



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## ACTUALIZACIÓN EN EL CÁNCER DE CÉRVIX.

*Amira Alkourdi Martínez*

*29 de Enero de 2015*

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la tercera neoplasia diagnosticada en mujeres y una de las primeras causas de muerte, a nivel mundial.

En España, se diagnostican 2.100 nuevos casos de cáncer de cuello de útero comportando un total de 740 muertes al año, siendo después del cáncer de mama, el segundo cáncer más frecuente en mujeres entre 15 y 44 años.

El cáncer de cérvix, escamoso o glandular, es el resultado final de una infección no resuelta por el virus del papiloma humano (VPH) en el 99,7 % de los casos, del que están descritos más de 100 tipos, clasificados, en función de su capacidad de producir lesiones avanzadas precancerosas en virus de alto riesgo (VPH-AR) o bajo riesgo (VPH-BR). Existe evidencia sólida de que los VPH de alto riesgo, principalmente los tipos 16 y 18, están causalmente relacionados con el 100 % de los cánceres de cérvix (70% por VPH 16 o 18), 40 % de los cánceres de vulva, vagina, pene, ano y orofaringe. También existe evidencia de los HPV de bajo riesgo, principalmente los tipos 6 y 11, causan el 90 % de las verrugas genitales y el 90% de la papilomatosis respiratoria recurrente juvenil.

En la población general, la distribución de los tipos más prevalentes están encabezadas por el 16 seguido por el 31, 52, 68 y 18, sabiendo que el

riesgo de persistencia de la infección, y consecuentemente de la producción de enfermedad, es mayor en los tipos 16 y 18 que en el resto de VPH-AR.

La adquisición del VPH al inicio de las relaciones sexuales es muy alta, presentando la mayor tasa de transmisibilidad de entre todas las enfermedades de transmisión sexual (ETS) no bacterianas. La tasa de infección por HPV a los 3 años de iniciar relaciones sexuales es del 15% en mujeres entre 21 y 41 años.

Durante los primeros años de vida sexual se observa una elevada incidencia de infección, pero la mayoría de estas infecciones son transitorias y desaparecen espontáneamente. Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección por VPH, pero un porcentaje más elevado de las infecciones son persistentes, lo que explica el aumento de riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. Por tanto las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones premalignas, en mujeres mayores de 30 años.

#### - **FACTORES DE RIESGO**

Los dos tipos histológicos de cáncer de cérvix, adenocarcinoma y carcinoma epidermoide, así como las lesiones preinvasoras, comparten los mismos factores de riesgo. La mayoría están asociadas con el aumento del riesgo para la infección del HPV:

Actividad sexual de inicio temprano.

Múltiples parejas sexuales.

Parejas sexuales que posean alto riesgo de infección de HPV.

Antecedentes personales de ETS.

Antecedentes personales de infección por HPV previa vulvar o cervical.

Inmunosupresión.

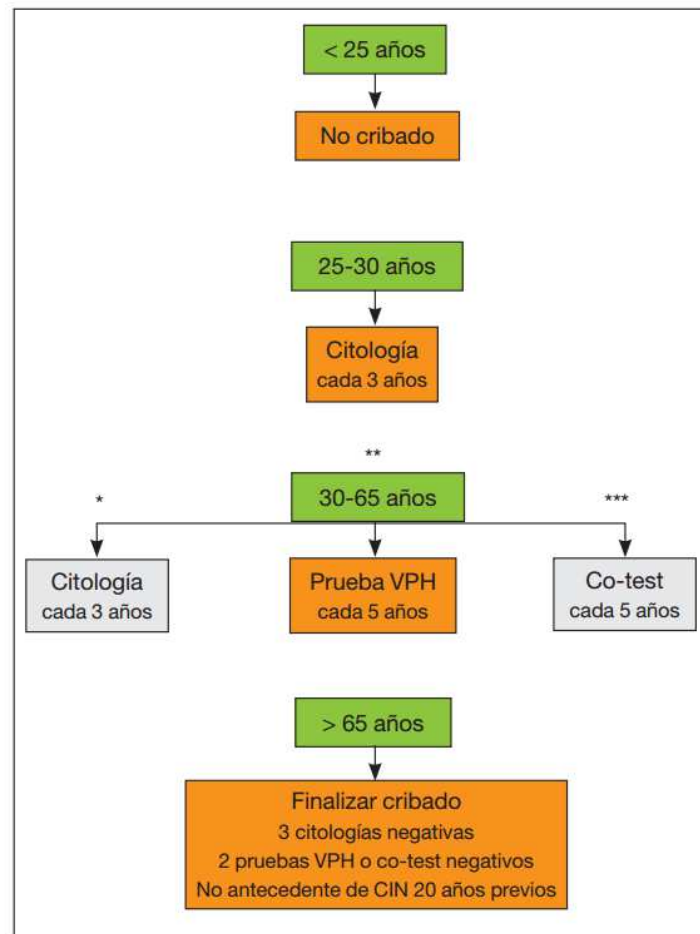
Tabaquismo en carcinoma epidermoide.

