación paraórtica permite ampliar y adecuar los campos de RDT. La linfadenectomía aórtica de estadificación debe completarse al menos hasta la arteria mesentérica inferior.

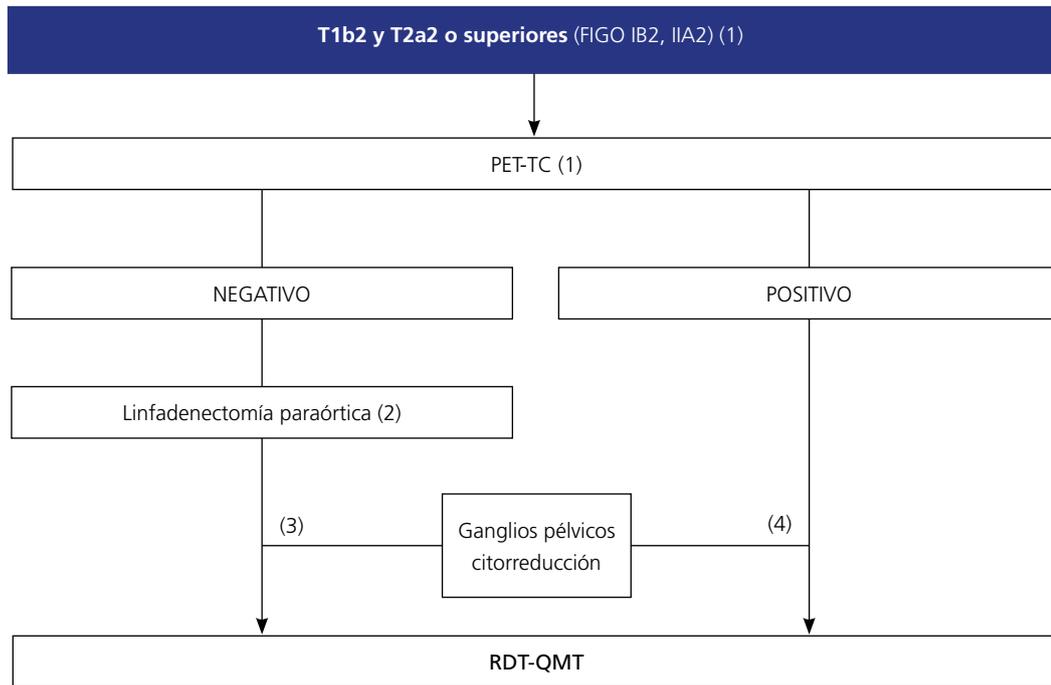
(4) La presencia de invasión linfovascular incrementa el riesgo de afectación ganglionar y de recidiva local (sin invasión linfovascular: 5%, con invasión linfovascular: 25%) (Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor).

(5) La radicalidad quirúrgica necesaria (tipo de histerectomía radical) viene determinada por el riesgo de recidiva del tumor, en función del estudio prequirúrgico de los factores pronóstico (ver tabla 7).

(6) La opción de traquelectomía se contempla especialmente en caso de pacientes con deseo genésico (Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor). Los criterios de radicalidad son los mismos que para la histerectomía.

(7) El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica permite la evaluación definitiva de los factores pronóstico patológicos. En función de los mismos se determina el riesgo de recidiva postquirúrgico y se establece la indicación o no de adyuvancia (ver tabla 5).

Algoritmo 6. Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada



(1) El estudio con PET-TC permite el rastreo de cuerpo entero para estudiar la presencia de enfermedad ganglionar y enfermedad metastásica. El objetivo es adecuar el tratamiento a la extensión real de la enfermedad: adecuar los volúmenes de irradiación a la extensión ganglionar y detectar a las pacientes con enfermedad diseminada para aplicar el protocolo de enfermedad metastásica.

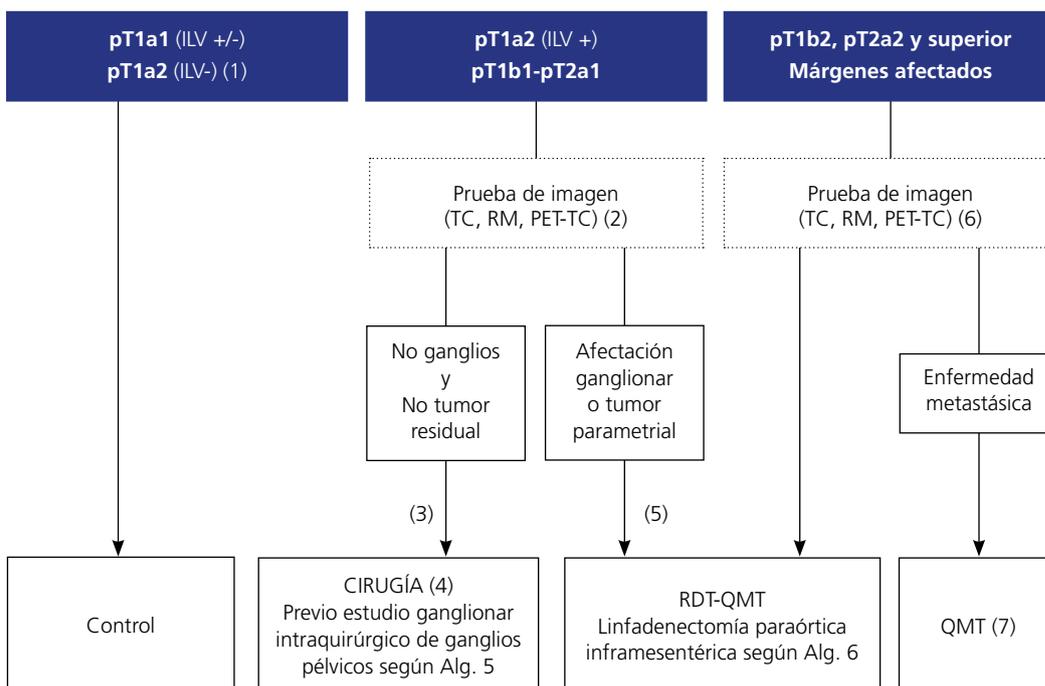
(2) Linfadenectomía paraórtica para estudio histológico de la afectación ganglionar no detectada en estudio de

imagen (posibles falsos negativos o enfermedad pequeña por debajo del umbral de detección del PET-TC). Dicha linfadenectomía debe completarse, al menos, hasta la arteria mesentérica inferior.

