

CÁNCER DE CÉRVIX

Dra. Cristina Gutiérrez, Dra. Najjari, Dra. Marta García, Dr. Miguel Alonso

ICO Hospitalet. Barcelona

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cérvix constituye la neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial, con grandes diferencias territoriales y por edad en cuanto a incidencia y mortalidad.

Según las estadísticas de la Agencia Internacional para la investigación del cáncer de la OMS, en 2020 el cáncer de cérvix representó una prevalencia del 5.8 % sobre el total de casos de cáncer a nivel mundial. En ese año 2020, se estimó que hubo aproximadamente 604.127 nuevos casos de cáncer endometrio y 341.831 muertes. La mayor parte de la incidencia y la mortalidad se producen en regiones en vías de desarrollo.

De forma global, el cáncer de cérvix tiene una tasa de mortalidad ajustada por edad de 8.8 x 100.000 mujeres/año, siendo la quinceava causa de muerte por cáncer entre las mujeres en general, pero la tercera en las mujeres de 15-44 años de edad.

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo del cáncer cérvix es la infección por HPV, DNA virus de transmisión sexual. En ese sentido, constituyen otros factores de riesgo todos aquellos relacionados con la adquisición de la infección (multiparidad y primer embarazo en edad temprana, tabaquismo, consumo prolongado de anticonceptivos orales, inmunosupresión edad temprana en el momento de la primera relación sexual, número elevado de parejas sexuales, etc).

Se han identificado más de 200 subtipos, de los cuales sólo 18 se consideran oncogénicos. Los subtipos HPV-16 y HPV-18 son responsables del 70% de los carcinomas escamosos y del 90% de los adenocarcinomas. Las vacunas frente al VPH han mostrado una clara reducción en el desarrollo de lesiones preinvasivas. Sin embargo, la tasa de implementación es variable entre los diferentes países. Cabe destacar la importante reducción de la morbimortalidad del cáncer de cérvix en relación a la prevención secundaria mediante citología con técnica de Papanicolau como técnica de screening dirigida a mujeres entre 25 y 65 años [25].

El carcinoma escamoso y el adenocarcinoma son los subtipos histológicos más frecuentes, constituyendo el 70 y 25% de todos los tumores de cérvix, respectivamente [23]. Mientras que las neoplasias escamosas son más agresivas localmente, los adenocarcinomas tienden a diseminarse más frecuentemente por vía linfática y hematológica [23].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La enfermedad en fases incipientes es frecuentemente asintomática. Los síntomas habituales son el sangrado genital anómalo, coitorragia y la presencia de flujo sanguinolento y/o maloliente [24].

El dolor pélvico, síntomas urinarios (disuria, hematuria e incluso insuficiencia renal por hidronefrosis en los estadios IIIB), síntomas rectales (tenesmo rectal, rectorragia) y linfedema en extremidades inferiores son indicativos de estadios más avanzados.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

TABLE 1 FIGO staging of cancer of the cervix uteri (2018)

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion ≤ 5 mm ^a
IA1	Measured stromal invasion ≤ 3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasion >3 and ≤ 5 mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion >5 mm (greater than Stage IA); lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter ^b
IB1	Invasive carcinoma >5 mm depth of stromal invasion and ≤ 2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma >2 and ≤ 4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma >4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma ≤ 4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma >4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes (including micrometastases) ^c , irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) ^d
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV
IVA	Spread of the growth to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

^aImaging and pathology can be used, where available, to supplement clinical findings with respect to tumor size and extent, in all stages. Pathological findings supersede imaging and clinical findings.

^bThe involvement of vascular/lymphatic spaces should not change the staging. The lateral extent of the lesion is no longer considered.

^cIsolated tumor cells do not change the stage but their presence should be recorded.

^dAdding notation of r (imaging) and p (pathology) to indicate the findings that are used to allocate the case to Stage IIIC. For example, if imaging indicates pelvic lymph node metastasis, the stage allocation would be Stage IIIC1r; if confirmed by pathological findings, it would be Stage IIIC1p. The type of imaging modality or pathology technique used should always be documented. When in doubt, the lower staging should be assigned.

Ante la aparición de una lesión macroscópicamente visible en la exploración clínica o por detección de una alteración en la citología de cribado, el diagnóstico de confirmación requiere realización de colposcopia y biopsia [24]. Se recomienda la estadificación mediante la clasificación AJCC asociándose el estadio FIGO correspondiente.

La RM es la técnica más sensible y específica para evaluar el tamaño de la lesión, el grado de infiltración estromal, parametrial y vaginal.

El PET-CT, con mejor sensibilidad y especificidad para detectar afectación ganglionar, se recomienda en estadios localmente avanzados (T1b2 o superior excepto T2a1) o en estadios localizados con ganglios sospechosos en otras pruebas de imagen) [26,27].

El papel de la estadificación quirúrgica para la valoración para-aórtica es controvertido. Conviene considerarla en casos localmente avanzados cN0 por técnicas de imagen.

