

**Comité de Consensos Federación Argentina de
Sociedades de Ginecología y Obstetricia**

F.A.S.G.O.

Consenso de Ginecología FASGO 2017

**“Manejo Terapéutico del Carcinoma de
cuello uterino”**

Presidente: Dr. Roberto Castaño

Ginecólogo Oncólogo

Jefe de Departamento de Toco ginecología Hospital Alemán de Buenos Aires.

Profesor Titular de Ginecología UBA

Coordinadora: Dra. Myriam Perrotta

Ginecóloga Oncóloga

Jefa de Sección Ginecología Oncológica Servicio de

Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires

Profesora Adjunta de Ginecología. Facultad de Medicina de la UBA

Vice presidenta de la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica

Expertos Participantes

-Dr. Gonzalo Franco (Córdoba)

Ginecólogo Oncólogo y Mastólogo.

Profesor en la 1era Catedra de Ginecología del

Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba FCM. UNC

Presidente de la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica.

-Dr. Diego Odetto (Buenos Aires)

Ginecólogo Oncólogo

Médico de la Sección de Ginecología Oncológica Hospital Italiano de Buenos Aires

-Dra. Abigail Bechara (Buenos Aires)

Ginecóloga.

Ex medica consultora. patología Cervical. hospital Marie Curie (CABA)

Medica del programa de detección del cáncer genito mamario. Municipalidad de Almirante Brown

-Dr. Federico Bianchi (Buenos Aires)

*Ginecólogo Oncólogo.
Jefe de Sección de Ginecología Oncológica. Hospital Alemán de Buenos Aires.
Jefe de Servicio de Ginecología. Sanatorio Güemes (CABA)*

-Dr. Mariano Rossini (Mar del Plata)

Staff médico y encargado del área de Ginecología Oncológica de la Unidad Obstétrica y Ginecológica de Mar del Plata y Clínica del Niño y la Madre
Miembro del Comité de Tumores del Centro Integral de Oncología de Mar del Plata
Jefe de trabajos prácticos de ginecología de la cátedra de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad FASTA, Mar del Plata

-Dr. Pablo Agustín Apás Pérez de Nucci (Tucumán)

Médico de Planta Servicio de Ginecología Hospital Ángel C. Padilla
Médico Asociado Servicio de Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires
Docente Unidad de Práctica Final Obligatoria, Facultad de Medicina, Univ. Nac. de Tucumán.
Co referente Programa Provincial de Prevención del Cáncer Cérvico Uterino

Índice

	<i>Página</i>
<i>Introducción</i>	4
<i>Material y Métodos</i>	5

<i>Documento Definitivo</i>	7
<i>Esquemas y Gráficos</i>	25
<i>Referencias Bibliográficas</i>	38

Introducción

El cáncer de cuello uterino (CCU) es uno de los pocos cánceres humanos evitables. Su prevención se basa en la identificación, diagnóstico y tratamiento de las Lesiones precursoras (Neoplasia intraepitelial cervical CIN).

Los países desarrollados, que cuentan con programas de tamizaje (screening) organizados, han mostrado un importante descenso en la incidencia y mortalidad por esta neoplasia, hecho que no se cumple en los países en desarrollo, donde la ausencia de programas poblacionales organizados, es responsable de las notorias diferencias de incidencia y mortalidad por cáncer cervical entre naciones.

El mejor conocimiento, en las últimas décadas, de la patogenia e historia natural de la enfermedad, modificó el abordaje de esta patología, particularmente en el tamizaje poblacional,

gracias a la incorporación de nuevas tecnologías, como el test de VPH, que permiten estratificar con más precisión el riesgo individual de sufrir la enfermedad y así, lograr un uso apropiado de los recursos preventivos y terapéuticos. Se espera que, gracias a las mismas, en un futuro sean posibles un mayor número de diagnósticos precoces, mejorando los resultados de los tratamientos existentes, y el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

El CCU es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en todo el mundo, su incidencia varía considerablemente de una región a otra, e incluso dentro de una misma población, siendo el riesgo inversamente proporcional a las condiciones económicas de la población o de la persona, condición que se repite invariablemente aún dentro de países de altos ingresos.

Anualmente, se diagnostican a nivel mundial unos 520.000 casos nuevos de esta entidad, con tasas claramente más elevadas en países de ingresos bajos y medios, que son responsables de un 85% de la incidencia y un 88% de la mortalidad. A nivel mundial se estima que un 35% de tumores se diagnostican como enfermedad localmente avanzada (estadio IB2-IIB) con una supervivencia global estimada a 5 años del 60%. La presente cifra aparenta ser mayor en países en desarrollo donde se estima que casi el 70% de los diagnósticos se hacen en estadios avanzados.

La mortalidad por esta enfermedad, supera los 250.000 casos anuales lo que es equivalente a decir que el riesgo de morir por esta enfermedad es de casi un 50% independientemente de las condiciones de vida de la persona. Finalmente, debemos mencionar que, para los próximos 10 años se espera que la carga mundial de enfermedad se multiplique notoriamente, proyectándose para el año 2025 un 58% de incremento de incidencia y un 63% de incremento en mortalidad, lo cual se proyecta, impactará de manera especialmente desproporcionada sobre las regiones menos desarrolladas del planeta.

La Argentina presenta en cifras globales una situación en línea con los datos que se presentaron y concordante a su ubicación dentro del grupo de países de menor nivel de desarrollo. Según reportes actualizados, nuestro país registro una incidencia anual de 4956 casos con una mortalidad de 2127 casos para el año 2014, en este contexto el cáncer de cuello uterino es la tercera causa de cáncer en la población femenina general y la quinta causa de mortalidad asociada a cáncer femenino. Otros datos trascendentes son que el riesgo acumulado de incidencia a los 75 años es superior al mundial, 2.0 versus 1.4, mientras que el riesgo de mortalidad acumulado está en línea con los datos mundiales.

Las enormes disparidades de distribución previamente mencionadas, también impactan en el acceso al tratamiento. Particularmente, las regiones con menores recursos, suelen disponer de peores programas de tamizaje, con pacientes que suelen presentarse al diagnóstico con estadios más avanzados necesitando las intervenciones terapéuticas más costosas o radicales, las cuales, generalmente, tampoco se encuentran disponibles. En este punto el acceso a la radioterapia en general y a la braquiterapia en particular suele ser un punto crítico. Como ejemplo de estas disparidades, podemos mencionar como en Argentina la C.A.B.A con una mortalidad de 3.8/100000 dispone de 31 centros de radioterapia y 9 de braquiterapia, mientras que la provincia de Formosa con la mortalidad más alta del país, 15.5/100000 no dispone de centros de radioterapia o braquiterapia.

Es por esto, que existe una corriente a nivel de varias organizaciones internacionales que intenta reconocer que el desarrollo de guías de tratamiento estándar que asumen una disponibilidad

ideal de recursos las convierte en no aplicables a todos los contextos. Por lo tanto, la tendencia actual consiste en recomendar y considerar un abanico de opciones de manejo que permitan ser aplicadas en diferentes ámbitos incluso en aquellos donde los recursos ideales de tratamiento no estén disponibles. El reconocimiento de estas disparidades de acceso debe ser siempre considerado en las guías para la práctica clínica y el profesional debe procurar brindar el mejor nivel de cuidado posible para el nivel de recursos disponibles en cada lugar.