## - CRIBADO

La Guía de cribado de cáncer de cuello de útero de 2014 (AEPCC) ha realizado nuevas modificaciones y recomendaciones al respecto:

Aquellas mujeres menores de 25 años no realizarán ninguna prueba de cribado, dada su alta capacidad de eliminación vírica.

Aquellas mujeres con edades comprendidas entre los 25 y los 65 años:



### Cribado en grupos especiales

- Mujeres con histerectomía previa por patología no relacionada con el CCU o sus lesiones precursoras:  
No realizar cribado (alto nivel de evidencia)
- Mujeres con antecedente de CIN2+:

Cribado durante 20 años (nivel de evidencia moderada, recomendación fuerte a favor).

- Mujeres inmunodeprimidas:

Citología anual a partir de los 21 años (nivel de evidencia baja, recomendación fuerte a favor).

Co-test a partir de los 30 años (nivel de evidencia baja, recomendación fuerte a favor).

Cada 3 años si CD4 >200 cl/μL o en tratamiento antirretroviral activo.

Anual si CD4 < 200 cl/μL o no tratamiento antirretroviral.

**Tabla 2** Recomendaciones de cribado de las guías de la *American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* y *American Society for Clinical Pathology, 2012*<sup>27</sup>

Población	Recomendación	Comentarios
< 21 años	No cribado en ningún caso	<ul style="list-style-type: none"> <li>No evidencia de beneficio del cribado</li> <li>Incremento de sobrediagnóstico y sobretratamiento</li> <li>Promover la prevención primaria mediante vacunación y fomentar medidas de salud (planificación familiar y prevención de enfermedades de transmisión sexual)</li> </ul>
21-29 años	Citología cada 3 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>No utilizar nunca la prueba de VPH-AR</li> <li>Aumentar el intervalo de cribado incrementa el riesgo</li> <li>Reducir el intervalo de cribado aporta un mínimo beneficio e incrementa el número de colposcopias</li> </ul>
30-65 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>Co-test cada 5 años (opción preferida)</li> <li>Citología cada 3 años (opción válida)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La menor especificidad de la prueba de VPH se compensa con el aumento de intervalo de cribado a 5 años</li> <li>Permite aumentar el intervalo de cribado (5 años) con un porcentaje de cáncer incidente similar o más bajo que cuando el cribado se realiza con citología sola cada 3 años</li> <li>La prueba de VPH permite incrementar la detección de adenocarcinoma y sus lesiones precursoras</li> <li>No utilizar la prueba de VPH como prueba única por posible baja adherencia y dificultad en el manejo de casos VPH positivos</li> <li>Permite aumentar el intervalo de cribado (5 años) con un porcentaje de cáncer incidente similar o más bajo que cuando el cribado se realiza con citología sola cada 3 años</li> </ul>
> 65 años	Finalizar el cribado si cribado previo adecuado y negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cribado adecuado previo negativo: tres resultados citológicos consecutivos negativos, o dos co-test negativos en los 10 años previos (el último dentro de los 5 últimos años)</li> <li>Tras finalizar el cribado no debe reiniciarse por ningún motivo</li> <li>Antecedente de CIN: proseguir cribado 20 años</li> </ul>
Tras histerectomía	No cribado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aplicable a mujeres sin cuello uterino y sin antecedente de CIN2+ los 20 años previos</li> </ul>
Mujeres vacunadas	No recomendación específica	<ul style="list-style-type: none"> <li>En el futuro el comienzo del cribado será más tardío y los intervalos de cribado mayores.</li> <li>Antes deberá tenerse en cuenta la reducción del riesgo de CIN3 a largo plazo, el impacto en los resultados de la citología y prueba de VPH y el efecto en la adherencia al cribado</li> </ul>

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano.

### Tipos histológicos

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 dónde se extienden al exocérvix, al endocérvix o bien a ambos.

