

Tratamiento preservador de la fertilidad en el cáncer ginecológico.

Nuria Esquinas Orellana.

26/01/2023

Introducción.

El tratamiento estándar de los tumores malignos ginecológicos trae como resultado indeseable la pérdida de la función reproductora.

Desde la década de los 90 una importante tendencia mundial ha surgido entre los ginecólogos oncólogos hacia la preservación de la fertilidad en este grupo de pacientes. Esto surge por la coexistencia de estas neoplasias con el inicio cada vez más tardío de la maternidad.

La pérdida de la capacidad reproductora es una enorme frustración para muchas de nuestras pacientes; y la posibilidad de ofrecer un tratamiento que la preserve en esta difícil situación, es un desafío. Por esto, es importante garantizar una evidencia científica sobre la seguridad y los resultados reproductivos de estos tratamientos. En general, las tasas de recurrencia después de este tipo de terapia son tranquilizadoras, y por tanto, parecen seguros en pacientes seleccionadas y con enfermedad en estadios precoces.

Cáncer de endometrio.

Epidemiología.

A nivel global, el cáncer de endometrio es la séptima neoplasia más frecuente en mujeres y la segunda neoplasia ginecológica tras el cáncer de cérvix. En países desarrollados, se considera el cáncer ginecológico más frecuente. La tasa de incidencia en estos países representa 14,7 casos/100.000 mujeres con una mortalidad de 2,3/100.000 mujeres. En España, supone la cuarta neoplasia más frecuente.

En torno al 90% de los casos se diagnostican en mujeres mayores de 50 años y, tan solo un 4% de las mujeres son diagnosticadas antes de los 40 años. La tendencia actual es un incremento de la incidencia sobre todo debido a cambios en los hábitos de

vida. Además, el retraso en el inicio de la maternidad aumenta la probabilidad de diagnosticarlo antes de cumplir los deseos genésicos.

Factores de riesgo.

- Exceso de exposición a estrógenos: nuliparidad o infertilidad, menarquia precoz, menopausia tardía.
- Edad.
- Etnia caucásica. Región geográfica. Mayor riesgo en países desarrollados.
- Radioterapia pélvica previa a otra neoplasia.
- Dieta: excesivo consumo de azúcar, alcohol o grasas. Efecto protector del café o vegetales.
- Historia familiar.
 - o Si existen antecedentes familiares de primer grado (madre, hermana o hija) el riesgo aumenta desde < 2% hasta un 3.1%.
 - o Mutaciones genéticas hereditarias asociadas a mayor riesgo de cáncer de endometrio (2-5%, si diagnóstico antes de los 50 años, el riesgo aumenta hasta el 10%):
 - *Sd de Lynch*: Mutación MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS”, EPCAM). R 25-50%
 - *BRCA 1 / 2*: R 3-5% (cáncer seroso de endometrio).
 - *Sd de Cowden*: Mutación PTEN. R 5-28%.

Clasificación anatomopatológica.

Tipo I: Adenocarcinoma tipo endometriode. 70-80%	Tipo II: 20-30%
<p>-<u>Factores de riesgo</u>: obesidad, hiperlipemia, diabetes mellitus, estados hiperestrogénicos.</p> <p>-Hormonodependiente. Sensibilidad a progestágenos.</p> <p>-Patología endometrial subyacente: hiperplasia endometrial.</p> <p>- Premenopáusicas o perimenopáusicas.</p> <p>-Bien diferenciado (G1/G2)</p> <p>-Subtipos histológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Endometriode o Mucinoso <p>-Buen pronóstico (SV a 5 años del 86%)</p>	<p>-No relación con la exposición a estrógenos</p> <p>-No responde a tratamiento hormonal</p> <p>-Patología endometrial subyacente: atrofia endometrial</p> <p>-Más frecuente en postmenopáusicas</p> <p>-Pobremente diferenciado (G3)</p> <p>-Subtipos histológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Seroso o Células claras o Carcinosarcoma o Neuroendocrino <p>-Mal pronóstico (SV a 5 años del 59%)</p>

Tabla 1. Clasificación anatomopatológica cáncer de endometrio.

Evaluación inicial de la paciente.

1. Pruebas diagnósticas.

- Ecografía transvaginal: es la principal técnica de imagen utilizada para evaluar la cavidad uterina en casos de metrorragia anormal. Permite la medición del grosor de la línea endometrial y grado de infiltración neoplásica, la evaluación de la invasión miometrial y el estroma cervical.
- RMN pélvica: se considera la prueba diagnóstica de elección para evaluar la infiltración miometrial y la extensión de la enfermedad.
- Biopsia endometrial: mediante cánula de Cornier y/o por histeroscopia (Grado de recomendación A según la guía de práctica clínica de la ESGO) [1]. La muestra debe ser procesada y confirmada por un patólogo con experiencia en patología ginecológica.

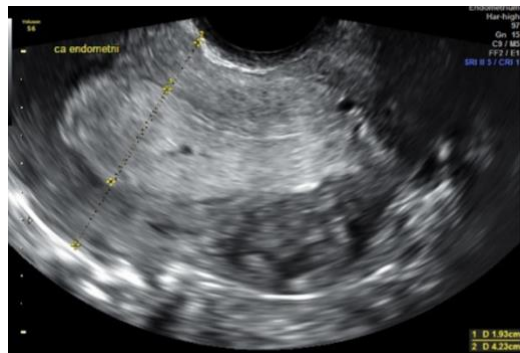


Figure 1. Transvaginal sonography (TVS imaging). Longitudinal section. Endometrial cancer, stage IA, G1, infiltration with homogeneous echogenicity. Endometrial Cancer Management in Young Women. *Cancers* 2022

Las pacientes deben conocer las diferentes opciones de tratamiento y su pronóstico a largo plazo. Deben estar dispuestas a aceptar un seguimiento estrecho y ser informadas de la posibilidad de una futura histerectomía en caso de fracaso del tratamiento y/o una vez completado su deseo genésico (Grado de recomendación A) [1].