Material y Métodos

Durante el mes de mayo del año 2016, el comité consensos de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (F.A.S.G.O.) a través de su escuela F.A.S.G.O. designó al Dr. Roberto Castaño como presidente y al Dra. Myriam Perrotta como coordinadora del consenso de Ginecología FASGO 2017 “Manejo Terapéutico del Carcinoma de cuello uterino”.

Posterior a la aceptación de sus cargos, el presidente y coordinador y las autoridades de FASGO, designaron un panel de expertos constituido por un grupo de profesionales de destacada trayectoria en el tema pertenecientes a diferentes sociedades provinciales y nacionales. Los profesionales considerados en el desarrollo del presente documento fueron:

-Dr. Gonzalo Franco (Córdoba): Ginecólogo Oncólogo y Mastólogo. Profesor en la 1era Catedra de Ginecología del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba FCM. UNC. Presidente de la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica.

-Dr. Diego Odetto (Buenos Aires): Ginecólogo Oncólogo. Médico de la Sección de Ginecología Oncológica Hospital Italiano de Buenos Aires

-Dra. Abigail Bechara (Buenos Aires): Ginecóloga. Ex medica consultora patología Cervical. hospital Marie Curie (CABA). Medica del programa de detección del cáncer genito mamario. Municipalidad de Almirante Brown

-Dr. Federico Bianchi (Buenos Aires): Ginecólogo Oncólogo. Jefe de Sección de Ginecología Oncológica. Hospital Alemán de Buenos Aires. Jefe de Servicio de Ginecología. Sanatorio Güemes (CABA)

-Dr. Mariano Rossini (Mar del Plata): Staff médico y encargado del área de Ginecología Oncológica de la Unidad Obstétrica y Ginecológica de Mar del Plata y Clínica del Niño y la Madre. Miembro del Comité de Tumores del Centro Integral de Oncología de Mar del Plata. Jefe de trabajos prácticos de ginecología de la cátedra de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad FASTA, Mar del Plata

-Dr. Pablo Agustín Apás Pérez de Nucci (Tucumán): Médico de Planta Servicio de Ginecología Hospital Ángel C. Padilla. Médico Asociado Servicio de Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires. Docente Unidad de Práctica Final Obligatoria, Facultad de Medicina, Univ. Nac. de Tucumán.

Co referente Programa Provincial de Prevención del Cáncer Cérvico Uterino

Posterior a la aceptación de sus cargos, cada experto recibió vía correo electrónico un cuestionario compuesto por 12 preguntas las cuales abarcan los aspectos más importantes a

considerar respecto del manejo del cáncer invasor de cuello uterino con una fecha tope de devolución de respuestas (Anexo).

Se solicitó a los expertos respondan a las mismas utilizando la mejor evidencia disponible y desarrollando una base de referencias bibliográficas para cada respuesta a los fines de servir de guía a los lectores interesados, como así también un archivo de lecturas recomendadas. El presente documento fue desarrollado de acuerdo a los principios de la medicina basada en la evidencia que constituye la metodología estándar internacional para el desarrollo de recomendaciones para la práctica clínica. Los niveles de evidencia mencionados en el documento fueron divididos en 4 categorías utilizando la metodología sugerida por el sistema GRADE, basado en el diseño de los estudios de investigación, la consistencia entre los resultados de investigación, relación entre el sujeto de investigación y la intervención, posibilidad de sesgos de investigación, y precisión de los resultados de investigación. Los grados de recomendación del documento se decidieron en línea con las sugerencias del grupo GRADE, en un sistema binomial clasificando las mismas en recomendación sólida (1) y débil (2). Para más información sugerimos la lectura del siguiente documento:

Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. Cir Esp. 2014 Feb;92(2):82-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-sistema-grade-clasificacion-calidad-evidencia-S0009739X13003394>

Niveles de evidencia	
A	Evidencia de Alta calidad
B	Evidencia de Moderada calidad
C	Evidencia de baja calidad
D	Evidencia de Muy baja calidad
E	Sin evidencia disponible o de difícil investigación
Fortaleza de recomendación	
1	Recomendación Firme
2	Recomendación Débil

Al momento de recepción de las respuestas de los expertos, la presidente y el coordinador en conjunto con los expertos, desarrollaron un documento definitivo que sintetiza la evidencia aportada por los participantes. El mismo fue puesto a consideración de las autoridades del comité de consensos de FASGO para luego ser presentado en sesión plenaria durante el desarrollo del XXXII Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia FASGO – Mendoza 2017 a desarrollarse los días 4, 5 y 6 de octubre del año 2017. La actividad fue considerada como espacio docente prioritario dentro del programa científico del congreso asegurando la participación de por lo menos el 70% de los expertos incluidos y de la mayor cantidad posible de especialistas nacionales con la finalidad de ser puesto a consideración, aceptándose aportes o modificaciones antes de ser aprobado y publicado permitiendo que sus conclusiones logren alcance nacional. Durante el momento de la discusión se aceptaron sugerencias y aportes que según consideración de los redactores podrán ser incluidas en el documento definitivo.

Documento definitivo

Pregunta Nº1

Carcinoma de Cuello uterino. Estadificación clínica e imagenológica, situación actual. Indicación de estudios invasivos (Rectoscopia, cistoscopia, urograma excretor). Rol de las imágenes en la estadificación (TAC, RN, PET)

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (F.I.G.O.), basa su sistema de estadificación en la evaluación clínica (inspección, palpación, examen recto vaginal bajo anestesia), y en la ejecución de algunos estudios complementarios de diagnóstico, de disponibilidad universal tales como:

- Laboratorio de rutina
- Radiografía de tórax y eventualmente del esqueleto
- Colposcopia
- Urograma excretor,
- Colon por enema
- Cistoscopia
- Rectoscopia.

Con esta metodología de estadificación, se registra un elevado grado de inexactitud que radica fundamentalmente en la subjetividad de la evaluación clínica y en la incapacidad de los estudios complementarios mencionados para definir con precisión la real extensión de la enfermedad.

La revisión de FIGO 2009 establece que el Examen bajo anestesia, la cistoscopia, la sigmoidea rectoscopia y el urograma excretor pueden ser considerados opcionales y no mandatorios, en caso de disponer de estudios imagenológicos más precisos en la evaluación como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o Tomografía Computada (TC), los cuales, lamentablemente no se encuentra disponibles en todos los centros.

La Tomografía Computada (TC), tiene límites en la definición de lesiones pequeñas tanto en el abdomen, como en la pelvis, en especial en la valoración del compromiso parametrial inicial y en la definición precisa del tamaño tumoral. Es de utilidad, en pacientes con enfermedad avanzada para la detección de metástasis hepáticas, o de tórax, de grandes masas abdominales o anexiales, obstrucciones ureterales o adenomegalias que superan el centímetro y medio.