(3) Posibilidad de añadir la exéresis de ganglios pélvicos voluminosos con intención de citorreducción. Esta situación se indicará de forma individualizada.

(4) Posibilidad de añadir cirugía para exéresis de lesiones ganglionares voluminosas con intención de citorreducción. Indicación a evaluar de forma individualizada.

Algoritmo 7. Tratamiento de la enfermedad oculta (hallazgo postquirúrgico)



(1) T1a1 y T1a2 sin afectación linfovascular con márgenes libres no requieren más tratamiento.

(2) Estadios T1a2 con afectación linfovascular, T1b1 y T2a1 con márgenes libres: se debe abordar la posible enfermedad parametrial y ganglionar. Para ello es preceptivo la prueba de imagen (Algoritmo 5).

(3) En estos estadios T1a2 con afectación linfovascular, T1b1 y T2a1 con márgenes libres la cirugía radical es una opción en pacientes sin afectación ganglionar en pruebas de imagen y en ausencia de indicación inicial de radioterapia adyuvante (descartados otros factores de mal pronóstico). La disección ganglionar pélvica debe realizarse como el primer paso de la cirugía y considerar el estudio intraoperatorio ganglionar. En caso de ganglios negativos debe realizarse una parametrectomía radical con resección proximal de vagina. En caso de contraindicación, imposibilidad o alta morbilidad de la cirugía, la alternativa es la RDT (+/-QMT).

(4) Las indicaciones para la terapia adyuvante con RDT-QMT son idénticas a las del manejo de la etapa T1b1. Indicada en caso de confirmarse afectación ganglionar pélvica (incluyendo macro y micrometástasis). En este

caso hay que considerar la disección de los ganglios linfáticos paraaórticos inframesentéricos con finalidad de estadificación y planificación terapéutica (al menos hasta el nivel de la arteria mesentérica inferior).

(5) En caso de márgenes quirúrgicos involucrados o en aquellos con ganglios afectados en pruebas de imagen el tratamiento es RDT-QMT. La disección de los ganglios linfáticos paraaórticos inframesentéricos se puede considerar con fines de estadificación ante ganglios paraaórticos negativos en las pruebas de imagen

(6) En tumores de mayor tamaño (IB2 y superiores) y ante márgenes afectados es preceptivo el estudio de posible enfermedad diseminada (ganglionar y/o metastásica) mediante prueba de imagen. El PET-TC es la técnica de elección. En estas situaciones el tratamiento indicado es la RDT-QMT según se indica en Algoritmo 6.

(7) El tratamiento de la enfermedad metastásica primaria es la QMT. Pero en función del número y localización de las lesiones así como del estado general de la paciente se podrán individualizar las situaciones con finalidad terapéutica radical (ver Algoritmo 10).

En general, el tratamiento de la enfermedad oculta sigue los mismos principios que la enfermedad no oculta. La estrategia de tratamiento debe apuntar a evitar la combinación de cirugía radical y radioterapia y las recomendaciones para el tratamiento adyuvante con radio (quimio) son idénticas a las de la enfermedad no oculta.

- El diagnóstico del carcinoma oculto debe estar revisado por un patólogo experto. El manejo debe ser consensuado en el comité de tumores multidisciplinar.
- Se recomienda estudio de imagen local y ganglionar previamente a la toma de futuras decisiones.

TRATAMIENTO RADIOTERAPICO. INDICACIONES, TÉCNICA Y PLANIFICACIÓN

Indicaciones

El beneficio del tratamiento con radioterapia radical con un nivel de evidencia IA queda demostrado en:

- Estadios iniciales (IB1, IIA) con contraindicación quirúrgica formal, la RDT demuestra la misma efectividad que la cirugía considerada de primera elección por las ventajas antes mencionadas.
- Estadios iniciales tratados con cirugía que demuestren factores pronóstico histológicos desfavorables (ver Tabla 5 y algoritmo 5):
 - Con alto riesgo se benefician de tratamiento adyuvante con RDT externa y QMT concomitante.
 - Con riesgo intermedio se benefician del tratamiento con RDT externa exclusiva.
- Pacientes con estadios iniciales locales, en las que se demuestra afectación ganglionar en la estadificación quirúrgica previa a la cirugía radical (ver algoritmo 5)
- Estadios localmente avanzados (IB2, IIA>4 cm, III y IVA) múltiples estudios randomizados han demostrado mejor supervivencia con la concomitancia de RDT y QMT (ver algoritmo 6).

Técnica de tratamiento

Modalidad: El tratamiento óptimo consiste en radioterapia externa y braquiterapia endocavitaria o endocavitaria intersticial según la respuesta tumoral evaluada mediante RM después de la RT-QT. Se empieza por la RTexterna, dosis total de 45-50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas y posteriormente braquiterapia.

Dosis: Siguiendo las recomendaciones GEC- ESTRO la dosis total más aceptada que se pauta para el CTV-HR (suma entre radioterapia externa y braquiterapia) está entre 85 y 90 Gy. Las recomendaciones del GEC-ESTRO proponen la Dosis Isoefectiva, EQD2, que es la dosis equivalente a fracciones de 2 Gy con Radioterapia externa, y que se obtiene a partir del BED (biologically effective dose) (Ref 3). Se llega al consenso de utilizar a partir de ahora la EQD2 para especificar la dosis dada. Se utilizará un equivalente tomando alfa/beta de 10 Gy cuando nos refiramos al

tumor o volumen blanco, y un alfa/beta de 3 Gy cuando se busca el equivalente en órganos de riesgo.