2. Criterios de selección.

- Edad < 40 años.
- No evidencia clínica ni radiológica de afectación extrauterina, ganglionar y/u otra metástasis en la evaluación preoperatoria.
- Grado de diferenciación: bien diferenciado (G1) o moderadamente diferenciado (G2).
- Subtipo histológico:
 - **Adenocarcinoma endometrial tipo endometrioide**
 - **Lesiones premalignas** (hiperplasia endometrial con atipias).
- Ausencia de factores genéticos de riesgo.
- Estadio I de la FIGO:
 - Estadio IA (T1a): Tumor confinado al endometrio. Ausencia de infiltración miometrial.

3. Tratamiento.

La histerectomía total con doble anexectomía (con o sin linfadenectomía pélvica y paraaórtica, según estadio) es la técnica quirúrgica de elección con una SV global a los 5 años en torno al 93%.

En caso de deseos genésicos no cumplidos se pueden valorar, si es posible, otras alternativas con el fin de preservar la fertilidad:

3.1. Progestágenos o gestágenos en pauta continua (vía oral/intrauterina).

La administración continua de progestágenos modula la diferenciación secretora de las glándulas endometriales, inhibe la función de los receptores de estrógenos y la actividad mitótica de las células endometriales, además de tener un efecto antiangiogénico.

Los gestágenos actúan estimulando las proteínas transportadoras de los factores de crecimiento similares a la insulina-1 (IGFBP-1) que se encargan de inhibir la expresión y acción del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). Este efecto es bastante significativo, ya que el IGF-1 tiene un conocido efecto proliferativo (anabólico) y antiapoptótico, cuya expresión está aumentada en el cáncer de endometrio.

Destacan:

➤ **ACETATO DE MEGESTROL.**

Agente progestágeno con actividad antiestrogénica, actividad glucocorticoide y mineralocorticoide, además de tener efectos antigonadotrópicos y antiandrogénicos. Derivado sintético de la progesterona de primera generación, activo por vía oral.

➤ **ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA.**

Progestágeno sintético derivado de la progesterona de primera generación. Presenta acción antiestrogénica, antiandrogénica y antigonadotrópica.

El régimen de tratamiento utilizado es la administración continua, aunque también se han utilizado en ciclo de 14 días durante la 2ª fase del ciclo menstrual. La duración recomendada es una media de 6 meses, aunque los últimos datos clínicos indican hasta 12 meses con un efecto terapéutico (remisión completa) de un 80-90% de las pacientes [2].

La administración concomitante de metformina ayuda a aumentar la eficacia de la terapia con progestágenos, dada su acción antiproliferativa e inductora de apoptosis que sugieren algunos estudios preclínicos [2]. Datos epidemiológicos indican resultados oncológicos significativamente mejores (supervivencia global y tasa de recurrencia), especialmente en pacientes con diabetes mellitus.

➤ **DISPOSITIVO INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL.**

El levonorgestrel es un progestágeno sintético de segunda generación derivado de la C-19 nortestoteron. Actúa de forma local en la cavidad uterina a concentraciones superiores que por vía oral. Produce una inhibición de la síntesis local de RE, haciendo el endometrio insensible a los estrógenos circulantes, lo que produce un importante efecto antiproliferativo. El uso del DIU-LNG evita los efectos sistémicos de los progestágenos orales (aumento de peso, edema, hipertensión, afectación del estado de ánimo...). El dispositivo utilizado contiene 52 mg de LNG y libera 20 ug/día por un período mínimo de 5 años.

Se recomienda terapia combinada con progestágenos orales o análogos de GnRH, con resultados satisfactorios (Grado de recomendación B, Nivel de evidencia IV) [1]. Ida Pino et al. han llevado a cabo un estudio retrospectivo, con 16 años de experiencia, en el que combinan DIU-LNG con análogos, acetato de megestrol y metformina en 75 pacientes seguidas durante una mediana de 45 meses. Como resultados, la respuesta completa (RC) se logró en un 75% de las pacientes a los 12 meses y, aunque no fue estadísticamente significativo, se observó una tasa de RC del 65% con GnRH+DIU-LNG frente al 83% con AM+MET+DIU-LNG. Se ha demostrado un menor riesgo de recurrencia en pacientes tratadas con AM+DIU-LNG+MET. Con respecto a los resultados reproductivos, la tasa de embarazo fue del 74% y la tasa de recién nacidos vivos del 42%, sin diferencias entre las distintas combinaciones de tratamiento [4].

Se debe considerar el tratamiento hormonal continuo en las respondedoras que desean retrasar el embarazo (Grado de recomendación B, Nivel de evidencia IV) [1].

3.2. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH).

Los aGnRH crean un ambiente hipoestrogénico lo que se traduce en un efecto negativo en la formación, mantenimiento y crecimiento del endometrio. Se utiliza en combinación con otros agentes, mediante inyección subcutánea 1 vez al mes.

3.3. Inhibidores de la aromatasa.

Son inhibidores esteroideos irreversibles de la enzima aromatasa. La aromatasa es la enzima responsable de la conversión de andrógenos en estrógenos, por lo que los IA frenan la conversión periférica de estos lo que da lugar a una disminución del nivel de estrógenos circulantes y por tanto un efecto supresor a nivel endometrial.

En un estudio con agonistas de la GnRH e inhibidores de la aromatasa en seis mujeres con IMC > 30 kg/m², se encontró una remisión completa de la enfermedad en todas las pacientes en un plazo de 3 a 6 meses [3]. El 75% consiguió gestación y el 50% de ellas dieron a luz.