La Resonancia Magnética (RMN) es, en la actualidad, el método de diagnóstico por imágenes de elección en la estadificación del cáncer de cuello, ya que, entre sus características principales, permite imágenes en diferentes planos (coronales, sagitales y oblicuas, además del axial), evalúa el contraste entre los diferentes tejidos, por ejemplo, diferencia el tejido tumoral del estroma cervical circundante. Es el estudio más preciso en la definición del tamaño tumoral. Logra una correcta diferenciación de los componentes exo y endocervicales de un tumor, como así también, el grado de infiltración estromal, características que son especialmente necesarias para estadios iniciales y para la planificación de los tratamientos de preservación de la fertilidad. Por otro lado, visualiza adenomegalias (rango de 1 cm en diámetro transversal) y evalúa con buena precisión el compromiso de estructuras vecinas como vagina, parametrios, tabiques recto vaginal y vesículo

vaginal, el recto, la vejiga, como así también los uréteres y riñones. Finalmente, tiene la enorme ventaja de permitir que el paciente se estadifique con enorme precisión con un solo estudio imagenológico.



Es necesaria la aplicación de protocolos estandarizados de evaluación imagenológica que brinden toda la información necesaria para la planificación del tratamiento

Tomografía por emisión de positrones (PET): la fusión del mapa metabólico con la imagen anatómica aporta precisión en la localización y visualización de las lesiones, pequeñas (límite de resolución 7mm). Es un método promisorio en el contexto de la estadificación de esta enfermedad, y su alto costo, lo ubican fundamentalmente en la evaluación de recidivas de la patología.

Pregunta N°2

Carcinoma de Cuello Uterino Micro invasor, SISCCA.

- **Definición, Factores pronósticos patológicos a considerar en la toma de decisiones.**
- **Estadios IA1-IA2. Alternativas de tratamiento.**

Este grupo está constituido por los carcinomas invasores diagnosticados sólo por microscopía. Siendo sus medidas en 2 dimensiones, la invasión estromal máxima de 5 mm medida desde la base del epitelio y extensión horizontal de 7 mm o menos. La invasión del espacio vascular, venoso o linfático, no afecta la clasificación, aunque debe ser consignada. En el caso de lesiones glandulares, la determinación de micro invasión sigue los criterios de la FIGO.

Existen dos categorías en este estadio:

IA1: Invasión estromal igual o menor a 3 mm y extensión horizontal igual o menor a 7 mm

IA2: Invasión estromal mayor a 3 mm e igual o menor a 5 mm con extensión horizontal menor o igual a 7 mm

El término carcinoma de células escamosas superficialmente invasor (SISCCA) ha sido acuñado por el proyecto LAST, un consenso internacional para homologar la nomenclatura de las lesiones del tracto genital inferior en una clasificación dual que pretende reflejar el comportamiento biológico de las lesiones y clarificar la comunicación interdisciplinaria. El término SISCCA hace referencia a carcinomas escamosos mínimamente invasores que han sido completamente extirpados y son pasibles de tratamientos conservadores. Este grupo se define como aquel carcinoma que no se ve macroscópicamente, equivalente a FIGO IA1 y que, habiendo sido completamente extirpado, presenta una profundidad de invasión menor o igual a 3 mm desde la basal del punto de origen y una extensión horizontal menor o igual a 7mm. Se recomienda el uso de esta terminología por que identifica a un grupo selecto de pacientes pasibles de tratamientos conservadores.

El informe anatomopatológico en este grupo debe incluir información respecto de la presencia o no de invasión linfovascular y de la presencia, número y tamaño de cada foco de invasión. La presencia de SIL de alto grado en el margen no invalida el diagnóstico. Terapéuticamente puede

efectuarse seguimiento o resecarse inmediatamente. Cuando se evidencian márgenes positivos, se recomienda que el informe de anatomía patológica incluya alguna de las siguientes notas:

“El tumor que excede la dimensión del SISCCA”, o “El tumor es al menos un SISCCA”

La biopsia ampliada cumple un rol fundamental en el manejo de este estadio. El objetivo inicial es proveer al patólogo un espécimen intacto y no fragmentado que haya removido el exocervix y una porción significativa del canal endocervical en bloque. Esta muestra puede ser obtenida tanto con bisturí frío o con radiofrecuencia siempre que se respeten las condiciones necesarias para una correcta evaluación. Las alternativas de manejo en este estadio dependen de los resultados anatomopatológicos de la biopsia ampliada, y de tres condiciones adicionales:

1. Si el paciente desea preservar la fertilidad
2. Los criterios de operabilidad
3. Si existe o no invasión del espacio linfo vascular.

La enfermedad micro invasora FIGO IA1 sin ILV presenta un riesgo de metástasis ganglionares linfáticas menor al 1%, por este motivo, puede ser manejada de manera conservadora con una conización de cuello uterino obteniendo márgenes libres en caso de deseos de fertilidad o con una histerectomía simple extrafascial si no existen deseos de paridad.



La presencia de ILV (FIGO IA1 con ILV) hace necesaria la evaluación de los ganglios pelvianos. La traquelectomía simple y la conización son dos alternativas adicionales que, si bien cuentan con poco soporte de evidencia en los pacientes con ILV, han demostrado igual sobrevida a la histerectomía radical.



En caso de compromiso de márgenes, las alternativas posibles son repetir la conización para mejor evaluación, una traquelectomía radical o histerectomía simple. Los mayores predictores de enfermedad residual son el legrado endocervical positivo, la combinación de margen endocervical y legrado endocervical positivo y el volumen de lesión extirpado.

En el grupo de pacientes sin deseos de fertilidad, la histerectomía extrafascial simple es la alternativa de elección cuando no exista invasión del espacio linfovascular y hasta en los casos de compromiso de los márgenes de la conización por HSIL. En caso de evidenciar ILV y/o compromiso de los márgenes por carcinoma la histerectomía radical modificada (Tipo B) con evaluación de ganglios linfáticos (linfadenectomía o Biopsia de GC) están recomendadas. Una alternativa también es repetir la conización para lograr una mayor precisión de la evaluación anatomopatológica.

La enfermedad micro invasora Estadio IA2 en pacientes sin deseo de fertilidad: Es de elección la histerectomía radical o sub radical, con linfadenectomía pelviana bilateral (con o sin BP de GC previa).

A	1
---	---

La misma, resulta en la obtención de un margen de tejido mayor a la histerectomía simple lo que implica la remoción total o parcial de los ligamentos cardinales, uterosacros y porciones superiores de la vagina. Este procedimiento puede ser realizado tanto por vía laparotómica o mini invasiva o vaginal. La evaluación de los ganglios lumboaórticos en estos pacientes, se reserva para aquellos casos donde existe sospecha o conocimiento de enfermedad ganglionar pelviana.

La enfermedad micro invasora Estadio IA2 en pacientes con deseo de fertilidad: La traquelectomía radical vaginal o abdominal (laparotómica o mini invasiva) más linfadenectomía pelviana, es una alternativa de preservación de la fertilidad en un grupo seleccionado de pacientes, con un importante volumen de evidencia respaldatoria, y aceptables resultados reproductivos y obstétricos.

A	1
---	---

La conización quirúrgica más linfadenectomía con seguimiento posterior es una alternativa posible siempre y cuando los márgenes del cono y la evaluación de los ganglios pelvianos sean negativas. Tema nuevamente abordado en la pregunta número 12.