Tiempo: La duración total del tratamiento debería ser inferior a 55 días puesto que la prolongación del tiempo disminuye el control local. En caso de tratarse de tratamiento adyuvante, el plazo de tiempo entre cirugía e inicio de RDT debe estar entre 1 y 2 meses.

Planificación del tratamiento

RM y PET-TC (practicadas en mesa plana) son las pruebas de imagen recomendadas para la planificación del tratamiento.

Tratamiento con haces externos (primer tiempo): se recomienda realizarla de forma preferente con IMRT (Radioterapia con Intensidad Modulada de dosis), si está disponible con IGRT 2D-3D (radioterapia con Imagen guiada) o al menos con planificación conformada 3D. Se recomienda realizar la planificación y el tratamiento en condiciones de estabilidad de los órganos de riesgos: llenado medio vesical y vaciado rectal.

Volúmenes de tratamiento:

- GTV-T: Volumen tumoral macroscópico al diagnóstico evaluado por exploración física o por RM que afecte al cérvix y su posible extensión si la presenta a miometrio, parametrios o vagina.
- GTV-N: ganglios positivos en imagen PET-CT o residuales tras la linfadenectomía
- CTV- T: Engloba el cérvix, útero, los parametrios y 2 cm superior de vagina en el caso de no estar afectada y si los está al menos 2 cm distales de vagina sana.
- ITV-T: Engloba al CTV-T con un margen que tenga en cuenta la movilidad del cérvix y el útero con diferentes llenados vesical y rectal.
- CTV-E: Incluye los ganglios que pueden estar afectados: obturadores, iliacos internos y externos, iliacos comunes; en el caso de afectación paraórtica, o afectación ganglionar múltiple se incluyen los paraórticos y paracavos hasta nivel infrarrenal.

• PTV: suma de CTV-E y el ITV-T con margen de 5 mm

Órganos críticos: Intestino delgado, vejiga, recto, cabeza y cuello femoral.

Especificación de dosis: Según las recomendaciones del ICRU report 50, la dosis se especifica en el isocentro. Se recomienda que D95 PTV > 95% de la dosis y Dmax PTV < 107%.

En ocasiones es necesario la realización de un boost ganglionar hasta dosis de 55-60 Gy según la técnica utilizada y la localización ganglionar.

No se recomienda el boost tumoral con RT ni técnicas de SBRT porque ha demostrado un peor control local y menor supervivencia. Tampoco se recomienda boost sobre la pared pélvica con protección central, al disponer de braquiterapia intersticial

Braquiterapia (segundo tiempo): administración de dosis en el centro de la pelvis tan altas como sean posibles sin exceder las dosis de tolerancia de los órganos críticos, vejiga y recto. Se recomienda que sea guiada por imagen 3D, de forma preferente por RM y en los casos que no sea posible al menos con TAC. En los estudios comparativos de imagen, La RM ha demostrado mejor delineación del tumor y órganos de riesgo, y su uso ha permitido escalar la dosis al tumor y disminuir la toxicidad.

Habitualmente se realiza después de RT-QT, pero puede intercalarse con ella.

Volúmenes a tratar (ICRU-89):

- GTVb: "Gross Tumor Volume brachytherapy": volumen tumoral macroscópico en el momento de braquiterapia
- CTV-HR: "Clinical Target Volume. High Risk": Incluye al tumor residual macroscópico, todo el cérix y la extensión parametrial o vaginal residual en el momento de braquiterapia
- CTV-IR: "Clinical Target Volume. Intermediate Risk". Incluye al CTV-HR con margen dependiendo de la extensión tumoral inicial y la respuesta después de RT-QT

En el caso de utilización de HDR, habitualmente se desarrolla en 2 implantes con un total de 4 fracciones de 7 Gy o 5 fracciones de 6 Gy. En otros casos, puede hacerse de forma semanal mediante una fracción intercala con RT. El aplicador más utilizado consisten en la combinación de una sonda uterina, un componente vaginal de ovoides, anillo o molde y en algunos casos un componente intersticial vagino-parametrial o perineal.

Dosis recomendadas: D98 GTV > 90 Gy, D90 CTV-HR > 85-90 Gy, D98 CTV-IR > 60 Gy (EQD2).

En los centros que no dispongan de IMRt ni BQ guiada por imagen 3D, puede realizarse RT3D y braquiterapia 2D. En ellos, se recomienda dosis a puntos A > 75 Gy (EQD2).

Sobreimpresión parametrial o de pared pélvica (tercer tiempo): Sólo indicada en aquellas

pacientes con afectación parametrial distal, hasta pared pélvica (Estadio IIIB) o con enfermedad ganglionar iliaca. El volumen puede ser uni o bilateral y debe adaptarse a la distribución de dosis con braquiterapia. La dosis total, contabilizando la dosis inicial con haces externos más la contribución de la dosis de braquiterapia a la pared pélvica, no debe exceder 65 Gy.

Radioterapia y braquiterapia en recurrencias

1.- Valor de la R₀ BQ intraoperatoria asociada a exenteración en recidivas centrales en pacientes previamente radiadas³. En varias series, se ha demostrado un control local a 10 años del 68%, siendo más favorable en aquellos con recaídas a más de dos años del tumor primario.

2.- Valor de SBRT en recaídas ganglionares aisladas. El tratamiento de recidivas ganglionares o metástasis únicas con técnicas de SBRT consigue control local 5 años del 78.8%.

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO

La asociación de la QMT al tratamiento RDT demuestra su efectividad en las siguientes indicaciones:

1. Tratamiento de los estadios iniciales (IB-IIA) con criterios de alto riesgo de recidiva postcirugía

(Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor). (Ver tabla 5 y algoritmo 5).

Se deben de administrar esquemas de QT que contengan Cisplatino (CDDP). Esquema de QT estándar en la actualidad es el CDDP 40mg/m² semanal, por seis semanas, como radiosensibilizador.