3.4. Resección histeroscópica.

La histeroscopia juega un papel importante en aquellas pacientes con CE que desean preservar la fertilidad. La resección endometrial histeroscópica es un tipo de tratamiento recomendado, aunque no independiente. Se puede considerar la resección completa de la lesión tumoral previa al inicio del tratamiento médico con progestágenos (Grado de recomendación B, Nivel de evidencia III) [1].

La técnica de escisión histeroscópica de lesiones endometriales se describió por primera vez en 2010. Se conoce como la técnica de los “tres pasos”:

- 1er paso: Extirpación de la lesión en sí.
- 2º paso: Extirpación de endometrio adyacente a la lesión.
- 3er paso: Extirpación de zona de miometrio inmediatamente debajo de la lesión endometrio.

Los mayores datos sobre el tratamiento histeroscópico primario de hiperplasia endometrial atípica (HEA) (120 pacientes) y cáncer de endometrio (CE) (40 pacientes) con terapia posterior con progestágenos se publicaron en un estudio retrospectivo de Yang et al. Como resultados, solo 3 pacientes con

HEA y 1 de los pacientes con EC presentaron progresión la enfermedad, lo que apoya la histeroscopia como una técnica segura si se considera preservar la fertilidad. Se observó remisión completa de las lesiones después de un seguimiento medio de 6,7 meses de tratamiento y de 60 mujeres que deseaban gestación, 23 lo lograron con éxito (38,3%).

La resección histeroscópica seguida de tratamiento con progestágenos produce resultados reproductivos similares pero reduce significativamente el riesgo de recurrencia del tumor [3].

4. Seguimiento.

Durante el seguimiento, está indicado la realización de biopsia endometrial por histeroscopia y prueba de imagen al 3, 4 y 6 mes. Después, se recomienda la vigilancia estricta cada 6 meses con exploración física y ecografía transvaginal. Se debe realizar biopsia endometrial solo en caso de sangrado uterino anormal o hallazgos ecográficos atípicos.

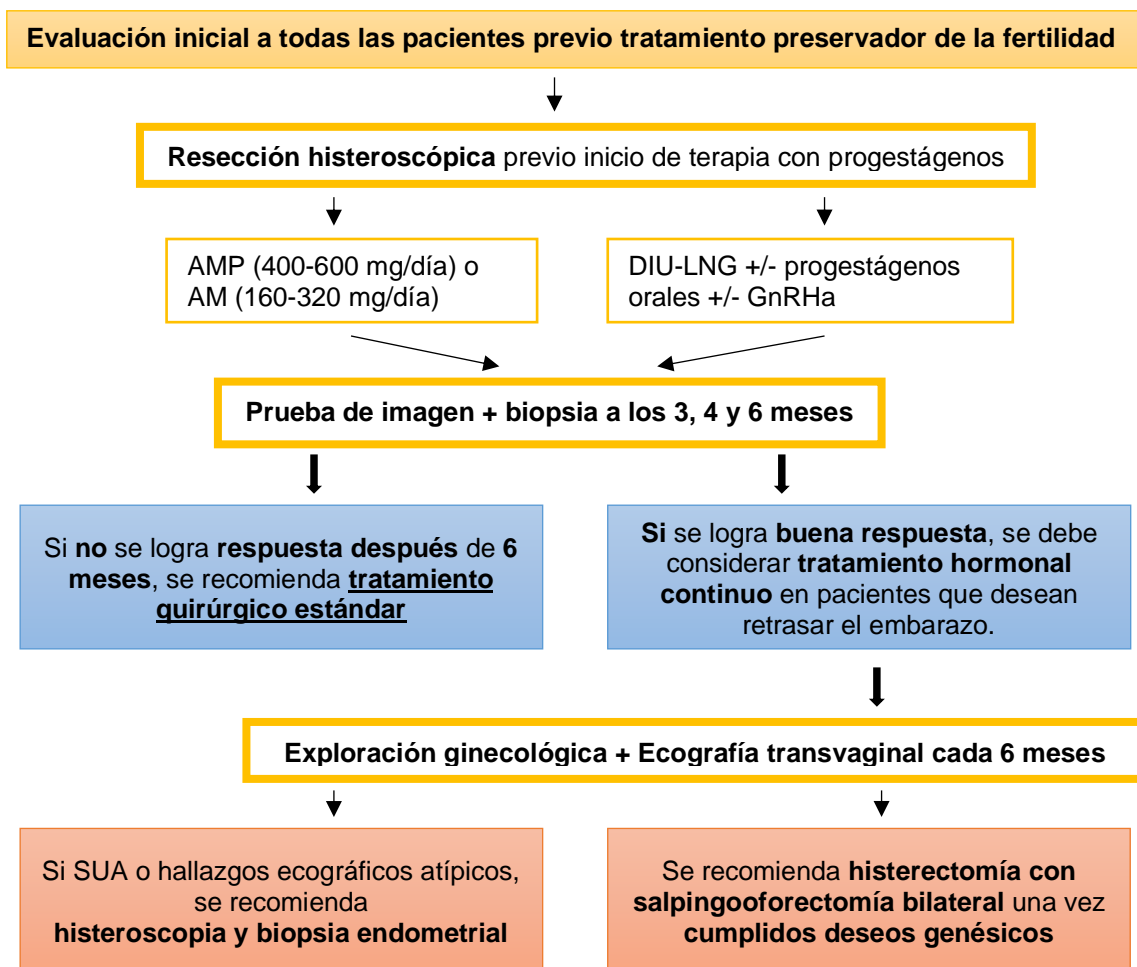


Figura 2. Manejo conservador de la fertilidad en mujeres con cáncer de endometrio [2].

La guía de práctica clínica de la ESGO recomienda realizar tratamiento quirúrgico:

- Una vez completados deseos genésicos.
- En caso de persistencia de enfermedad tras 6 meses de tratamiento (grado de recomendación B, nivel de evidencia IV) [1].
- En caso de recidiva durante el seguimiento.