La biopsia selectiva del ganglio centinela en estadios IA tiene tasas aceptables de falsos negativos y buena sensibilidad y especificidad, según las guías clínicas de la ESGO/ESTRO [27], pendiente de salir nueva actualización en los primeros meses de 2023, la cual todavía no está presente en el momento de la realización de este manual. Su papel en el resto de estadios se está evaluando en el EC SENTICOL III, aún en curso, y con fecha estimada de finalización en mayo de 2029.

TRATAMIENTO

Visión general de indicaciones y tratamiento por estadios

	Indicación quirúrgica	Tratamiento estándar
IA1 LV-	Operable	Conización / Histerectomía simple
	No operable	BQT exclusiva
IA1 LV+	Operable	Histerectomía radical y linfadenectomía
	No operable	BQT exclusiva
IA2	Operable	Histerectomía simple / Traquelectomía radical / Conización y linfadenectomía
	No operable	BQT exclusiva
IB1, IB2, IIA1	Operable	Histerectomía radical / Traquelectomía radical y linfadenectomía
	No operable	RTE/QTconcomitante →BQT
IB3, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IVA	No operable	RTE/QT concomitante →BQT
IVB	No operable	Quimioterapia paliativa

Valorar tratamiento adyuvante si tras histerectomía existen factores de riesgo: márgenes quirúrgicos positivos, afectación ganglionar, infiltración parametrial, tamaño tumoral superior a 4 cm, invasión linfovascular y/o invasión estromal profunda.

Estadios localizados: IA1

Sin invasión linfovascular:

- Si deseo genésico, conización o traquelectomía simple

- En caso contrario, histerectomía simple. Dado el bajo riesgo de afectación ganglionar (<1%) no es preciso realizar linfadenectomía.

Con invasión linfovascular → Histerectomía radical + disección ganglionar (BSGC/LA pelvica).

En casos no operables → braquiterapia exclusiva.

Estadios localizados: IA2

Los estadios IA2 se pueden tratar mediante histerectomía radical o conización o traquelectomía en caso de deseo genésico. Se debe asociar estudio ganglionar mediante linfadenectomía pélvica o BSGC. En casos no operables se puede plantear braquiterapia exclusiva.

Estadios localizados: IB1, IB2, IIA1

La cirugía es la modalidad de tratamiento preferida mediante histerectomía radical con disección ganglionar.

- En casos IB1 puede limitarse a linfadenectomía pélvica (BSGC opcional)
- En casos IB2 y IIA1 es preciso realizar linfadenectomía para-aórtica.

En pacientes no operables se puede plantear tratamiento con radioterapia y braquiterapia como alternativa. La indicación de tratamiento adyuvante se ha de decidir en función de los factores de riesgo tras la evaluación de la pieza quirúrgica.

- Criterios de riesgo intermedio de recurrencia (Sedlis [28])
 - Diámetro tumoral > 4 cm
 - Profundidad de infiltración estromal
 - ILV

La presencia de 2 de los 3 es indicación de tratamiento con RT adyuvante (GOG-092 [29])

- Criterios de alto riesgo de recurrencia (Peters [30]):
 - Afectación ganglionar
 - Márgenes positivos
 - Infiltración parametrial

La presencia de 1 de estos factores es indicación de tratamiento con QTRT adyuvante (GOG-109 [31]).

Estadios localmente avanzados: IB3, IIA2, III, IVA

Hasta finales de los noventa, la cirugía seguía siendo un pilar importante en estadios localmente avanzados. Sin embargo, a raíz de varios ensayos clínicos randomizados, primero con el de Keys et al NEJM 1999 [68] y trabajos posteriores [69, 71, 72, 73], hay un cambio de paradigma. Se observa un beneficio importante principalmente en las

pacientes que recibieron QT/RT, mostrando mayor SLP y SG. Asimismo se evitaba la elevada morbilidad provocada por la agresividad de las cirugías.

La QTRT concomitante constituye el tratamiento estándar de las pacientes de esta categoría. Secuencialmente se indica BT secuencial adaptada guiada con RM, según las recomendaciones de la GEC-ESTRO publicadas en 2005, derivadas de la experiencia retrospectiva institucional, posteriormente validadas por el EC multicéntrico y prospectivo EMBRACE I [32-34]

Diferentes estudios recomiendan que el tiempo total de tratamiento (TTT) no supere los 55 días, dado a impactar en la supervivencia global en estas pacientes. Tanderup et al en 2016 reportaron que el efecto de acortar el TTT en una semana es equivalente a aumentar la dosis de CTV-HR en 5Gy (D90), lo que resulta en un aumento del control local en 1.0% para el volumen de CTV-HR de 20 cm³, 1.2% para 30 cm³ y 2.5% para 70 cm³.

En 2016 se inicia el estudio multicéntrico, prospectivo e intervencionista EMBRACE II con el principal objetivo de implementar un protocolo de dosis prescritas adaptadas al riesgo en cáncer de cérvix localmente avanzado [37].

La QT adyuvante a la QTRT no se recomienda, pues existe evidencia limitada sobre un potencial beneficio que justifique la toxicidad asociada.