- El carcinoma escamoso constituye el tipo histológico más frecuente de carcinoma cervical. Con gran frecuencia, en especial en los tumores pequeños se identifica CIN en la superficie o la periferia y en ocasiones puede ser difícil la distinción entre carcinoma invasor y rellenos glandulares.

También puede resultar dificultoso el diagnóstico de invasión ante la presencia de epitelio displásico con características de CIN2 o CIN3 sin estroma.

El sistema de graduación más usado incluye tres grados, bien, moderada y pobremente diferenciado (o 1, 2 y 3), representando los tumores moderadamente diferenciados el 60% de todas las neoplasias escamosas.

Se usan dos categorías:

- carcinoma escamoso queratinizante
- carcinoma escamoso no queratinizante, siendo esta última variedad la más frecuente.

Se recomienda no utilizar el término de carcinoma microinvasor, debiéndose realizar, en los casos de tumores de pequeño tamaño, la medición del tumor en superficie y en profundidad, dando en el informe estos valores y teniendo en cuenta especialmente los tamaños límite para el estadio IA de la estadificación FIGO (7 mm en superficie y 3 ó 5 mm en profundidad).

- El adenocarcinoma constituye el segundo tipo histológico en frecuencia en el cérvix 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.

- Los carcinomas adenoescamosos ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia. Se caracterizan por la presencia simultánea de diferenciación escamosa y glandular.

- Los tumores neuroendocrinos son poco frecuentes pero sus formas más habituales, el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma neuroendocrino de células grandes presentan un pronóstico más agresivo. Es aconsejable, aunque no imprescindible, la demostración inmunohistoquímica de la expresión de marcadores neuroendocrinos.

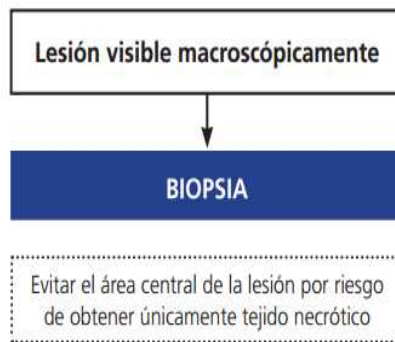
## **DIAGNOSTICO**

Según la oncoguía SEGO para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de cérvix de 2013, la enfermedad en estadios iniciales con frecuencia es asintomática.

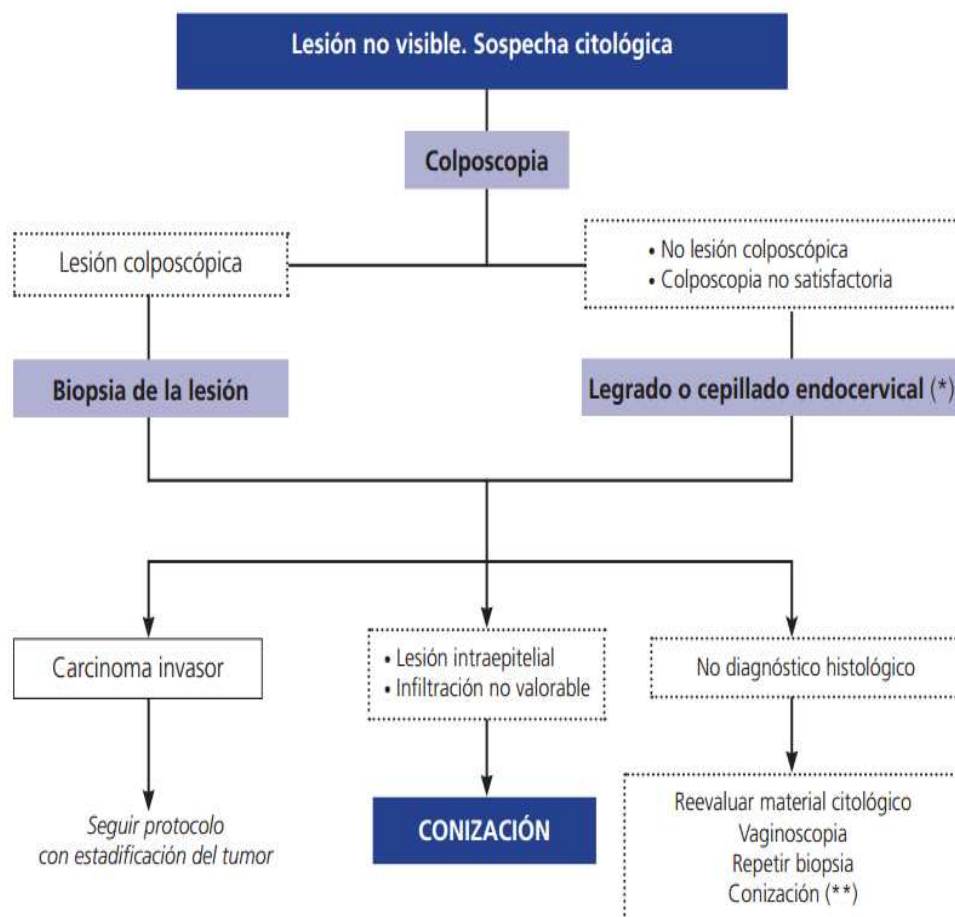
Se sospechará ante:

- Sangrado genital anómalo
- Sangrado postcoital
- Flujo maloliente

Algoritmo diagnóstico de lesión visible macroscópicamente



Algoritmo diagnóstico de lesión no visible macroscópicamente



(\*) Ambas técnicas ofrecen resultados similares (Evidencia IB)

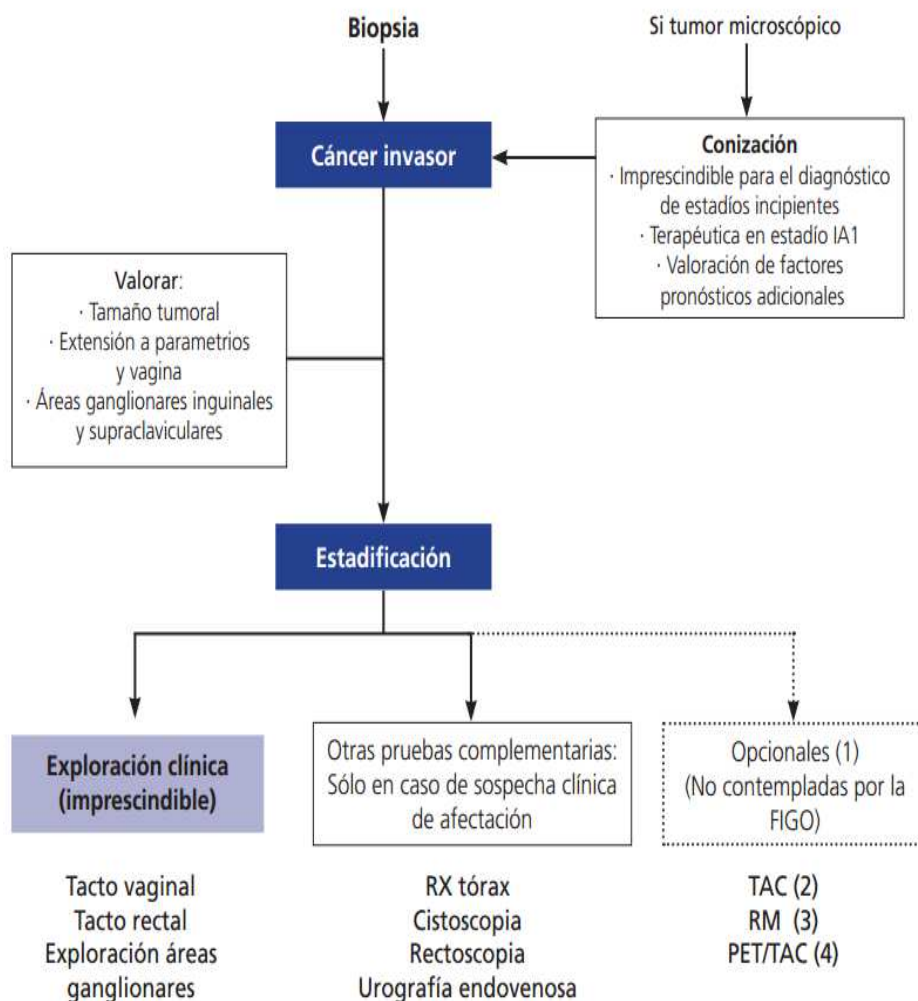
(\*\*) Discordancia diagnóstica mayor

## ESTADIFICACIÓN

Estadificación FIGO/AJCC (TNM) del cáncer de cuello de útero, ambas revisadas en 2009 en colaboración con A World Health Organization (WHO) y la International Unión Against Cancer (IUCC), así como las AJCC añade los hallazgos quirúrgicos y patológicos (pTNM).