Alternativa: CDDP 70mg/m², 1^{er} día y 5-Fu 1g/m², 1o a 4o día, cada 21 días como radiosensibilizador; en estadios avanzados no existen diferencias entre ambos esquemas, siendo la combinación de fármacos más tóxica.

2. Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada (IIB-IVA)

(ver algoritmo 6).

La asociación de RDT-QMT muestra una mejoría en la supervivencia del 50% frente a la RDT sola (Evidencia alta, Recomendación fuerte a favor). Estándar: CDDP 40mg/m² semanal (70 mg dosis máxima) como tratamiento radiosensibilizador, durante 6 semanas coincidiendo con la RDT externa.

3. Recurrencias y enfermedad metastásica

La quimioterapia constituye una opción terapéutica importante en este grupo de pacientes, aunque siempre con carácter exclusivamente paliativo (ver algoritmo 8 y 9).

Estándar de tratamiento: Cisplatino 50 mg/m² + Paclitaxel 135 o 175 mg/m² + Bevacizumab 15 mg/kg. Desde la publicación de los resultados del estudio GOG 240 este régimen debe considerarse como el nuevo estándar de tratamiento. (Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor).

Otros agentes activos son el Topotecan, la Ifosfamida y la Vinorelbina, con respuestas que oscilan en torno al 18%. Estos agentes no-platino son considerados tratamiento de elección en aquellas

mujeres que han progresado al tratamiento con platino o en aquellas pacientes, que debido su pobre estado general o a la presencia de Insuficiencia renal severa y/o neurotoxicidad, no son candidatas a recibir tratamiento con platino. La elección de uno u otro de estos agentes deberá individualizarse con cada paciente atendiendo a su perfil de toxicidad y metabolismo.

4. Quimioterapia adyuvante después de la quimiorradioterapia

Dos estudios aleatorizados han evaluado el papel de la quimioterapia adyuvante (revisión Cochrane); sin embargo, hubo una heterogeneidad significativa con respecto al uso de quimioterapia CCRT en el primer estudio y la elección de la quimioterapia como adyuvante (no platino) en el segundo ensayo. La calidad de vida (QOL) no se estudió en ninguno de estos estudios.

Aunque los datos sobre el uso de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de cérvix localmente avanzado son insuficientes y se requiere de ensayos aleatorios que demuestren la eficacia, la toxicidad y el efecto sobre la calidad de vida, puede considerarse su uso en casos de alto riesgo de recurrencia (ej. ganglios positivos).

5. Quimioterapia neoadyuvante

El papel de la quimioterapia neoadyuvante sigue siendo controvertido, ya que aún no disponemos de datos de un ensayo clínico aleatorizado que compare este enfoque seguido de la cirugía con la quimiorradiación concurrente.

Actualmente, estamos esperando el ensayo clínico EORTC 55994 que estudia esta terapia en FIGO etapa IB2, IIA y IIB. Además, el ensayo fase III INTERLACE está analizando el papel de la quimioterapia neoadyuvante antes de la quimiorradiación concurrente en comparación con la quimio-radiación simultánea sola en las etapas IB2-IVA. Hasta la fecha, la quimioterapia neoadyuvante antes de la quimiorradiación concurrente estándar o la cirugía radical no es un enfoque estándar. (Evidencia alta, Recomendación débil a favor).

SEGUIMIENTO

Objetivo

Detectar recurrencias cuando todavía son susceptibles de tratamientos potencialmente curativos.

Localización de las recidivas

El 30% de las pacientes con cáncer de cérvix presentan una recidiva. La mayoría de las recurrencias (aproximadamente el 75%) van a presentarse en los dos primeros años de seguimiento, y de localización preferentemente a nivel pélvico y ganglionar paraórtico.

El patrón de dicha recidiva varía en función del tratamiento primario. Tras histerectomía radical se presentan en la pelvis (60-70 %) y con menos frecuencia en el 1/3 superior de vagina o parametrio. Tras radioterapia, en el cérvix y vagina superior (27%), en parametrio (43%) y en los 2/3 inferiores de la vagina (6%).

Las metástasis a distancia representan 1/3 de las recidivas y suelen producirse a nivel ganglionar (adenopatías supraclaviculares, especialmente izquierdas) o en órganos distantes (principalmente metástasis pulmonares y óseas).

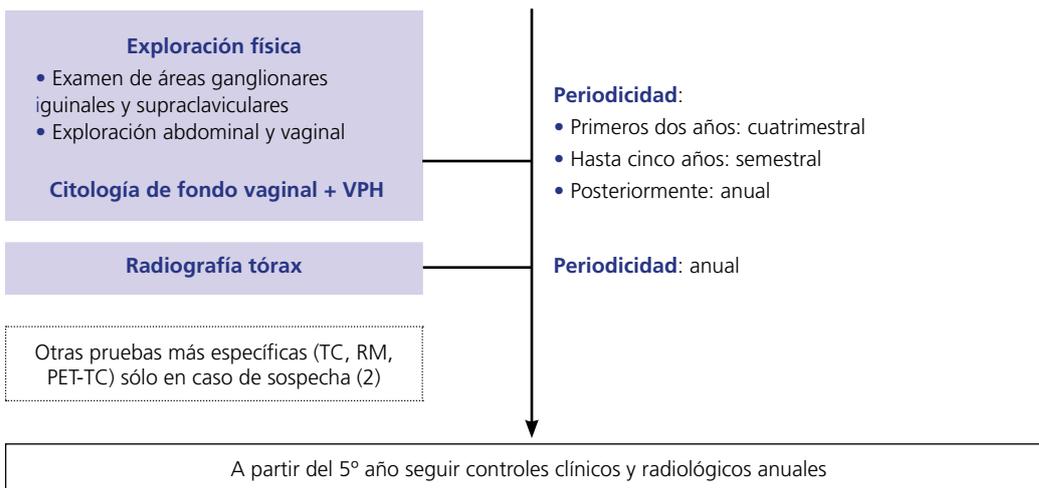
Efectividad

El seguimiento de las pacientes después del tratamiento primario de la enfermedad se recomienda de forma unánime aunque no existen datos firmes respecto a su efectividad.