C	2
---	---

En aquellos casos de Estadio IA2 médicamente inoperables, que rechazan la cirugía o en centros sin posibilidades de ofrecer cirugía radical, la radioterapia externa con braquiterapia es una alternativa.

Pregunta Nº3

Carcinoma de Cuello Uterino Estadios IB1-IIA1.

A. Alternativas de tratamiento. Criterios y correcta selección de tratamientos.

B. Tipos de cirugía radical, clasificación. Importancia de definir histerectomía radical.

C. Linfadenectomía pelviana: criterio de suficiencia (niveles de disección, número de ganglios)

A- Los estadios iniciales de invasión IB1-IIA1 pueden tratarse con tratamiento radiante (asociado o no a quimioterapia) o con cirugía radical. La elección dependerá de las características de la paciente, y la disponibilidad del centro tratante, siendo importante la selección de la paciente a través de una correcta estadificación previa.

A	1
---	---

El tratamiento quirúrgico, presenta ventajas como la preservación de los ovarios en pacientes premenopáusicas, la posibilidad de estadificación quirúrgica, un diagnóstico más certero y preciso, al tener un espécimen evaluado por un patólogo y un mejor manejo en el caso de recurrencias. En aquellos casos con deseos de fertilidad, la traquelectomía radical con linfadenectomía pelviana en tumores menores a los 2 cm. es una alternativa.

El tratamiento quirúrgico debe cumplir con el criterio de radicalidad quirúrgica, lo que implica obtener márgenes de resección suficientes de tejido sano (a nivel parametrial y vaginal), lo que es solo posible en los tempranos de invasión y en mano de equipos entrenados.

B- La técnica quirúrgica estándar es la colpo-histerectomía total ampliada o histerectomía radical con linfadenectomía pelviana, que se realiza por vía abdominal, convencional o mínimamente invasiva, laparoscópica o robótica (operación de Wertheim Meigs) o por vía vaginal, (operación de Schauta) más linfadenectomía pelviana. El advenimiento de la linfadenectomía laparoscópica, ha permitido la revalorización de la cirugía radical por vía vaginal, con resultados similares de curación a la cirugía abdominal.

La introducción de diferentes terminologías y clasificaciones para describir esta cirugía, limitó durante años la evaluación correcta de los alcances de la misma. Las clasificaciones de Querleu y Morrow (2009) y su posterior modificación por Cibula (2011) representan la clasificación más actualizada y uniformemente aceptada. La misma consta de 4 variantes que tienen en cuenta:

1. El efecto curativo de la HR
2. La Preservación nerviosa (con el objetivo de evitar efectos adversos como disfunciones vesicales), para lo que se describe un modelo tridimensional en la resección de los parametrios o tejidos paracervicales
3. La Disección ganglionar que tiene 4 niveles considerando el sitio anatómico y la radicalidad

Esta nueva clasificación se aplica para cualquier vía de abordaje incluso en la cirugía conservadora de fertilidad

Clasificación de Cibula y colaboradores

Tipo A:	Histerectomía Extrafascial	Remoción de útero y cérvix sin margen vaginal. Ligamentos cardinales y uterosacros seccionados a nivel cérvico uterino
Tipo B:	Histerectomía radical modificada	No requiere visualizar los nervios autonómicos. El plexo hipogástrico se preserva en su totalidad. Se destecha el uréter y se lo separa del cuello, reseca una pequeña parte de la hoja medial del Parametrio anterior o ventral; la resección del parametrio lateral es medial al uréter, permitiendo una resección de 1-1,5cm. Se reseca 1-2 cm del parametrio posterior. La resección de los tejidos para cervicales no es profunda para evitar el daño nervioso.
Tipo C:	C1 Histerectomía radical con preservación nerviosa	El margen de resección parametrial, sobre todo en el margen profundo, que contiene las fibras del plexo hipogástrico inferior, se preserva en la tipo C1
	C2 Histerectomía radical sin preservación nerviosa	Reseca en forma completa los parametrios. (anterior o ventral, lateral y dorsal) en tres dimensiones.

Tipo D:	Histerectomía radical Lateralmente extendida	Mayor extensión de la resección lateral del parametrio, para lo cual requiere ligadura de la arteria y vena iliaca interna y sus ramas.
----------------	---	---

C- Criterio de suficiencia de la linfadenectomía: los grupos ganglionares evaluados son íliacos primitivos, iliacos externos, obturadores, íliacos internos o hipogástricos. El número de ganglios mínimo requerido de ganglios de un total de 15.



Pregunta Nº4

Aspectos técnicos de la cirugía radical

-Consideraciones respecto de criterio oncológico en las mismas. Radicalidad oncológica

-Rol de la cirugía mini invasiva.

-Preservación ovárica y nerviosa.

Concepto de radicalidad en cáncer de cuello: significa obtener márgenes de resección libres de tumor, resección suficiente de tejido sano a nivel parametrial y vaginal. Principios y objetivos fundamentales considerados en la clasificación previamente descripta.

Preservación ovárica: en mujeres jóvenes es factible la preservación de uno o ambos ovarios, tanto en carcinomas pavimentosos como adenocarcinomas. La transposición de los ovarios es una parte esencial del procedimiento fundamentalmente en aquellos pacientes con alto riesgo de recibir tratamiento adyuvante.

Preservación nerviosa: la cirugía radical, involucra en forma importante el componente autonómico de los nervios pelvianos, responsables principalmente de la función vesical y rectal. En diferentes puntos de la cirugía, en especial en la disección y resección de los parametrios, los nervios hipogástricos, pudendos y el plexo hipogástrico inferior pueden ser dañados. Esto se traduce en un incremento de disfunciones rectales, y urinarias, lo cual representa una causa frecuente de disconfort en las pacientes. La aplicación y conocimiento de las técnicas de preservación nerviosa forman parte integral de los elementos necesarios al momento de indicación de cirugía radical.

Rol de la cirugía mini invasiva: Los avances en la instrumentación endoscópica y la mejora en el entrenamiento quirúrgico, han permitido realizar cirugías radicales por vía laparoscópica.

Durante más de 20 años, numerosos estudios evaluaron la factibilidad y seguridad de esta modalidad terapéutica, ratifican ampliamente sus ventajas en términos de evolución postoperatoria, disminución de los días de hospitalización, recuperación temprana de las funciones fisiológicas, calidad de vida, y reinserción laboral. Los resultados oncológicos y las piezas operatorias son similares a los obtenidos por cirugía convencional. Actualmente existen protocolos randomizados comparativos que evalúan los resultados operatorios y oncológicos entre laparoscopia, cirugía robótica y laparotomía, que permitirán obtener mejor información al respecto. La histerectomía radical laparoscópica es considerada hoy una modalidad factible y

segura de ser realizada por equipos quirúrgicos entrenados en esta vía de abordaje y con la tecnología necesaria.



Pregunta N°5

Preservación de la fertilidad en cáncer de cuello uterino. Traquelectomía Radical

- **Indicaciones**
- **Candidatos criterio de selección, asesoramiento.**

Los índices de curación del cáncer cervical invasor inicial con factores pronósticos favorables son excelentes, con índices de supervivencia a 5 años del 92%, esto sumado a que un grupo significativo de la incidencia de este tumor se produce en pacientes menores a los 45 años de edad, hace que la preservación de la fertilidad sea un tema a considerar en pacientes seleccionadas y previamente asesoradas sobre riesgos oncológicos y resultados perinatales.