ESTADIO FIGO	Descripción de los hallazgos	CORRELACIÓN FIGO-TNM		
		T	N	M
	El tumor primario no puede ser determinado	Tx		
	No evidencia de tumor primario	T0	N0	M0
FIGO 0	Carcinoma in situ (carcinoma preinvasivo o CIN3)			
FIGO I	Carcinoma de cérvix confinado a útero (la extensión a cuerpo no cambia el estadio)			
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado sólo con microscopio. Todas las lesiones visibles macroscópicamente (incluso con invasión superficial) son IB/T1b	T1a	N0	M0
IA1	Invasión estromal ≤ 3 mm en profundidad y ≤ 7 mm en extensión horizontal	T1a1	N0	M0
IA2	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	T1a2	N0	M0
IB	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	T1b	N0	M0
IB1	Lesión clínicamente ≤ 4 cm en su mayor dimensión	T1b1	N0	M0
IB2	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión	T1b2	N0	M0
FIGO II	El tumor invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de vagina			
IIA	Invade vagina superior. Sin invasión de parametrios	T2a	N0	M0
IIA1	Lesión clínicamente < 4 cm en su mayor dimensión	T2a1	N0	M0
IIA2	Lesión clínicamente > 4 cm en su mayor dimensión	T2a2	N0	M0
IIB	Con invasión de parametrios	T2b	N0	M0
FIGO III	El tumor se extiende a pared pélvica y/o invade el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes			
IIIA	El tumor invade el tercio inferior de vagina pero no la pared pélvica	T3a	N0	M0
IIIB	El tumor se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes	T1 T2 T3a T3b	N1 N1 N1 Cualquier N	M0
FIGO IVA	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)	T4	Cualquier N	M0
FIGO IVB	Metástasis a distancia	Cualquier T	Cualquier N	M1

En la práctica clínica la estadificación se realizará mediante:



(1) Pruebas complementarias NO contempladas como método estándar por la FIGO, aunque con posible eficacia en el estudio de extensión y planificación terapéutica.

Uso sujeto a disponibilidad y previa valoración individualizada del caso (Evidencia 2B. Consenso OC).

(2) Tomografía axial (TAC): útil en el estudio de las vías urinarias y en la evaluación de áreas ganglionares, especialmente el área paraórtica.

(3) Resonancia magnética (RM): demuestra mayor sensibilidad e igual especificidad que la TAC en la detección de enfermedad ganglionar. Permite

una medición muy aproximada del volumen tumoral, valoración de la invasión parametrial, es la técnica que mejor evalúa la afectación endocervical (Evidencia 2C), y aporta información adecuada sobre la afectación rectal y vesical.

(4) Tomografía por emisión de positrones (PET): Eficaz para la detección de enfermedad extrapélvica. Demuestra mayor sensibilidad que las dos anteriores en la detección de enfermedad ganglionar. Estaría indicada, inicialmente, en tumores localmente avanzados.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento asienta sus pilares

CIRUGÍA

RADIOTERAPIA RADICAL (BRAQUITERAPIA O RADIOTERAPIA EXTERNA)

QUIMIOTERAPIA

El planteamiento terapéutico dependerá fundamentalmente del estadio de invasión local, de si existe afección o no del drenaje linfático y de la extensión de la enfermedad a distancia.

En estadios precoces la cirugía y la radioterapia ofrecen resultados similares. NIVEL DE EVIDENCIA 1A .

Sin embargo, se considera de elección el tratamiento quirúrgico, aunque la radioterapia 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 pronósticos anatomopatológicos

## CIRUGIA:

Como técnicas quirúrgicas podemos plantear:

- Histerectomía simple (extrafascial)
- Histerectomía radical.
- Traquelectomía simple o radical

Se planteará esta técnica en aquellas pacientes con deseo genésico o menores de 40 años.

## RADIOTERAPIA

Radioterapia radical

- externa
- braquiterapia

El beneficio del tratamiento con radioterapia lo encontramos en (Evidencia 1A):

- 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.
- En estadios iniciales tratados con cirugía que demuestren factores pronósticos histológicos desfavorables:
  - a. Con alto riesgo se benefician de tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia externa concomitantes.
  - b. Con riesgo intermedio se benefician del tratamiento con radioterapia externa exclusiva.
- Pacientes con estadios iniciales locales, en las que se demuestra afectación ganglionar en la estadificación quirúrgica previa a la cirugía radical
- En estadios localmente avanzados (IB2, IIA>4cm, III y IVA) múltiples estudios randomizados han demostrado mejor supervivencia con la concomitancia de quimioterapia y radioterapia.