La preservación de los ovarios puede considerarse en función de la edad y los factores de riesgo genéticos.

5. Pronóstico y resultados obstétricos.

El cáncer de endometrio en pacientes jóvenes presenta un mejor pronóstico dado que suele presentarse en estadios precoces y bien diferenciados, con tasas de supervivencia superior al 95%. La preservación de la fertilidad en estas pacientes es factible. La tasa de embarazos en las distintas series es variable, puesto que no todas las pacientes tratadas finalmente optan por buscar embarazo. Un metaanálisis publicado en 2012, basado en 34 estudios observacionales, evaluó la tasa de regresión de la enfermedad, recaída y RN vivos en etapas tempranas de EC (408 mujeres) y AEH (151 mujeres). El tratamiento preservador de la fertilidad logró una tasa de regresión de la enfermedad del 76,2% (CE) frente al 85,6% (HEA), una tasa de recaída del 40,6%(CE) frente al 26% (HEA) y una tasa de RN vivos del 28% (CE) frente al 26,3% (HEA) [3].

Cáncer de cérvix.

Epidemiología.

El cáncer de cérvix es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial y la 11ª más frecuente en España. Se trata de una de las enfermedades malignas más frecuentes que repercute negativamente en la fertilidad de la mujer. En torno a un tercio de las mujeres que desarrollan cáncer de cérvix son menores de 40 años y, especialmente en países desarrollados, una proporción significativa de ellas aún no han completado sus deseos genésicos. La cirugía conservadora de fertilidad puede ser, según las guías actuales, una opción terapéutica razonable en mujeres en edad fértil que deseen buscar embarazo.

Factores de riesgo.

La infección crónica por VPH es la causa fundamental en más del 99% de los casos del cáncer de cérvix.

Factores de riesgo.

- Edad temprana de inicio de las RRSS.	- No uso de métodos de barrera.
- Promiscuidad sexual o parejas de riesgo.	-Falta de adherencia al programa de cribado poblacional.
-Inmunosupresión (trasplantadas, enfermedad autoinmune, VIH...).	-Tabaco (x2 riesgo).
-Antecedentes de Coinfección por ETS.	-Multiparidad y primer embarazo a edad temprana.
	-Tipo de infección por VPH (debido al potencial oncogénico de cada subtipo).

Tabla 2. Factores de riesgo de cáncer de cérvix.

Clasificación anatomopatológica.

Se han descrito distintos subtipos histológicos de cáncer de cérvix:

- Carcinoma de células escamosas (70-80%)
 - o No queratinizante (70%)
 - o Queratinizante (25%)
 - o Otros: Basaloide, verrugoso...
- Adenocarcinoma. (20-25%)
 - o Adenocarcinoma convencional relacionado con VPH.

- Otros: Mucinoso, células claras, seroso...
- Otros subtipos más infrecuentes (<5%): carcinoma neuroendocrino, adenocarcinoma y leiomiocarcinoma entre otros.

Evaluación inicial de la paciente.

1. Pruebas diagnósticas.

- La exploración ginecológica, la realización de colposcopia y la toma de biopsia son imprescindibles a la hora de diagnosticar el cáncer de cérvix.
- La RMN pélvica se considera la prueba de imagen de elección para evaluar la extensión del tumor y orientar el tratamiento.
- La ecografía transvaginal o transrectal es una opción si es realizada por un ecografista experto.

Previo a la elección de tratamiento es preciso conocer los siguientes factores pronósticos relacionados con el tumor:

- Estadio TNM y FIGO, incluido el tamaño máximo del tumor y una descripción detallada de la extensión extracervical del tumor y la afectación ganglionar (nº, tamaño, ubicación).
- Subtipo histológico.
- Profundidad de invasión del estroma cervical y espesor mínimo de estroma cervical no afecto.
- Presencia o ausencia de afectación del espacio linfocircular o metástasis.

En estadios tempranos (T1a, T1b1, T2a1), la estadificación quirúrgica e histológica de los ganglios linfáticos pélvicos es el gold estándar para evaluar el pronóstico y guiar el tratamiento (excepto en T1a1 sin invasión linfocircular). La presencia de ganglios linfáticos pélvicos negativos es la condición previa para cualquier tratamiento preservador de la fertilidad. Por tanto, la estadificación ganglionar mediante biopsia selectiva de ganglio centinela o linfadenectomía pélvica siempre debe ser el primer paso a seguir [5]. En caso de afectación ganglionar, se debe abandonar la cirugía preservadora de la fertilidad y derivar a la paciente a quimioradioterapia definitiva.

2. Criterios de selección.

- Edad < 40 años.

- Tamaño tumor: ≤ 2 cm diámetro mayor.
- Ganglios linfáticos pélvicos o invasión del espacio linfovascular: negativo.
- No invasión del parametrio. Tumor limitado a cérvix.
- Subtipos histológicos:
 - Carcinoma de células escamosas.
 - Adenocarcinoma usual (relacionado con VPH)
 - Adenoescamoso
- Estadios tempranos (FIGO):
 - Estadio IA (T1a): Carcinoma invasivo diagnosticado solo al microscopio. Invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm (medida desde la base del epitelio) y una extensión horizontal de 7 mm o menos. La afectación del espacio vascular, venoso o linfático, no afecta a la clasificación.
 - **Estadio IA1 (T1a1)**: Invasión estromal en profundidad ≤ 3 mm y en extensión horizontal ≤ 7 mm.
 - **Estadio IA2 (T1a2)**: Invasión estromal en profundidad > 3 mm y < 5 mm, con una extensión horizontal ≤ 7 mm.
 - Estadio IB (T1b): Lesión clínicamente visible confinada al cérvix uterino o lesión microscópica mayor que T1a2/IA2. Incluye todas las lesiones macroscópicamente visibles, incluso aquellas con invasión superficial.
 - **Estadio IB1 (T1b1)**: Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su diámetro mayor.