La citología sistemática del lecho cérvico-vaginal tratado ha demostrado escasa sensibilidad en la detección precoz de recidiva aunque sea una práctica extensamente generalizada (Evidencia baja, Recomendación débil a favor). Podría mostrar utilidad detectando lesiones preneoplásicas-VPH en tracto genital (Evidencia baja).

Por ello no existe un protocolo de seguimiento rutinario universalmente aceptado ni en el tipo de exploraciones ni en la periodicidad. No existe evidencia de que el seguimiento rutinario sea efectivo en la detección de la enfermedad recurrente precoz. Tampoco se ha demostrado que la detección de la recidiva en fase asintomática represente un beneficio en supervivencia, ya que las opciones terapéuticas son limitadas.

Algoritmo 8. Propuesta de protocolo de seguimiento post-terapéutico



(1) El seguimiento con test de VPH puede predecir la recidiva tras el tratamiento. El 24% con VPH-AR recidivaron al año, frente al 3% de las VPH-AR negativas (Evidencia 2B). La persistencia durante 6 años del VPH tras el tratamiento incrementa la recidiva en lesiones CIN2+. Valorar colposcopia en caso de VPH-AR+.

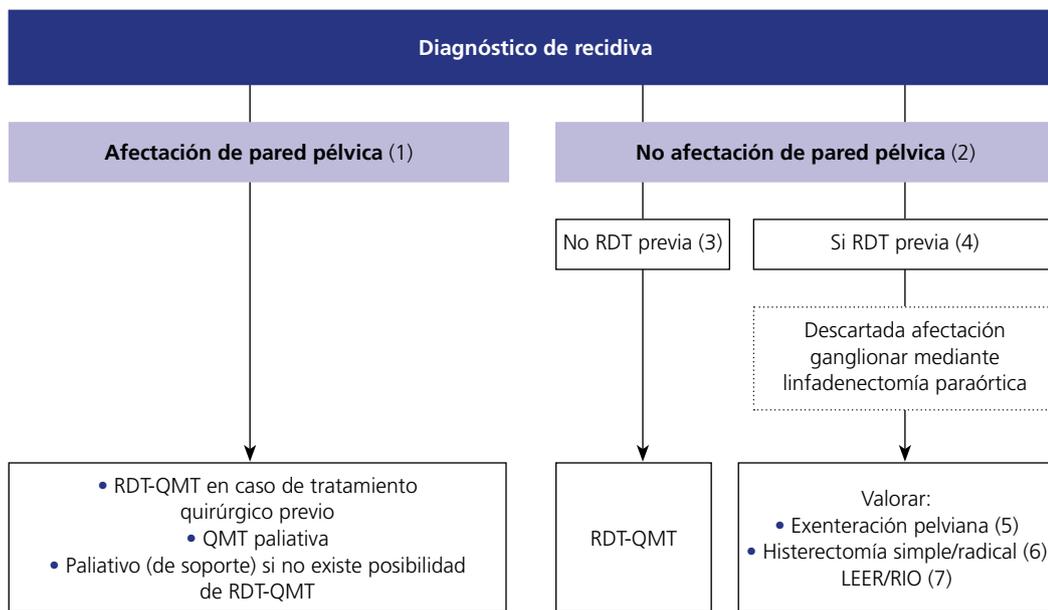
(2) En caso de sintomatología o hallazgos clínicos que hagan sospechar presencia de recidiva se solicitará la prueba que se considere más adecuada

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS LOCALES Y DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

La cirugía tiene un papel muy limitado en el tratamiento de las recidivas. El tratamiento de elección es la RDT (asociada o no a QMT). La decisión definitiva del tratamiento (o combinación de tratamientos) a instaurar requiere valorar:

- Tipo de tratamiento primario recibido
- Localización de la recidiva (local, regional o a distancia)
- Intervalo libre de enfermedad
- Sintomatología asociada y estado general
- Beneficio esperado del tratamiento y riesgo asociado al mismo

Algoritmo 9. Tratamiento de la enfermedad recurrente



(1) Recidivas con afectación de la pared pélvica: no tienen indicación quirúrgica. El tratamiento es RDT en caso de no haberlo recibido previamente, o paliativo si no existen esta alternativa terapéutica. Puede valorarse SBRT en casos seleccionados si la lesión es <5cm.

(2) Recidivas centropélvicas: la indicación terapéutica está en función del tratamiento instaurado en el episodio primario.

(3) Si el tratamiento primario fue cirugía, la RDT-QMT es el tratamiento de elección.

(4) Si la paciente ya ha recibido RDT la opción terapéutica es la cirugía. El objetivo de la cirugía es la exéresis completa del tumor con margen sano (exéresis de recto y vejiga si se requiere) y con finalidad curativa. El único tratamiento potencialmente curativo es la exenteración. La exenteración pelviana se indica únicamente tras haber confirmado histológicamente la indemnidad de los ganglios paraórticos y la localización únicamente pelviana de la enfermedad.