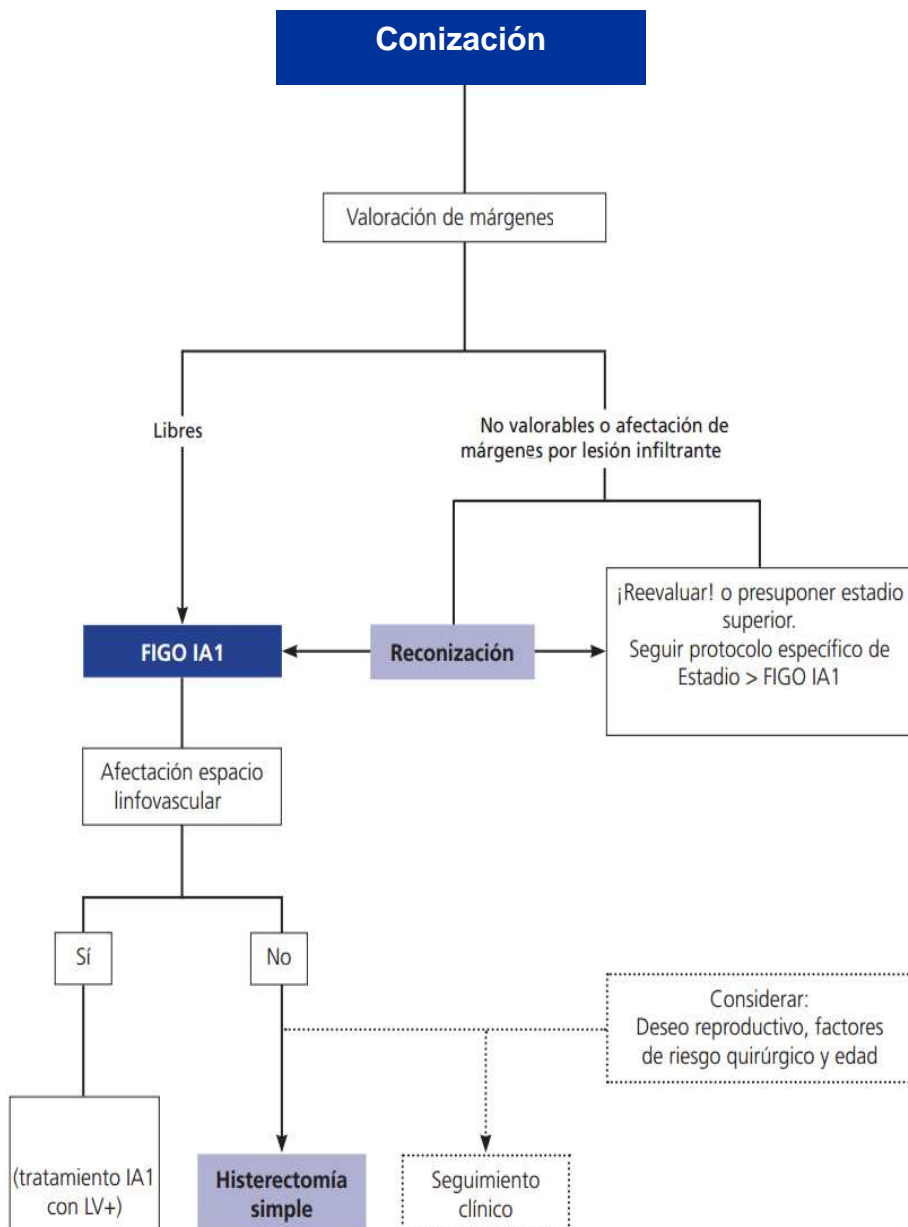
## QUIMIOTERAPIA

Indicada:

- Estadios iniciales (IB-IIA) con criterios de alto riesgo de recidiva postquirúrgica.
- Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada (IIB-IVA)
- Recurrencias y enfermedad metastásica.