3. Tratamientos.

El principal objetivo de la cirugía preservadora de fertilidad es reseca el tumor invasivo con márgenes libres adecuados y conservar la parte superior del cuello uterino. La distancia del tumor al orificio cervical interno-istmo debe ser al menos de 1 cm (8-10 mm) para garantizar un margen negativo. Se plantean las siguientes opciones quirúrgicas, según estadio:

3.1. Conización.

Escisión en forma de cono o cuña de parte del cuello uterino, incluida la zona de transformación.

Indicación:

- **Diagnóstica:** obtención de muestra para el **estudio anatomopatológico**. Se debe realizar una medición precisa de las dimensiones horizontales, profundidad de invasión, estudio de los márgenes y valoración del espacio linfovascular.
La conización con asa o con láser es preferible a la conización con bisturí frío en mujeres que desean preservar la fertilidad. Se debe proporcionar una muestra intacta sin fragmentar con un mínimo artefacto térmico.
La muestra debe ir orientada. Los márgenes quirúrgicos de la muestra deben estar libres de enfermedad invasiva y preinvasiva (excepto enfermedad preinvasiva en exocérnix).
- **Terapéutica:** **Estadio IA1 (sin afectación linfovascular)**
Se considera el tratamiento definitivo si no existe evidencia de afectación linfovascular y siempre que los márgenes hayan sido negativos.
En caso de márgenes positivos, se puede realizar una nueva conización para descartar enfermedad invasiva más extensa.
La estadificación de los ganglios linfáticos no está indicada en T1a1 sin afectación del espacio linfovascular [5], pero se puede considerar en caso de invasión de dicho espacio.

En el ensayo ConCerv, de un grupo de 100 mujeres, el 44% se sometió a cirugía conservadora de fertilidad con conización seguida de evaluación de ganglionar. Se observó que dos pacientes tenían ganglios positivos y el riesgo de recurrencia fue del 2,4% (1 de cada 42 mujeres) [9].

3.2. Traquelectomía simple.

Exéresis extrafascial del cuello uterino sin resección del tejido parametrial. Se puede realizar en asociación con ganglio centinela o linfadenectomía pélvica.

Indicación: **Estadios T1a1 y T1a2**, con ganglios linfáticos negativos y sin invasión del espacio linfovascular.

Plante et al., realizó una revisión retrospectiva de una serie prospectiva de pacientes que se sometieron a traquelectomía simple (42 mujeres) frente a conización (8 pacientes) con cáncer de cérvix en estadios tempranos. Se encontró una supervivencia libre de progresión a 5 años del 97,9% y una SV

global del 97,6% con solo una recurrencia y muerte (2%) en una paciente que se sometió a una traquelectomía simple [9].

3.3. Traquelectomía radical.

La traquelectomía radical implica la extirpación en bloque del cérvix uterino, tejido paravaginal y parametrial por debajo del nivel de la arteria uterina. Se considera el tratamiento estándar para mujeres con cáncer de cérvix en etapas tempranas que desean preservar la fertilidad.

Indicación: **Estadios T1a1 y T1a2**, con invasión del espacio linfovascular y ganglios linfáticos negativos.

En estadios **T1b1 (FIGO IB1)** y ≤ 2 cm de diámetro mayor, se debe realizar estadificación ganglionar en primer lugar. En caso de ganglios linfáticos negativos y ausencia de invasión linfovascular se puede contemplar la opción de traquelectomía radical especialmente en caso de pacientes con deseo genésico (Evidencia moderada. Recomendación fuerte a favor) [6].

La recurrencia de la traquelectomía radical (2.8%-4.7 % a los 5 años) es comparable a la de la histerectomía radical para lesiones de pequeño tamaño (por debajo de 2 cm) con una supervivencia global similar [9]. Además, los riesgos asociados a esta técnica son similares a los de la histerectomía radical (disfunción vesical, linfocele, hematomas y linfedema). Muchas de estas complicaciones están relacionadas con la disección parametrial.

Las vías de abordaje de la traquelectomía radical pueden ser: vaginal, abdominal, laparoscópica o robótica. No existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a supervivencia sin recurrencia, supervivencia global, muerte y recurrencia de la enfermedad entre las distintas vías de abordaje. De tal manera, que la vía se escoge en función de la experiencia del cirujano y su habilidad quirúrgica.

Se recomienda la inserción intraoperatoria de un cerclaje permanente tras la traquelectomía simple o radical. En mujeres a las que se le haya realizado una conización, el cerclaje debe reservarse para casos con cérvix corto y antecedentes obstétricos desfavorables [8].