(5) Exenteración pelviana: 20-50% enfermedad no resecable en la laparotomía, 25-60% complicaciones

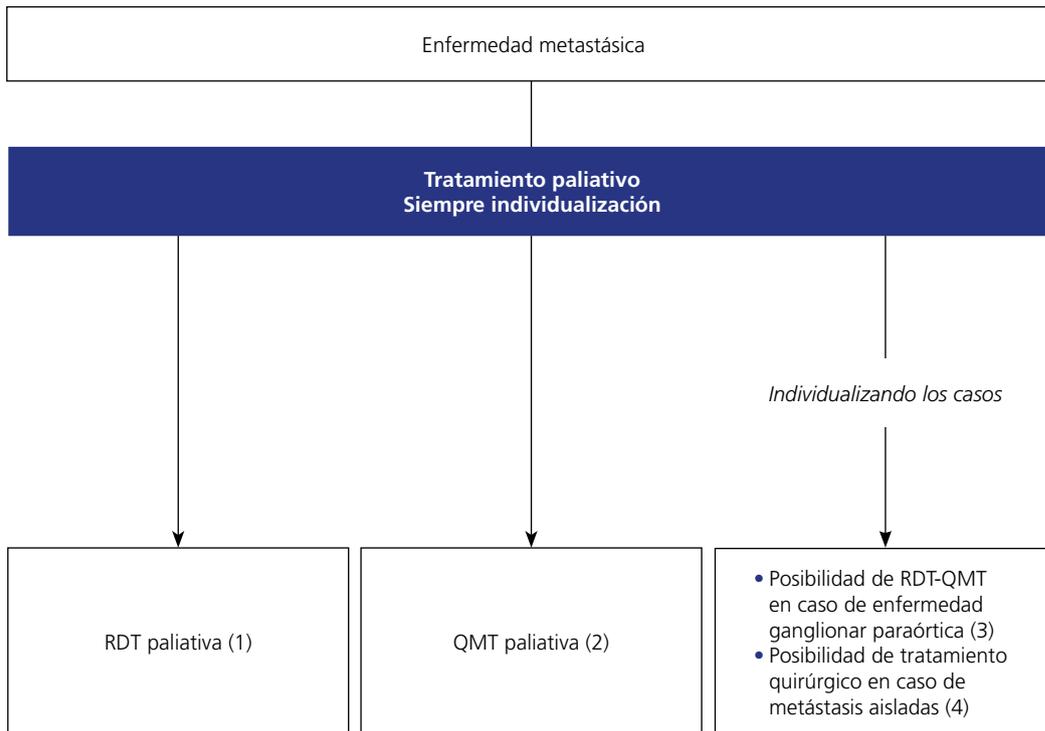
postquirúrgicas, supervivencia 35-60% a los 5 años, mortalidad perioperatoria entre el 5-10%. La RIO (Radioterapia intraoperatoria) o BIO (Braquiterapia intraoperatoria) pueden asociarse a la exenteración, demostrando beneficio en el control local.

(6) Histerectomía: indicado en pequeñas recidivas centrales después del tratamiento quimiorradioterápico primario. Técnicamente difícil y con una morbilidad elevada (complicaciones severas en el 40%). Supervivencia elevada en lesiones menores de 2 cm.

(7) El mejor pronóstico se obtiene en pacientes con un intervalo libre mayor de 6 meses, una recurrencia menor de 3 cm y localización central sin fijación a la pared pelviana -*Laterally extended endopelvic resection* (LEER): extensión de la cirugía a estructuras de soporte de pared pélvica. *Intraoperative radiation treatment* (RIO): RDT intraoperatoria. Procedimientos con posible indicación ante enfermedad recidivada y localmente avanzada con afectación de pared pélvica. Siempre individualización de los casos.



Algoritmo 10. Tratamiento de la enfermedad metastásica



(1) RDT paliativa: El tratamiento local con radioterapia paliativa está indicado en pacientes con enfermedad metastásica y afectación sintomática (dolor secundario a metástasis óseas, afectación ganglionar voluminosa paraaórtica o supraclavicular, metástasis cerebral, etc.).
(2) QMT paliativa: En las pacientes con diseminación sistémica de la enfermedad en las que no se puede realizar un tratamiento quirúrgico o radioterápico con intención radical el tratamiento con quimioterapia paliativa es el tratamiento de elección. El tiempo medio a la progresión o muerte es de 3 y 7 meses respecti-

vamente. La adición de Bevacizumab a la QMT estándar es recomendable en pacientes con estado general bueno. Requiere evaluar cuidadosamente la potencial toxicidad.

(3) Posibilidad de tratamiento RDT-QMT en caso de enfermedad ganglionar paraórtica y/o supraclavicular (reportados casos con larga supervivencia).

(4) Posibilidad de tratamiento quirúrgico ante metástasis únicas (aisladas) en situaciones que deben individualizarse de manera estricta.

Como norma general, la presencia de enfermedad metastásica es de tratamiento paliativo. En determinadas circunstancias se podrá plantear un intento de tratamiento radical.

La presencia de enfermedad metastásica a distancia en el momento del diagnóstico requiere de un estudio de extensión minucioso para conocer el alcance de la enfermedad y evaluar las

posibilidades terapéuticas, incluyendo, también, el mejor soporte paliativo. En pacientes con buen estado general, lesiones limitadas y localizadas en región ganglionar paraórtica y/o supraclavicular son susceptibles de tratamiento radical con RDT-QMT y BQT con intención curativa. El objetivo es la remisión completa del tumor primario y de los ganglios metastásicos.

CANCER DE CERVIX Y GESTACIÓN

Las gestantes con diagnóstico de cáncer de cérvix deben ser atendidas por un equipo multidisciplinario que incluya también al obstetra y neonatólogo además del soporte psicológico y/o ético (si lo requiere). El objetivo es un plan terapéutico oncológico seguro para la mujer, sin morbilidad asociada sobre el feto.

Las técnicas de imagen de elección son la ultrasonografía y la RM. Pruebas con actividad radiactiva inherente (PET-TC) se indicarán solamente en circunstancias muy seleccionadas.

Por su impacto pronóstico la afectación ganglionar debe verificarse histológicamente, preferiblemente mediante técnicas mínimamente invasivas.

El tratamiento va a depender del estadio de la enfermedad y de la edad gestacional:

1. Gestación incipiente sin deseo/indicación de preservar el embarazo: tratamiento estándar según el protocolo, con o sin terminación previa del embarazo.