Hasta el momento, la evidencia disponible no ha conseguido mostrar superioridad de una estrategia con quimioterapia neoadyuvante en comparación con el tratamiento estándar. Aún se encuentran pendientes los resultados del fase III randomizado INTERLACE (NCT01566240) que compara QT neoadyuvante con Carboplatino semanal y Paclitaxel previo a la QTRT con la QTRT sola en estadios IB a IVA, con fecha estimada de finalización en mayo de 2026, [38], al igual que otro fase III randomizado con sede en Shanghai (ChiCTR1900025327) que compara la QT neoadyuvante, en este caso con cisplatino semanal y Paclitaxel previo a la QTRT con la QTRT sola en estadios IIB a IVA, también en marcha con fecha estimada de finalización de reclutamiento en diciembre de 2026 [67].

PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Radioterapia adyuvante a la cirugía

- Radioterapia externa:
 - Volúmenes [Small et al. 19,20]:
 - Lecho quirúrgico + parametrios + tercio superior vagina
 - Cadenas ganglionares según grupos de riesgo (ver tabla).
 - Dosis y fraccionamiento: 45 Gy en 1.8 Gy / fracción; 5 fracciones / semana.
- Braquiterapia endocavitaria:
 - Volumen: 1/3 superior vagina (lecho quirúrgico).

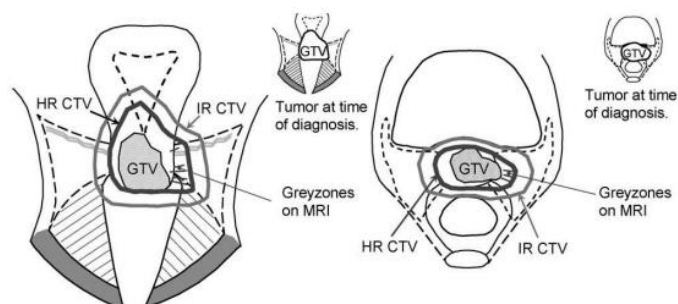
- Técnica: Cilindro vaginal.
- Tasa de dosis: HDR.
- Dosis y fraccionamiento: 11 Gy en 2 fracciones de 5.5 Gy ó fraccionamientos equivalentes.
- En caso de asociar QT: Cisplatino semanal 40 mg/m² durante 6 semanas concurrente a la radioterapia, dentro de un período máximo de 50-55 días.

Radioterapia radical

En un tiempo total de tratamiento de 6-7 semanas, el esquema general es:

- Radioterapia externa (dosis 45 Gy a 1.8 Gy/fracción con técnica IMRT) concomitante con quimioterapia (esquema CDDP 40 mg/m² semanal).
 - Volúmenes [Lim et al] [66]:
 - CTV-T: cérvix, parametrios, 2 cm superiores de vagina y útero.
 - CTV-E: cadenas ganglionares según grupos de riesgo (ver tabla).
- Braquiterapia secuencial con sonda intrauterina + anillo/ovoides +/- intersticial guiada por imagen ecográfica transabdominal y transrectal y planificación con RM.
 - Volúmenes [ICRU 89, IBS-GEC ESTRO-ABS ;39,40]
 - GTV-T_{res}: tumor residual en el momento de la BQT (áreas de hiperseñal en RM + exploración clínica)
 - CTV-T_{HR}: cervix y extensión tumoral extracervical en el momento de la BQT (áreas de hiperseñal y zonas grises en la RM + exploración clínica).
 - CTV-T_{IR}: CTV-T_{HR} + 10 mm y 5mm AP ajustado a órganos de riesgo y teniendo en cuenta la extensión tumoral en el momento del diagnóstico.
 - Dosis:
 - HDR en cuatro fracciones de 7 Gy/fracción en dos implantes separados una semana a EQD2 D90 HR-CTV >85Gy (ICRU 89).
 - PDR a 0.6-0.8Gy/pulso en uno o dos implantes hasta llegar a EQD2 D90 HR-CTV >85 Gy.

Volúmenes de tratamiento con BQT



Volúmenes de tratamiento con RTE según grupo de riesgo ganglionar

Grupo de riesgo	Definición	Volúmenes de tratamiento (PTV1)
Riesgo bajo	Tumor \leq 4cm + Estadio IA/1B1/IIA1 y N0 + Carcinoma escamoso + No invasión uterina	<u>Pelvis menor</u> - Iliaca interna - Iliaca externa - Ganglios obturadores - Ganglios presacros (S2)
Riesgo intermedio	No riesgo bajo ni alto	<u>Pelvis mayor</u> - Desde bifurcación aórtica - Adicionalmente: • Ganglios inguinales cuando hay afectación vaginal distal • Espacio mesorectal cuando afectación ganglionar a ese nivel y IVA.
Riesgo alto	Según patología nodal (pN): • \geq 1 ganglio patológico en común ilíaca o niveles superiores • ó \geq 3 ganglios afectados	<u>Pelvis mayor + Para-aórtico</u> Pelvis mayor y región para-aórtica incluyendo L2 y al menos 2 cm craneales por encima del ganglio patológico más craneal en caso de ser para-aórtico.

ALGORITMO RESUMEN