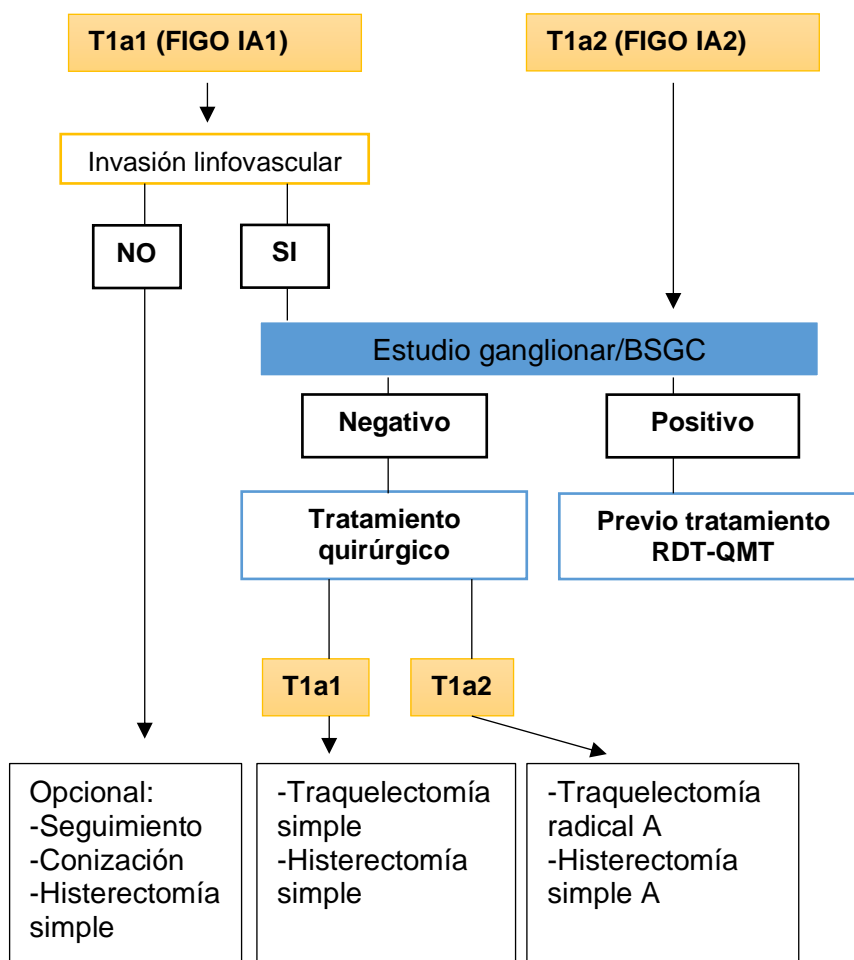


Figura 3. Algoritmo de tratamiento en estadios tempranos del cáncer de cérvix (SEGO).

3.4. Quimioterapia neoadyuvante previa a cirugía preservadora.

Las pacientes con cáncer de cérvix en estadios IB2 (tumores > 2 cm a < 4 cm) que desean preservar su fertilidad tienen un alto riesgo de recaída. Existen ensayos en curso, como el estudio prospectivo CONTESSA/NEOCON-F, que tratan de evaluar la tasa de éxito de la cirugía conservadora en pacientes menores de 40 años en estadios IB2 que reciben quimioterapia neoadyuvante previo a la cirugía. Sin embargo, esto aún sigue siendo un reto y se necesita más evidencia al respecto.

3.5 Preservación ovárica.

La recomendación para realizar reservación ovárica es que se cumplan los siguientes criterios: edad menor de 45 años, histología: escamoso, estadio IA-IIA1, ovarios de aspecto normal, invasión de menos de 1/3 del estroma y no invasión linfovascular.

En pacientes que precisan tratamiento con radioterapia se puede realizar transposición del ovario a regiones alejadas del área de radiación, aunque sólo un 15% de las pacientes sometidas a este procedimiento se beneficiarán del mismo y hasta un 20% presentan fallo ovárico. Es recomendable usar en estas pacientes tratamiento hormonal sustitutivo, en ausencia de contraindicación y con menopausia iatrogénica establecida.

4. Seguimiento.

La literatura sobre el seguimiento de estas pacientes es muy escasa. La citología después de una cirugía conservadora puede ser un motivo de preocupación innecesario puesto que los cambios postoperatorios pueden dificultar su interpretación y puede mostrar anomalías que carecen de importancia.

La prueba de VPH debe realizarse en la primera visita de seguimiento a los 3 meses y repetirla a los 6 y a los 12 meses.

La resonancia magnética sigue considerándose la prueba de imagen de elección tras cirugía preservadora y se debe realizar de forma rutinaria a los 6 y 12 meses de la cirugía y en caso de sospecha clínica de recurrencia [7].

5. Pronóstico y resultados obstétricos.

Los resultados recientemente publicados del ensayo ConCerv demuestran que la cirugía conservadora en estadios tempranos, de bajo riesgo (ausencia de invasión linfovascular, márgenes negativos) de cáncer de cérvix se asocia a una tasa de recurrencia del 3,5% y una tasa de ganglios linfáticos positivos del 5% [9].

Con respecto a los resultados obstétricos, cualquier cirugía conservadora en estadios tempranos del cáncer de cérvix disminuye la fertilidad. Esto puede deberse a estenosis cervical, deterioro función cervical, formación de adherencias, disminución de moco cervical, endometritis subclínica y compromiso vascular. Además, existe riesgo de aborto espontáneo tardío, amenaza de parto pretérmino, rotura prematura de membranas y parto prematuro con una tasa de prematuridad del 38%, por lo que cualquier embarazo después de la cirugía preservadora de fertilidad debe considerarse de alto riesgo y el parto debe realizarse en un centro de referencia perinatal [4]. Estudios (Zhang's et al.) han comparado las tasas de embarazo, aborto espontáneo y parto prematuro en pacientes sometidas a conización frente a

aquellas a las que se le realizó traquelectomía siendo del 36,1%, 14,8% y 6,8% frente al 20,5%, 24% y 26,6%, respectivamente [7].

Aunque la evidencia es limitada, ciertas medidas pueden ayudar a prevenir las complicaciones derivadas de la técnica quirúrgica sobre el cérvix. La detección y tratamiento de bacteriuria asintomática, incompetencia cervical y el acortamiento progresivo del cuello uterino mediante ecografía transvaginal y la prueba de la Fibronectina fetal, son algunas de ellas [8]. La suplementación con progesterona vaginal debe utilizarse como prevención primaria en todas las mujeres que se someten a una traquelectomía.

Cáncer de ovario.

Epidemiología.

El cáncer de ovario epitelial es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico. Esto es debido, a que la mayoría (70-80%) se diagnostican en una etapa avanzada de la enfermedad. Representa el 3% de los tumores en la mujer y es la 4ª causa de muerte por cáncer en mujeres tras el cáncer de pulmón, mama y colon.