2. Preservación de la gestación. Diferentes opciones en función del estadio de la enfermedad y edad gestacional:

- Cirugía simple/radical conservadora: conización, traquelectomía simple o radical y estudio de GC.
- Retraso del tratamiento oncológico hasta la viabilidad fetal (si es posible > 32 semanas de gestación) y comienzo del tratamiento específico para el cáncer inmediatamente después del parto por cesárea.
- Quimioterapia neoadyuvante hasta la viabilidad fetal y comienzo del tratamiento específico para el cáncer inmediatamente después del parto por cesárea.

El parto espontáneo podría tener un impacto pronóstico negativo en pacientes con cáncer de cérvix y embarazo. Por lo tanto, la modalidad de parto recomendada es la cesárea después de la 32ª semana de gestación (si es posible). En el momento de la cesárea o después de ella, se debe realizar una terapia oncológica ajustada para el estadio definitivo, teniendo en cuenta la terapia que ya se ha administrado durante el embarazo.



●● INDICACIONES DE CONSERVACION OVÁRICA Y DE TERAPIA HORMONAL

La **recomendación** para realizar preservación ovárica es que se cumplan los siguientes criterios:

- < 45 años.
- Histología: escamoso.
- Estadio IA - IIA1.
- Ovarios de aspecto normal.
- Invasión < 1/3 del estroma.
- No invasión linfovascular.

Son **contraindicaciones** relativas para la preservación ovárica:

- Estadio FIGO > IB1.
- Presencia de metástasis ganglionares.
- Invasión del istmo o del cuerpo uterino.
- Histología no escamosa.
- Invasión > 1/3 del estroma.
- Presencia de invasión linfovascular.

Estas situaciones incrementan el riesgo de metástasis ovárica y de necesidad de RDT adyuvante.

La transposición ovárica en una posición cefálica a la cresta ilíaca excluye el ovario del campo de irradiación de forma parcial. Por ello, sólo el 15% de las pacientes sometidas a transposición ovárica y tratada con radioterapia posterior se van a

beneficiar del procedimiento y más del 20% de las pacientes sometidas a transposición ovárica que no han recibido radiación, presentan fallo ovárico.

Como efecto secundario de la transposición, más del 25% de las pacientes desarrollan quistes ováricos dolorosos (probabilidad 3 veces superior a las pacientes sin transposición)

En definitiva, el riesgo de fallo ovárico precoz, quistes dolorosos y enfermedad residual supera los beneficios potenciales de la transposición ovárica. Por tanto, si la paciente presenta factores de riesgo que condicionen posibilidad de radioterapia posterior es preferible que los ovarios se encuentren en el campo de radiación y manejar a estas pacientes con terapia hormonal sustitutiva.

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) debe, en ausencia de contraindicación, prescribirse a sobrevivientes de cáncer de cuello uterino con menopausia iatrogénica hasta la edad natural prevista de menopausia. Se recomendará la terapia combinada con estrógeno y progestágeno en caso de útero in situ.

Introducción

www.gco.iarc.fr

Castellsagué X.: J Med Virol 2012; 84: 947-56

Torné A Prog Obstet Ginecol 2014; 57(Supl. 1):1-53

Oncoguía SEGO 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico. Prevención del cáncer de cuello de útero.

Roura E.: BMC Infect Dis 2012; 12:145

Castellsagué X.: Lancet Oncol 2011; 12:1023-31

<https://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla8.pdf>

Histología y Diagnóstico

The PAP test and Bethesda 2014. Acta Cytologica 2015;59:121-132.

Consenso de nomenclatura histológica para las lesiones intraepiteliales del tracto anogenital inferior

Goksefend BP, Api M, Kaya O, Gorgen H, Tarlaci A, Cetin A. Diagnostic accuracy of two endocervical sampling method: randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet. 2012 Sep 5. [Epub ahead of print]

Klam S, Arseneau J, Mansour N, Franco E, Ferenczy A. Comparison of endocervical curettage and endocervical brushing. Obstet Gynecol. 2000 Jul;96(1):90-4.

Estadificación.

Utilidad de las pruebas de imagen

FIGO Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers. Third edition. Octubre 2006. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer Version 1.2008. Disponible en: www.nccn.org. PDQ database. Cervical cancer. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2006. Disponible en: www.cancer.gov.

Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:107-108.

Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104.

Park J, et al. The comparison of accuracy between PET and PET/CT for detecting lymph node metastasis in cervical cancer: Prospective surgico-pathologic study. Proc ASCO 2007, 5587.

Yildirim Y. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer with negative conventional CT findings. Gynecol Oncol 2008; 108: 154-159.

Choi HJ, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the pre-surgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. Cancer 2006; 106 (4): 914-22.

Lin WC, et al. Usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect paraaortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. Gynecol Oncol 2003; 89 (1): 73-6.

Sheu MH, Chang CY, Wang JH, Yen MS. Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls. Eur Radiol. 2001;11(9):1828-33.

Guías generales para la planificación del tratamiento

American Cancer Society. Cancer Fact and Figures 2008. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2008.

Eifel PJ, Berek JS, Markman, M. Cancer of the cervix, vagina and vulva. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1295-1340.

Kesic V. "Management of cervical cancer". Eur. J. Surg. Oncol. 2006; 32: 832-7.

Queleu D, Morrow P. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol 2008; 9: 297-303.

Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol (2017) 24: 3406-3412

Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, Köhler C, Raspagliesi F, Querleu D, Morrow CP. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. Gynecol Oncol. 2011 Aug;122(2):264-8. Epub 2011 May 17.

Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic versus abdominal radical hysterectomy in patients with early stage cervical cancer: LACC Trial P.T. Ramirez et al. Late Breaking Abstracts Presented for the 49th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology March 24-27, 2018 New Orleans, LA.

Tratamiento de los estadios incipientes (Cirugía/Tratamientos Adyuvantes)

Shorge JO, Lee KR, Sheets EE. "Prospective management of stage Ia1 cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report". Gynecol. Oncol. 2000;78: 217-20.

Dargent D. "Fertility preserving management of early stage cancer of the cervix". Gynecol. Oncol. 2000.