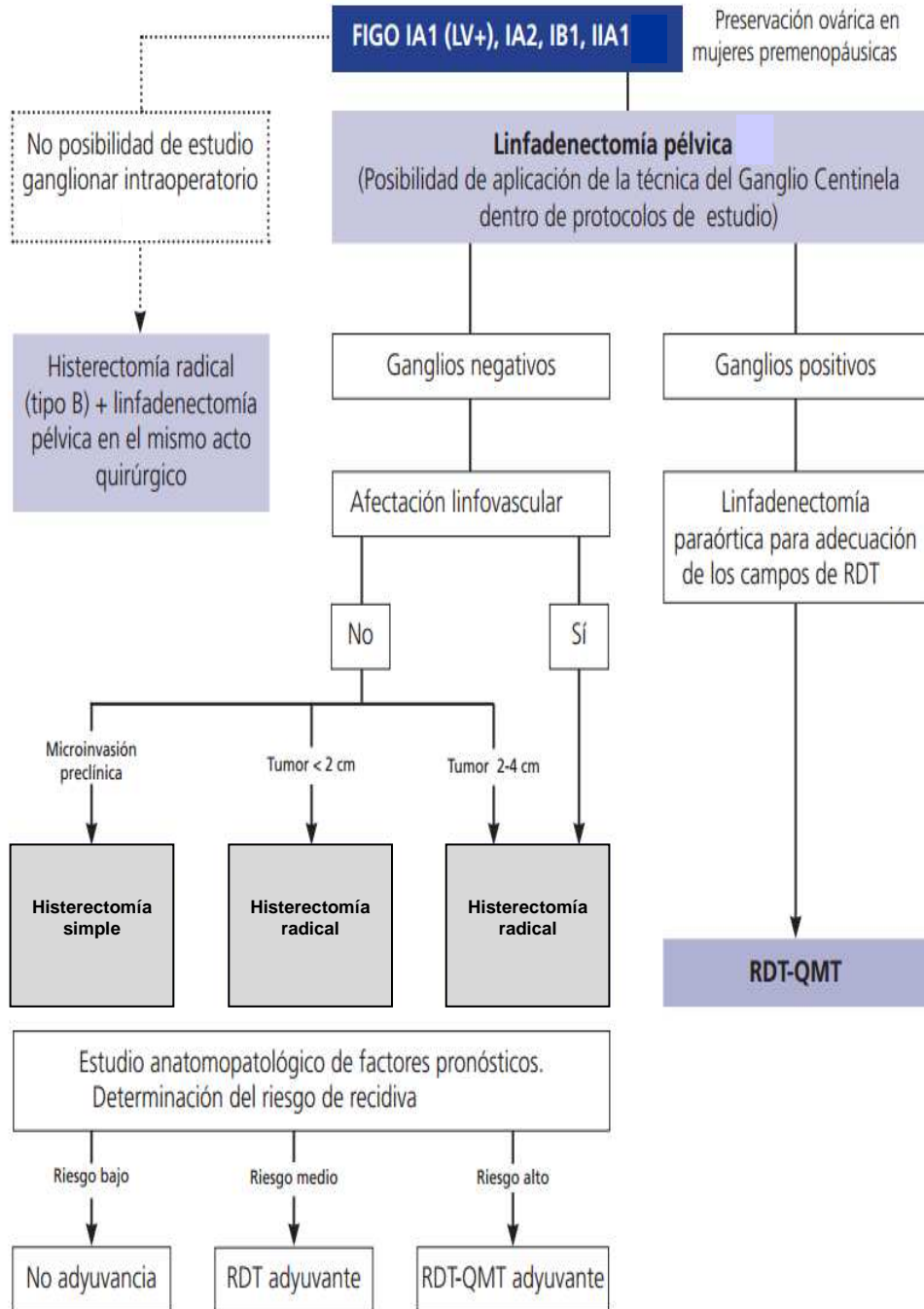
Resumen de tratamiento según el estadio :