Se trata de una enfermedad más frecuente en mujeres postmenopáusicas con una media de edad al momento del diagnóstico de 65 años. En torno al 3-17% de los casos de cáncer de ovario epitelial se diagnostican en mujeres menores de 40 años, con una supervivencia general de hasta 90% si se diagnostican en etapa temprana de la enfermedad.

Factores de riesgo.

En la actualidad, se desconoce la causa del cáncer de ovario. Varios estudios epidemiológicos han identificado algunos factores que podrían aumentar el riesgo de esta enfermedad como la dieta rica en grasa, exposición al talco, la nuliparidad y otros factores hormonales. Alrededor del 20% de los cánceres de ovario son hereditarios, asociados en su mayoría a mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2.

Clasificación anatomopatológica.

Se han descrito tres tipos de cáncer de ovario:

- Carcinoma epitelial (85-90% cáncer de ovario).

Subtipos histológicos: Seroso (70%), endometriode, células claras, mucinoso e indiferenciado. A su vez, según el grado de diferenciación se clasifican en: bien diferenciados (grado 1), moderadamente diferenciados (grado 2) o pobremente diferenciados (grado 3).

- Tumores de células germinales (muy infrecuentes).

- Tumores del estroma (muy infrecuentes).

- Tumores borderline.

Evaluación inicial de la paciente.

1. Pruebas diagnósticas.

Ante la sospecha de un cáncer de ovario, se debe realizar una exploración ginecológica exhaustiva, determinación de marcadores tumores y prueba de imagen:

- La ecografía transvaginal permite identificar con precisión las características de la tumoración y orienta sobre su naturaleza benigna o maligna.
- La RMN pélvica no está indicada de rutina. Aporta información sobre las características de la tumoración y el grado de diseminación tumoral.
- El TAC abdomen-pelvis proporciona información sobre el tamaño y localización del tumor, presencia de afectación de ganglios linfáticos regionales, la existencia de ascitis y la presencia de metástasis a distancia. Además, puede detectar implantes peritoneales que son muy frecuentes en pacientes con cáncer de ovario.

2. Criterios de selección.

- Edad < 40 años.
- Tumor de ovario unilateral.
- Grado de diferenciación: G1 o G2.
- Estadios de la FIGO:

Estadio IA: Tumor limitado a un ovario. Cápsula intacta. Ausencia de tumor en la superficie externa del ovario. Ausencia de células cancerígenas en líquido ascítico o lavado peritoneal.

Estadio IC1 en caso **histología favorable** (mucinoso, seroso, endometriode o histología mixta, G1/G2).

- Estadio IC: Tumor limitado a **uno** o ambos ovarios más alguna de las situaciones siguientes:

Estadio IC1: Rotura capsular durante intervención quirúrgica. En este estadio la preservación de la fertilidad es aceptable con una tasa de recidiva algo mayor, siendo principalmente ováricas y, por tanto, resecables quirúrgicamente.

No está indicado cirugía preservadora de la fertilidad en cáncer de ovario subtipo células claras, dado que estos tienen mayor incidencia de recurrencias extraováricas [12].

3. Tratamientos.

En pacientes en edad reproductiva es posible contemplar el tratamiento de preservación de la fertilidad en el contexto de una estadificación quirúrgica. La tasa de recidiva global tras preservación de la fertilidad es del 11% en

estadios iniciales, lo que supone resultados similares al tratamiento convencional [11]. El requisito principal para preservar la fertilidad es tener a priori un buen pronóstico de la enfermedad, superior al 95% de tasa de supervivencia a los 5 años.

Previo a ofrecer una cirugía preservadora de la fertilidad, la paciente debe someterse a una **estadificación quirúrgica** exhaustiva del tumor con preservación uterina y/o ovario contralateral.

Estadificación quirúrgica

- Inspección cuidadosa intraabdominal.
- Lavado peritoneal para evaluación citológica / líquido ascítico.
- Omentectomía infracólica.
- Apendicectomía (en caso de extirpe mucinosa, si se sospecha afectación macroscópica o tumor primario metastásico).
- Biopsias peritoneales en zonas sospechosas o aleatorias en su defecto (peritoneo vesical, fondo de saco, ambas correderas parietocólicas, peritoneo pélvico y cúpula diafragmática).
- Linfadenectomía pélvica y paraaórtica (límites cráneo-caudales de la vena renal izquierda-nervio obsturador/vv circunflejos)
- Biopsia endometrial para excluir cáncer endometrial sincrónico**

La **anexectomía unilateral** es la técnica quirúrgica recomendada a la hora de preservar la fertilidad. Con respecto a la vía de abordaje, la laparoscopia está actualmente bien establecida como primera vía de elección. Implica menos adherencias, lo cual es esencial a la hora de conseguir una gestación exitosa y la extracción del tumor se realiza en bolsa, lo que reduce el riesgo de rotura intraperitoneal de la tumoración. Sin embargo, la vía laparotómica aporta una serie de ventajas dado que reduce el riesgo de rotura del quiste en un 79% y es de elección en tumores de más de 10 cm. Desde el punto de vista de resultados oncológicos, no hay diferencias entre ambas vías de abordaje [11]. Tras cumplir los deseos genésicos o pasados los 35 años, se ofrecerá a las pacientes completar cirugía.

En caso de los tumores ováricos no epiteliales, más infrecuentes, como el tumor de células germinales, disgerminoma, tumor del seno endodérmico o teratoma inmaduro, cuando se encuentran en estadio IA pueden tratarse con ooforectomía unilateral. El disgerminoma y el tumor de seno endodérmico son quimiosensibles y, alcanzan curación sin necesitar cirugía.

La **preservación uterina con anexectomía bilateral**, según la guía de práctica clínica de la ESGO, se puede considerar en pacientes jóvenes seleccionados con carcinoma invasivo de bajo riesgo aparente en estadios IB y biopsia endometrial normal, pero hay que tener en cuenta que no es un tratamiento estándar y que hay pocos datos que lo respalden [10].