Shepherd JH, Crawford R, Oram D. "Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer". Br. J. Obstet. Gynaecol. 1998; 105: 912-6.

Creasman WT, Fetler BF, Clarke-Pearson DL, et al. "Management of stage Ia carcinoma of the cervix". Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 153: 164-72.

Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomized study of radical surgery vs radiotherapy for stage Ib-Ia cervical cancer. Lancet 1997; 350: 535-540.

Savino L, Borruto F, Comparetto C, Massi GB. "Radical vaginal hysterectomy with extraperitoneal pelvic lymphadenectomy in cervical cancer". Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2001; 22: 31-5.

Panici PG, Plotti F, Zullo MA et al. "Pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: laparotomy extraperitoneal, transperitoneal or laparoscopic approach? A randomized study". Gynecol. Oncol. 2006; 103: 859-864.

Lariciprete G, Casalino B, Segatore MF, Jarvis S, Catarinella V, Cirese E. "Pelvic lymphadenectomy for cervical cancer: extraperitoneal versus laparoscopic approach". Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2006; 126: 159-63.

Zigelboim J, Ramirez PT, Gao F, Slomovitz BM, Sun C, Frumovitz M et al. "Retroperitoneal lymph node resection in patients with cervical cancer". Surg Oncol. 2006; 15:79-83.

Peters WA 3rd, 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. J Clin Oncol 2000;18: 1606-1613.

Marvin Rotman, A. Sedlis, M Piedmonte et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynaecologic oncology group study. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2006; 65 (1):169-176.

Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 1275-1288.

Liu MT, Hsu JC, Liu WS, Wang AY et al. "Prognostic factors affecting the outcome of early cervical treated with radical hysterectomy and post-operative adjuvant therapy". Eur. J. Cancer Care (Engl). 2008; 17: 174-81.

Magrina JF, Kho RM, Weaver AL, Montero RP, Magtibay PM. Robotic radical hysterectomy: comparison with laparoscopy and laparotomy. Gynecol Oncol. 2008 Apr;109(1):86-91. Epub 2008 Feb 14.

Geetha P, Nair MK. Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review. *J Minim Access Surg*. 2012 Jul;8(3):67-73.

Smith KB, Amdur RJ, Yeung AR, Morris CG, Kirwan J, Morgan LS. Postoperative radiotherapy for cervix cancer incidentally discovered after a simple hysterectomy for either benign conditions or noninvasive pathology. *Am J Clin Oncol*. 2010 Jun;33(3):229-32.

Suh DH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. An occult invasive cervical cancer found after a simple hysterectomy: a 10-year experience in a single institution. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Dec;21(9):1646-53.

Morris M, Eifel PJ, Luj, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Eng J Med* 1999; 340 (15): 1137-1143.

Tratamiento de los estadios avanzados (RDT-QMT)

Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (1): 169-76.

Eifel PJ, Winter k, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 872-880.

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. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-1161.

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153.

Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:1339-1348.

Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomised trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2804-2810.

Stehman FB, Ali S, Keys HM, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage IB cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J of Obstet Gynecol*. 2007;197:503e1-503e6

Alfonso Dueñas-González, Juan J. Zarbá, Furuza Patel, et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. *J. Clin. Oncol*. 29:1678-1685.

ICRU Report 83 Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)

ICRU Report No. 89: Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix

Solé CV, Calvo FA, Lozano MA, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Sanseguno C, Alvarez A, et al. External-beam radiation therapy after surgical resection and intraoperative electron-beam radiation therapy for oligorecurrent gynecological cancer. Long-term outcome. *Strahlenther Onkol*. 2014 Feb; 190(2):171-80.

Park HJ, Chang AR, Seo Y, Cho CK, Jang WI, Kim MS, Choi C. Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent or Oligometastatic Uterine Cervix Cancer: A Cooperative Study of the Korean Radiation Oncology Group (KROG 14-11). *Anticancer Res*. 2015 Sep;35(9):5103-10.

Tewari KS, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med*,2014, 370(s);734-743).

Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT: quimioterapia adyuvante basada en platino para el cáncer de cuello uterino en etapa inicial. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD005342).

Tratamiento de las recurrencias y enfermedad metastásica

Moore Dh, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1;22(15):3113-9

Nilbe Y, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5,000. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (5): 1366-9. (Nivel II, B).

Thigpen JT, Shingleton H, Homesley H et al.; Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 48: 899-903, 1981.

Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB et al; Randomized trial of three of Cis-platin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3: 1079-1085, 1985.

McGuire WP, Arsenau J, Blessing JA et al; A randomized comparative trial of Carboplatin and iproplatin in advanced squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 7: 1462-1468, 1989.

Long H J.; Management of Metastatic Cervical Cancer. *J Clin Oncol* 26: 2966-2974, 2007.

Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al; Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 15:166-171, 1997.

Long HJ, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al: Randomized Phase III trial of Cisplatin with or without Topotecan in carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23:4626-4633,2005.

Monk BJ, Still MV, McMeekin DS, et al. (2009). Phase III trial for four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecology Oncology Group study. *J. Clin. Oncol* 27: 4649-4655

Seguimiento

Orr JM, Barnett JC, Leath CA. 3rd. Incidence of subsequent abnormal cytology in cervical cancer patients completing five-years of post treatment surveillance without evidence of recurrence. *Gynecol Oncol*. 2011 Sep;122(3):501-4. Epub 2011 Jun 28.

Intharaburan S, Tanapat Y, Tatanan K, Sangkhavasi K, Kormolpis S, Buranawit K, Jarruwale P. Human papillomavirus infection following radiation therapy or concurrent chemoradiation for invasive cervical cancer. *J Med Assoc Thai*. 2012 May;95 Suppl 5:S38-41.

Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, González P, Burk RD, Porras C, Sherman ME, Demuth F, Cheung L, Bratti C, Cecilia Rodríguez A. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment. *Int J Cancer*. 2012 Jul 1;131(1):211-8. doi: 10.1002/ijc.26349. Epub 2011 Aug 30.