La traquelectomía radical es hoy reconocida como un procedimiento valioso en términos de preservación de la fertilidad en mujeres jóvenes portadoras de cáncer cervical invasor inicial, fruto del desarrollo e investigación de la misma durante los últimos 25 años. A finales de los años 80, Daniel Dargent, desarrolla la técnica de la Traquelectomía Radical Vaginal. La traquelectomía radical abdominal, fue posteriormente descrita por Smith y colaboradores en el año 1997. La cirugía laparoscópica y robótica, son vías alternativas de realización de la misma cuyas primeras descripciones datan los inicios del año 2000, con resultados quirúrgicos y oncológicos excelentes. Cualquiera sea la vía de abordaje utilizada (vaginal, abdominal, o mini invasiva) el procedimiento consiste en la disección y remoción de los ganglios pelvianos y biopsia por congelación de los mismos, y en caso de negatividad, la remoción del cuello uterino y los tejidos para cervicales (parametrios). El cuerpo uterino es conservado, al igual que los ovarios y posteriormente suturado con la cúpula vaginal.

Las pacientes con tumores de células pequeñas, neuroendocrinos, adenocarcinoma de cérvix tipo gástrico o el adenoma maligno no son candidatas para traquelectomía debido a la biología agresiva de estos cánceres.

Criterios de selección:

- Consentimiento informado.
- Deseo de fertilidad
- Cáncer invasor de cuello uterino Estadio IA2- IB1
- Tamaño tumoral de hasta 2 cm
- Crecimiento tumoral preferentemente exocervical
- Ganglios linfáticos negativos en biopsia intraoperatoria

- Sección de corte endocervical negativa por biopsia intraoperatoria



La estadificación en estos casos debe realizarse con Resonancia Nuclear Magnética (RNM) a fin de determinar

- Presencia y tamaño del tumor
- Longitud del canal endocervical
- Distancia entre el tumor y el orificio cervical interno (distancia tumor-OCE), que no debe ser inferior a 1 cm.
- Profundidad de invasión en el estroma cervical



Sin embargo, usando estos criterios, aproximadamente en 10 a 15% de las pacientes el procedimiento deberá ser abortado en favor de histerectomía radical o tratamiento radiante. Los criterios para abandonar el abordaje conservador son: margen endocervical superior comprometido, nódulos linfáticos positivos en la evaluación por congelación, compromiso de otros tejidos pelvianos en la evaluación intraoperatoria.

Pregunta N°6

Carcinoma de cuello uterino localmente Avanzado.

- Definición

- Alternativas de tratamiento.

La enfermedad localmente avanzada tradicionalmente incluía a los estadios IIB a IVA. La consideración respecto de nuevas alternativas de tratamiento, ha generado una tendencia en la literatura internacional, respecto de diferenciar dos conceptos importantes dentro del tratamiento de pacientes con enfermedad tumoral de volumen considerable. Esto depende de subdividir a la enfermedad con importante desarrollo local, pero que puede, eventualmente ser susceptible de tratamiento combinados, y la enfermedad que por su volumen no puede ser considerada para tratamiento quirúrgico y debe recibir tratamiento con radio quimioterapia definitiva. Es por esto que actualmente se considera a los estadios IB2 y IIA2 como dentro del grupo de cánceres localmente avanzados y mencionando como estadios no quirúrgicos a los estadios IIb a IVa que, si bien son localmente avanzados por definición, sólo pueden recibir tratamiento radiante definitivo.

La gran mayoría de estos pacientes no son candidatos para cirugía. Los Estadios IB2-IIA2 pueden tener otras opciones terapéuticas como se explica en la pregunta 7.

El tratamiento standard es la radioterapia externa más Braquiterapia con Quimioterapia concomitante.



Pregunta N°7

Estadio IB2-IIA2 de manejo controversial, alternativas terapéuticas.

- 1) **Quimio radioterapia / Radioterapia + histerectomía extrafascial**
- 2) **Cirugía radical**
- 3) **Quimioterapia Neo adyuvante + cirugía**
- 4) **Concepto respecto a suma de morbilidades**

Opción 1:

Quimio-radioterapia concurrente representa la opción de elección

A 1

En pacientes con enfermedad IB2-IIA2 la quimio-radioterapia concurrente ha demostrado beneficios en cuanto a supervivencia y representa la opción de elección.

La histerectomía luego de terminada la radioterapia ha demostrado beneficios en cuanto al control local pélvico, pero no en cuanto a supervivencia y está asociada a mayor morbilidad. Esta opción podría ser considerada en aquellas situaciones en las cuales la extensión de la enfermedad o la anatomía uterina, imposibilitaría una correcta cobertura de la braquiterapia o cuando este tratamiento no se encuentre disponible.

La histerectomía luego de terminada la radioterapia ante NO disponibilidad de braquiterapia o insuficiente cobertura de la misma

B 1

Opción 2:

Cirugía Radical

C 2

La cirugía radical es categoría C2 para este tipo de pacientes. La linfadenectomía lumbo aortica debe considerarse en tumores voluminosos o con sospecha o confirmación de metástasis en ganglios pelvianos. Algunos expertos consideran que la linfadenectomía debería realizarse primero. Si los ganglios son positivos no se debería realizar la histerectomía radical. (ver pregunta 12)

Opción 3:

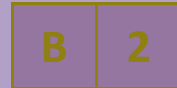
La quimioterapia neo adyuvante seguida de cirugía en pacientes con enfermedad localmente avanzada se presenta como una opción como consecuencia de la alta quimio sensibilidad del carcinoma epidermoide.

La quimioterapia neo adyuvante antes de la cirugía permite que las pacientes con tumores no extirpables sean candidatas para operarse provocando así una disminución del tamaño tumoral y un Downstaging (disminución del estadio), lo que facilita el tratamiento quirúrgico y tiene como

objetivo principal evitar la Radioterapia postoperatoria. Esto proporciona una alternativa en áreas con acceso limitado a la radioterapia.

No hay en la actualidad datos concluyentes que demuestran que este esquema sea equivalente o más efectiva que la quimio-radioterapia concurrente. Los 2 meta-análisis donde se sugieren los beneficios de la neo adyuvancia en estas pacientes, la comparación se hizo con cirugía primaria o radioterapia sin quimioterapia concurrente, las cuales no son actualmente consideradas las terapéuticas estándares en los estadios IB2.

Quimioterapia Neo adyuvante seguida de Cirugía Radical



Evidencia retrospectiva da cuenta que la misma podría demostrar igual o superior sobrevida global cuando se compara con cirugía o radioterapia sola. La posible limitación de esta estrategia es que cerca del 30% de las pacientes requerirán radioterapia adyuvante después de la cirugía debido a los factores de riesgo histopatológicos en el espécimen.

Actualmente se encuentran abiertos estudios que investigan el impacto de la quimioterapia neo adyuvante vs quimio-radio concurrente en mujeres con enfermedad localmente avanzada.