Tumores de ovario borderline

Representan en torno al 14,1% de todos los tumores primarios de ovario y son de mejor pronóstico. Los dos tipos histológicos más comunes son: seroso y mucinoso; pero existen diferentes estirpes histológicas con rasgos clínicos diferenciados (intestinal, endometrioides y de células claras). Aproximadamente un tercio de las neoplasias borderline se presentan en mujeres menores de 40 años que no han cumplido sus deseos genésicos.

El factor pronóstico más importante es el **estadio**.

En pacientes con deseo de gestación o preservación de la función ovárica, se puede plantear un tratamiento conservador (salpingooforectomía unilateral con quistectomía contralateral o quistectomía bilateral) incluso en estadios avanzados del borderline seroso. Siempre se debe acompañar de cirugía de estadificación, aunque sin linfadenectomía. La linfadenectomía pélvica y aórtica no mejora la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia. El riesgo de recurrencia después de la cirugía conservadora de la fertilidad es del 7 al 30%.

En mujeres <40 años con cirugía conservadora, la recidiva suele ocurrir en tejido ovárico residual ipsilateral (sobre todo cuando se han realizado quistectomías múltiples o con márgenes positivos) y no suele progresar a carcinoma seroso de bajo grado. En >40 años son más frecuentes las recidivas en el peritoneo en forma de implantes invasivos (carcinomas serosos de bajo grado).

En mujeres jóvenes con cirugía conservadora, los borderline mucinosos recidivan menos frecuentemente que los serosos, pero cuando lo hacen, suele

ser como carcinomas invasivos. Por tanto, en el caso de los borderline mucinosos de tipo intestinal, conviene completar la cirugía después de finalizar los deseos genésicos.

La **supervivencia a 5 años** se ve influida por la enfermedad residual tras la cirugía: sin enfermedad residual, 75%; con enfermedad residual 1-2cm, 76% y con enfermedad de más de 2cm, 56%. Además, la **presencia de implantes peritoneales** es un factor de riesgo independiente para la recidiva, pero sobre todo si son **invasivos**. Supervivencia global del 95% cuando son no invasivos, con respecto a 33%.

4. Seguimiento.

Tras cirugía preservadora se debe realizar un seguimiento estrecho de la paciente. Este incluye examen físico y la evaluación de marcadores tumores como Ca-125 y HE-4 cada 4 meses durante los dos primeros años y después cada 6 meses hasta los 5 años [11].

Dada la temprana edad de aparición, es necesario un estudio genético con el fin de detectar genes hereditarios relacionados con el cáncer de ovario (BRCA1 y BRCA 2). Se recomienda completar la cirugía con histerectomía total y doble anexectomía en caso de portadoras de BRCA que hayan cumplido sus deseos genésicos o pasados los 40 años de edad.

5. Pronóstico y resultados obstétricos.

La tasa de recurrencia tras cirugía preservadora de la fertilidad es baja, 8% y 10% en estadios clínicos IA y IC, respectivamente. La supervivencia global a los 5 años en estadios iniciales es del 92%.

En términos de resultados reproductivos, la información en la literatura es escasa. La tasa de fertilidad recogida para cáncer de ovario en estadios tempranos se encuentra en torno al 56% alcanzando el 82,5% en caso de tumores borderline [11].

Bibliografía.

1. Concin, N., Matias-Guiu, X., ... Creutzberg, C.L. (2020). ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*; 0:12-39.
2. Aimagambetova, G.; Terzic, S.; Laganà, A.S.; Bapayeva, G.; la Fleur, P.; Terzic, M. Contemporary Fertility-Sparing Management Options of Early Stage Endometrioid Endometrial Cancer in Young Nulliparous Patients. *J. Clin. Med.* 2022, 11,196.
3. Markowska, A.; Chudecka-Głaz,A.;Pityń'ski,K.; Baranowski, W.; Markowska, J.; Sawicki, W. Endometrial Cancer Management in Young Women. *Cancers* 2022, 14,1922.
4. Pino, I.; Iacobone, A.D.; Vidal Urbinati, A.M.; Di Giminiani, M.; Radice, D.; Guerrieri, M.E.; Preti, E.P.; Martella, S.; Franchi, D. Fertility-Sparing Treatment for Endometrial Cancer: Oncological and Obstetric Outcomes in Combined Therapies with Levonorgestrel Intrauterine Device. *Cancers* 2022, 14, 2170.
5. Cibula, D., Pötter, R., Chiva, L., Planchamp, F., Avall-Lundqvist, E., Fisherova, D.,... Raspollini, M., R. et al.(2018). The European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 28(4), 641–655
6. Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2018.
7. Zaccarini F, Sanson C, Maulard A, Schérier S, Leary A, Pautier P, Chargari C, Genestie C, Gouy S, Morice P. Cervical Cancer and Fertility-Sparing Treatment. *J Clin Med.* 2021 Oct 21;10(21):4825.
8. Šimják P, Cibula D, Pařízek A, Sláma J. Management of pregnancy after fertility-sparing surgery for cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jul;99(7):830-838.
9. Batman SH, Schmeler KM. Fertility-Sparing and Less Radical Surgery for Cervical Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2022 Nov;24(11):1541-1548. doi: 10.1007/s11912-022-01317-w. Epub 2022 Aug 12.
10. Querleu, D., Planchamp, F., Chiva, L., Fotopoulou, C., Barton, D., Cibula, D., ... du Bois, A. (2017). European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *International Journal of Gynecological Cancer*, 27(7), 1534–1542.

11. Pérez-Quintanilla M, Del Real-Ordoñez S, Gallardo-Alvarado L, Cantu-de Leon D. Fertility-sparing treatment for epithelial ovarian cancer: a literature review. Chin Clin Oncol. 2020 Aug;9(4):48.
12. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Cáncer de ovario 2022. Prog Obstet Ginecol 2022;65:90-131.