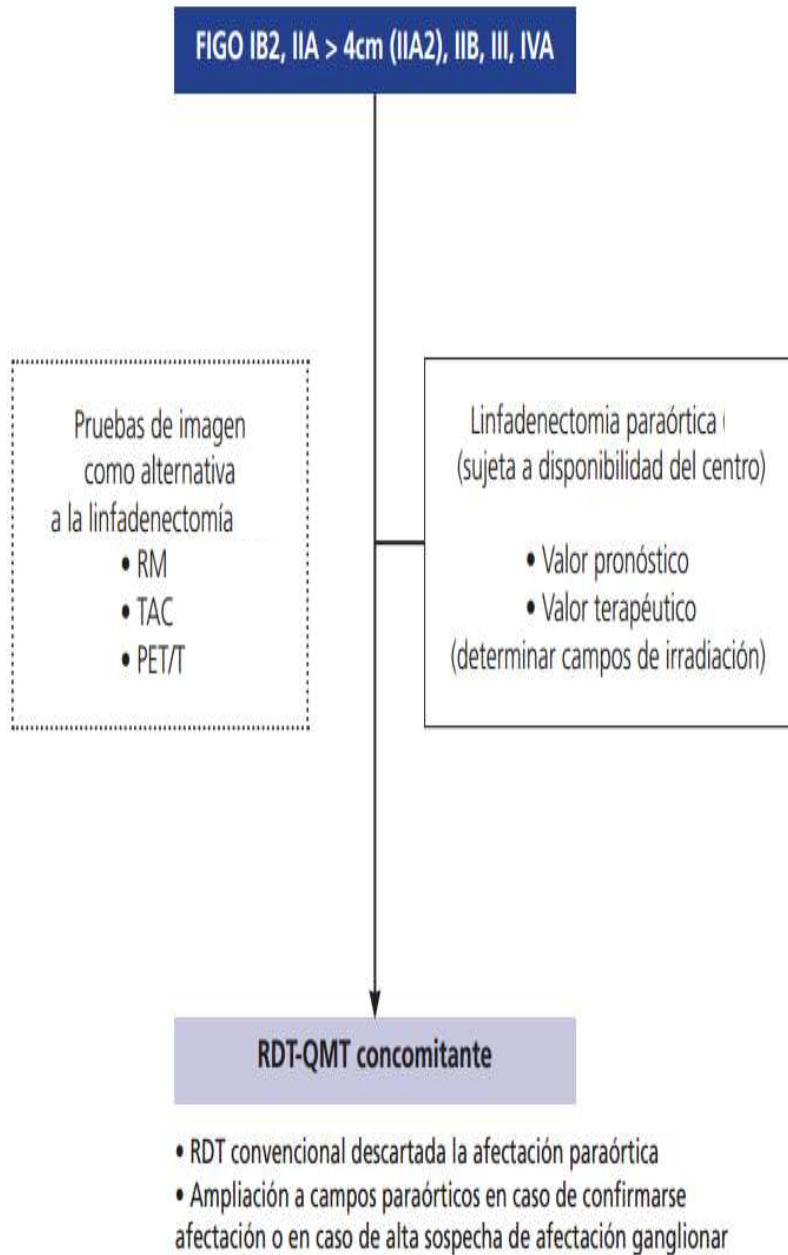
FIGO	T	N	M	TRATAMIENTO	
0	0	0	0	QUIRURGICO (HS)	
I	IA1	T1A1 (<3mm/<7mm)	0		0
	IA2	T1a2 (>3mm/<5-7mm)			0
	IB1	T1b1 (<4cm)	0		0
	IB2	T1b2 (>4cm)	0	0	
II	IIA1	T2a1 ( <4cm y/o Vagina superior)	0	0	G -: QUIRURGICO(HR) G+: QCO+RT-QT
	IIA2	T2 a 2 (>4 cm y/o Vagina superior)	0	0	RT+QT
	IIB	T2b (parametrios)	0	0	
III	IIIA	T3 a (1/3 Inferior vagina)	0	0	
	IIIB	T1,2	0	0	
		pared pélvica o alt.renal	T3 a	N1	0
IV	IVA	T3b	Cualquier N	0	
		T4 (Mucosa rectal, vasical o extrapelvica)	Cualquier N	0	
	IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1	PALIATIVO

**ESTADIO IA1 FIGO (no afectación linfovascular =LV)**

La cirugía es el tratamiento de elección (Evidencia 1A. Consenso E) en estadios localmente avanzados.

**ESTADIOS IA1 LV+, IA2, IB1, IIA1**



**ESTADIO LOCALMENTE AVANZADOS: FIGO IB2, IIA2, IIB, III Y IV.**

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello de Útero 2013. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. Madrid 2013. Disponible en <http://www.sego.es/Content/pdf/CervixOncoguia2013.pdf>
2. ACOG Practice Buletin: Cervical Screeneening Guidelines for Obstetrician-Gynecologist: Cervical Cytology Screening. *Obstet Gynecol.* 2012; 1409-20.
3. Torné A, Saladrigues M, Cusidó M et al. Guia de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol.* 2014; 57(supl.1):1-53
4. Cortés J, García de Paredes M, Muñoz E, Martínón-Torres F, et al. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas Españolas: Vacunas profilácticas frente al VPH. *Prog Obstet Ginecol.* 2009; 52: 32- 44.
5. Orr J, Ball C, Soong et al. surgical treatment of woman to have invasive cervix cancer at the time of total hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2015;125 (2):353-356.
6. Castellsagué X, Díaz M, de SanJosé N, et al. World wide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactor: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:303-15.
7. Proceso Asistencial Integrado Cáncer de Cérvix. Conserjería de Salud. Junta de Andalucía. 2ª Edición. Septiembre 2010.
8. ACOG Practice Buletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologist: Cervical Cytology Screening. *Obstet Gynecol.* 2009; 1409-20.