4. Concepto de suma de morbilidades: es particularmente importante en este punto mencionar que, cada alternativa de tratamiento para esta enfermedad presenta morbilidades particulares y que las mismas deben ser consideradas en el diseño del plan de tratamiento. En igualdad de tasas de curación, deben ser seleccionadas la o las alternativas con menor morbilidad. Por ejemplo, la adición de tratamiento adyuvante luego de una cirugía radical representa una suma de morbilidades que debe ser tenida en cuenta si, por ejemplo, en el momento de la planificación inicial del tratamiento se conoce de la necesidad de adyuvancia.

Pregunta Nº8

Factores Pronósticos del Estadio IB –IIA y Adyuvancia

- a. Que debemos solicitar al Patólogo que estudia una pieza de Histerectomía Radical?
- b. En base a estos factores pronósticos, indicaciones de adyuvancia postoperatoria en estadios invasores iniciales (quimio radioterapia postoperatoria, braquiterapia vaginal)

A- El informe de anatomía patológica debe detallar estirpe tumoral y grado de diferenciación, tamaño tumoral, evaluación parametrial, evaluación de la resección vaginal, presencia o no de invasión linfovascular, profundidad de invasión miocervical, estado de ganglios linfáticos, estado de los márgenes de resección a nivel parametrial y vaginal.

B- La QMT-RT concurrente más braquiterapia postoperatoria es recomendada en pacientes consideradas de alto riesgo por presentar uno de los siguientes factores:

- Ganglios positivos
- Parametrios positivos
- Márgenes comprometidos

Quimio-radioterapia concurrente adyuvante se recomienda en pacientes de alto riesgo

A	1
---	---

Se consideran pacientes de riesgo intermedio aquellos que cumplen 2 de los siguientes 3 criterios (comúnmente denominados criterios de Sedlis):

- Invasión mayor a 1/3 del estroma
- ILV presente
- Diámetro tumoral mayor a 4 cm.

Radioterapia adyuvante con o sin QMT concurrente se recomienda en pacientes con estadios IA2, IB1 o IIA1, con ganglios y márgenes negativos consideradas de riesgo intermedio en la evaluación anatomopatológica

B	1
---	---

En el trial GOG 92 se evaluó la radioterapia pelviana adyuvante vs control en pacientes estadio IB de riesgo intermedio luego de cirugía (excluyendo las pacientes de alto riesgo con ganglios positivos o márgenes comprometidos) A 2 años de seguimiento la tasa de pacientes libres de enfermedad en el grupo radioterapia fue de 88% vs. 79% en el grupo control.

La utilidad de la QMT-RT concurrente, en los pacientes con riesgo intermedio, está siendo evaluada en el trial GOG 263.

La presencia de margen vaginal positivo es una indicación particular de Braquiterapia postoperatoria.

Pregunta Nº9

Carcinoma de cuello uterino. Estadios No quirúrgicos. Tratamientos

a. Radioterapia primaria

b. Quimio radioterapia concurrente

c. Indicaciones del campo extendido de Radiación

Quimio-radioterapia concurrente Tratamiento Estándar para carcinomas de cuello en estadio No quirúrgico

A	1
---	---

Agregado de cisplatino a la Radioterapia ha demostrado disminuir la recurrencia local y mejorar la sobrevida global

A	1
---	---

Se aconseja hemograma completo semanal, ya que la anemia disminuye la efectividad y resultado de la RT debido a la radio resistencia de las células tumorales hipóxicas. Se acepta el valor de 12 g/dL de hemoglobina como valor óptimo y se recomienda transfundir con niveles por debajo de 10 g/dL.

No debe haber interrupción entre la RT externa y la braquiterapia, ya que se compromete el control local y la sobrevida. El tiempo total de RT externa y Braquiterapia no debe exceder las 8 semanas. La prolongación del tratamiento lleva a una reducción del control local y la sobrevida en aproximadamente 1% por cada día de demora en todos los estadios. Las recomendaciones actuales de dosis de Radioterapia son: a Tumor y para cervical (Radioterapia externa más Braquiterapia entre 85 y 90 Gray y la dosis total a pared pélvica entre 55 y 65 Gy).

El volumen de tratamiento radiante a suministrar está principalmente guiado por la evaluación del estatus ganglionar en la pelvis y cadenas lumboaórticos. La evaluación imagenológica especializada (Incluyendo el PET/TC) está indicada en estos pacientes, en los cuales la evaluación anatomopatológica de adenopatías extra pelvianas es recomendable.

En pacientes sin enfermedad ganglionar o con adenopatías limitadas a la pelvis, en imágenes, la recomendación terapéutica es quimio-radioterapia concurrente + braquiterapia

A 1

En estos pacientes, cuando la imagenología incluyendo el PET/TC en caso de estar disponible, es negativa para ganglios LA, una vez descartada la enfermedad a distancia, la linfadenectomía transperitoneal o extraperitoneal permite definir enfermedad ganglionar LA de bajo volumen y establecer la necesidad de extender el campo de radiación a cadenas lumboaórticas, actualmente dentro de protocolos de investigación. Este tema será tratado con más detalle en pregunta 12 (investigacional)

Las pacientes con enfermedad para-aórtica grosera por imágenes tienen un peor pronóstico. Los porcentajes de curación oscilan entre un 10 a 30% con RT de campo extendido y quimioterapia; sin embargo, cabe reconocer que este tratamiento está asociado a toxicidad Grado 3 o mayor en aproximadamente un 30% de los casos.

La adición a esta radioterapia primaria de una aplicación semanal de cisplatino ha reducido las tasas de mortalidad en 30 a 50%. Esta información ha sido confirmada en varios ensayos aleatorizados, así como en un metaanálisis. En 1999, luego de la publicación de 5 estudios randomizados el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos emitió una alerta anunciando que la quimioterapia a base de cisplatino y la radioterapia concurrente debían considerarse la norma de cuidado habitual en el tratamiento de cáncer cervical localmente avanzado.

Recientemente se ha introducido la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) que direcciona una alta dosis en área tumoral preservando al máximo los tejidos adyacentes normales para reducir así la toxicidad a recto, vejiga e intestinos y menor incidencia de linfedema.

Pacientes con enfermedad metastásica a distancia será tratadas con QMT sistémica con o sin radioterapia individualizada.



Pregunta Nº10

Cáncer de cuello uterino y Situaciones especiales. Manejo

- **Embarazo.**
- **Hallazgo incidental en pieza de histerectomía simple.**

Cáncer de Cuello Uterino y Embarazo

El cáncer de cuello, constituye aproximadamente el 25 % de los cánceres diagnosticados durante el embarazo con una incidencia estimada de 1-4 en 10.000 embarazos. Es el cáncer ginecológico más frecuente diagnosticado en la mujer embarazada. Este porcentaje lamentablemente ha aumentado en los últimos años fundamentalmente en países en vías de desarrollo, estimándose un incremento en la incidencia de un 39% entre 2015 y 2035, de no mediar un cambio drástico en las estrategias de prevención y screening.

El embarazo no tiene un efecto negativo en el pronóstico, sin embargo, la complejidad de la situación requiere de equipos multidisciplinarios y entrenados para el manejo de la patología en la gestación.

En estas situaciones en general se presenta el dilema entre retrasar el tratamiento hasta lograr madurez y viabilidad fetal o tratar inmediatamente de acuerdo al estadio correspondiente.

Los datos respecto a la terapéutica de esta asociación Cáncer de cuello en el embarazo, surgen de las guías de manejo de la mujer no embarazada, o de reportes de casos, u opiniones de expertos, **con bajos niveles de evidencia.**

En el manejo del cáncer de cuello durante el embarazo hay 5 factores a tener en cuenta:

- Estadio de la enfermedad
- Estado de los ganglios linfáticos
- Subtipo histológico,
- Etapa del embarazo
- Decisión materna de continuar o no con el embarazo

La RNM sin gadolinio está recomendada por FIGO en casos de cáncer de cuello uterino y embarazo, y es el estudio imagenológico de elección. El PET/TC no está recomendado por el hecho de una potencial mayor absorción de 18 FDG durante la gestación, cuya dosimetría no está definida.

La presencia de compromiso ganglionar modifica la terapéutica y puede alterar el seguimiento del embarazo. La linfadenectomía laparoscópica es factible y segura en manos expertas hasta la semana 20 de la gestación y puede ser un procedimiento diagnóstico válido durante el primer y segundo trimestre en pacientes con estadios iniciales, a fin de determinar con mayor seguridad en los pacientes con ganglios negativos la demora en el tratamiento oncológico hasta finalizar el embarazo.

Manejo Terapéutico:

Estadios I con ganglios negativos:

- Seguimiento clínico y radiológico, posponer tratamiento hasta madurez fetal
- Tratamiento Conservador con Traquelectomía radical (preservación del útero y el embarazo)
- Tratamiento quirúrgico radical: en primer trimestre

C	1
---	---

Estadios IA: excelente pronóstico

- Demora del tratamiento es hoy el estándar de cuidado

C	1
---	---

Estadios localmente Avanzados (IB2 +)

- Quimio radioterapia (con feto en útero o sin él según edad gestacional corte en 22 semanas)

C	1
---	---

- Quimioterapia neo adyuvante con preservación del embarazo, hasta madurez fetal, y luego tratamiento definitivo

D	2
---	---

Finalización del embarazo: 32-34 semanas

Vías de finalización: determinada por la presencia o no de tumor residual.

- El Parto vaginal sólo se indica en estadios IA1-IA2 con márgenes de conización negativos.

C	1
---	---

- El Parto cesárea se indica antes la presencia de tumor residual

C	1
---	---

La quimioterapia neo adyuvante es una estrategia viable y atractiva para el tratamiento del cáncer de cuello durante el embarazo. Es una alternativa en casos con diagnósticos alejados de la madurez fetal (segundo trimestre) hasta la indicación del tratamiento definitivo al momento de la cesárea. La terapia combinada con Cisplatino y Paclitaxel ha demostrado buena respuesta tumoral, pero no exenta de complicaciones materno - fetales. El tratamiento sistémico con quimioterapia durante el primer trimestre se asocia con alto riesgo de pérdida de embarazo y en algunos casos malformaciones congénitas, por lo que se indica desde el segundo trimestre. Sin embargo, aún en estos casos, no está exenta de complicaciones obstétricas y fetales como, restricción de crecimiento intrauterino, rotura prematura de membranas y trabajo de parto pre término.

Hallazgo incidental en pieza de Histerectomía .

Un carcinoma de cuello uterino invasor es a veces encontrado en forma incidental luego de una histerectomía extrafascial.

No existe consenso definitivo en cuanto al manejo de estas pacientes.

Además de la evaluación clínica general, la evaluación imagenológica incluyendo TAC, RMN y/o PET/TC es recomendada, incluso en casos de estadio IB2 o superiores se recomendaría cistoscopia o rectoscopia.

El manejo dependerá del tamaño del tumor cervical en la pieza quirúrgica, el estado de los márgenes de resección y de los hallazgos imagenológicos y clínicos.

-En casos de estadios IA1 sin ILV puede ser recomendable la observación.



- Estadios IA1 con ILV y IA2 el manejo depende del estadio. (ver tratamiento del microcarcinoma)
- Si los márgenes de la pieza de histerectomía son positivos, hay evidencia de enfermedad residual grosera, enfermedad ganglionar o compromiso parametrial, la QMT-RT concurrente + braquiterapia es recomendable.



- Si los márgenes son negativos y no hay evidencia de enfermedad residual grosera, enfermedad ganglionar o compromiso parametrial:
 - QMT-RT concurrente + braquiterapia.
 - Parametrectomía + colpectomía superior + linfadenectomía.



Pregunta N°11

Seguimiento post tratamiento

- Rol de la imagenología convencional y molecular.

- Clasificación de las recurrencias (centrales, laterales, a distancia). Alternativas de Manejo.

El seguimiento luego del tratamiento primario tiene como objetivo la detección temprana de la recaída. Dado que el 80% de las recaídas ocurren dentro de los primeros 2 años del tratamiento primario, se recomienda controles cada 3 meses los primeros 2 años, cada 6 meses hasta los 5 años y luego anuales.



En cada consulta se deberá realizar: Examen físico y pelviano completo (especuloscopia, examen vaginal y rectal, palpación de áreas ganglionares inguinales y supraclaviculares).



Citología y colposcopia (esta última de baja sensibilidad en pacientes irradiadas) en forma anual.	C 1
En pacientes con enfermedad estadios iniciales sin factores pronósticos desfavorables, el control imagenológico debe solicitarse en base a la sintomatología y clínica concerniente para recurrencia o metástasis, encontrada en el examen físico, pélvico o sintomatología pulmonar.	C 1
Si se realizó una cirugía conservadora de la fertilidad, el seguimiento es con examen clínico, Citología cervical, colposcopia y test de VPH a los 6/12 meses. El control imagenológico debe solicitarse en base a la sintomatología y hallazgos clínicos.	C 1
En pacientes con estadios localmente avanzados, o factores pronósticos desfavorables, debe considerarse una TAC abdomino-pelviana RMN, o PET/TC a los 4-6 meses de completado el tratamiento primario.	B 1

La solicitud de Imágenes adicionales se considerará de acuerdo a sintomatología y clínica, a los hallazgos del examen pelviano, y a la posibilidad de un examen clínico satisfactorio (en especial en pacientes irradiadas).

El PET/TC debe considerarse:

- En el seguimiento de pacientes irradiadas en la definición de enfermedad pelviana (no aclarada con el examen clínico e imágenes convencionales)
- Ante sospecha o ante un diagnóstico de enfermedad metastásica
- Para confirmar el campo de recurrencia.

B 1

Las recidivas en cáncer de cuello uterino pueden ser divididas en:

- Central:* en cúpula vaginal o en pelvis sin compromiso de pared pelviana 22-56%
- Lateral:* con compromiso de pared pelviana 28-37%
- Metástasis a distancia o con múltiples recurrencias* 15-61%
 - Ganglios pélvicos o para aórtico (75 y 62%)
 - Pulmón (33 a 38%)
 - Hígado (33%)
 - Peritoneo (5-27%)
 - Glándula adrenal (14-16%)
 - Intestino (12%)
 - Piel (10%)

Las recurrencias locales o pelvianas, deben tener un manejo individualizado, que está condicionado por los antecedentes de tratamiento primario del paciente.

Luego del tratamiento para una recaída la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo ha llegado, en casos seleccionados, al 40%.

La quimio radioterapia concurrente es una alternativa para el tratamiento de recurrencias centrales y laterales en pacientes no irradiados o cuando las mismas se ubican por fuera del campo de irradiación, pudiendo añadir o no braquiterapia.	B 1
El tratamiento radiante, puede combinarse con quimioterapia, o resección quirúrgica con radioterapia intraoperatoria en centros con disponibilidad de este recurso.	D 2

Tratamiento quirúrgico, existen en este punto tres alternativas posibles:

La exenteración pelviana: que puede ser considerada en casos de recaídas centrales con irradiación pélvica previa. Ha demostrado en equipos experimentados, mortalidad operatoria de 5% o menos y tasa de sobrevida de hasta 50% en casos seleccionados.

B 1

La Histerectomía radical podría ser una alternativa en casos específicamente seleccionados de enfermedad central de bajo volumen (<2cm). Esta modalidad conlleva un importante índice de complicaciones (fístulas) postoperatorias, en pacientes previamente irradiadas.

C 2

La exenteración lateralmente extendida, en pacientes con recurrencias centro laterales, es una alternativa de paliación en casos muy seleccionados.

C 2

En caso de recurrencias extra pelvianas, la quimioterapia puede ser considerada. Existe cierta evidencia que la adición de bevacizumab podría aumentar la sobrevida en estos pacientes. (HR 0.29). Es importante mencionar, la morbilidad asociado a su uso, tales como complicaciones pelvianas, como fístulas genitales, motivo por el cual su aplicación debe ser estrictamente evaluada.

B 1

Pregunta Nº12

Avances en el tratamiento del Cáncer de cuello uterino.

- En preservación de fertilidad
- Ganglio Centinela en cáncer de cuello
- Estadificación quirúrgica Lumbo aortica

A. Avances en preservación de fertilidad:

Estadio 1A2-1B1 con o sin ILV

Carcinomas escamosos, adenocarcinomas o tumores mixtos menores a 2cm con invasión miocervical menor a 10 mm, sin ILV y linfadenectomía pelviana negativa: cono quirúrgico con márgenes libres (riesgo de compromiso parametrial menor al 0.6%)	<table border="1"> <tr> <td>D</td> <td>2</td> </tr> </table> <p>Solo Aceptable Bajo Protocolo</p>	D	2
D	2		
Carcinomas escamosos, adenocarcinomas o tumores mixtos mayores a 2cm hasta 4cm Estadios FIGO 1B1-IIA linfadenectomía pelviana negativa: Quimioterapia neo adyuvante esquema TIP (cisplatino paclitaxel-ifosfamida) - TEP (cisplatino-paclitaxel- epirubicina) X 3 ciclos. Luego de los 3 ciclos respuesta clínica e imagenológica (resonancia magnética) eventual traquelectomía radical (abdominal o laparoscópica para evaluar peritoneo y cavidad abdominal)	<table border="1"> <tr> <td>D</td> <td>2</td> </tr> </table> <p>Solo Aceptable Bajo Protocolo</p>	D	2
D	2		

Estadios no quirúrgicos

Transposición ovárica laparoscópica fuera del campo extendido de radiación, esto quiere decir por debajo del lóbulo VI hepático del lado derecho y por debajo del bazo en el lado izquierdo previo al tratamiento quimio radiante.	<table border="1"> <tr> <td>B</td> <td>1</td> </tr> </table>	B	1
B	1		
Crio preservación de ovocitos previo tratamiento quimio radiante.	<table border="1"> <tr> <td>A</td> <td>1</td> </tr> </table>	A	1
A	1		
Crio preservación de tejido ovárico previo a tratamiento quimio radiante.	<table border="1"> <tr> <td>C</td> <td>2</td> </tr> </table>	C	2
C	2		

B. Ganglio Centinela en Cáncer de Cuello Uterino:

La técnica del ganglio centinela para el cáncer de cuello uterino en la literatura mundial reporta una tasa de detección global (unilateral o bilateral) en tumores menores a 2cm del 92% al 97% y del 70% al 79% de detección bilateral utilizando cualquiera de los tres métodos existentes (azul patente-tecnecio 99-verde indocianina). El valor predictivo negativo de estas series es cercano al 98%. Si bien ningún método logró una tasa de detección del 100% y existen variaciones según el método y las condiciones del paciente (Por ejemplo, el BMI), todos los grupos concuerdan que a medida que toman mayor experiencia respecto al número de casos la tasa de detección se eleva. Es fundamental al momento del procesamiento, realizar Ultra staging de los ganglios centinelas (cortes de 1mm) en el análisis anatómico patológico para aumentar el valor predictivo negativo. Coloración con hematoxilina eosina, más una citoqueratina. Recomendaciones generales para la aplicación de la técnica de ganglio centinela

- Son necesarios más de 10 casos detectados para validar la técnica
- Indicar en tumores menores a 2 cm.
- La aplicación combinada de colorantes y tecnecio aumentan las tasas de detección
- Azul de Isosulfan es preferido, 4 ml con aguja de chiba en hora 3 y 9 ,1 ml superficial y otro profundo en cada punto
- Verde de indocianina no aprobado por A.N.M.A.T., actualmente indicado bajo protocolo.
- Ante no detección en una o ambas hemipelvis deberá realizarse linfadenectomía uni o bilateral.
- Debe researse todo ganglio sospechoso macroscópicamente.

Ante ganglio centinela sospechoso de malignidad o ganglio no centinela sospechoso de malignidad, congelación intraoperatoria para definir la continuidad de la cirugía.



C. Estadificación Quirúrgica Lumbo aórtica:

La extensión profiláctica del campo de irradiación que incluya la zona para-aórtica en todas las pacientes con tumores localmente avanzado no probó mejorar las tasas de sobrevida global, pero sí incrementó de manera exponencial la morbilidad de los tratamientos. Dentro de los métodos imagenológicos utilizados para evaluar el compromiso ganglionar la tomografía computada y la resonancia magnética reportan una elevada tasa de falsos negativos que va del 20 al 50%. El PET/TC (Tomografía con Emisión de Positrones) pareciera tener mejor tasa de detección, aunque en la bibliografía mundial el rango de sensibilidad publicada es muy variada y se encuentra entorno del 36 al 86%.

La tasa de falsos negativos aumentaría en los casos que se presentaran ganglios positivos mayores de 1 cm a nivel pelviano. Por otro lado, la sensibilidad de detección disminuiría al 22% en el caso de que las metástasis ganglionares sean menores a 5 mm.

Si bien existe cierto volumen de evidencia científica en este punto, existen dos cuestiones centrales aún sin responder y que esperan los hallazgos de estudios prospectivos aún activos:

1-Cuál es la mejor estrategia de diagnóstico que permita definir la extensión del campo de irradiación en paciente con cáncer de cuello uterino en estadio no quirúrgico. (LiLACS trial)

2-Cuál es el impacto real en términos de sobrevida, que presenta la linfadenectomía en estos pacientes. (EPLND trial)

Por lo pronto, la evidencia actual sostiene que la linfadenectomía Lumbo aórtica sería particularmente útil en el subgrupo de pacientes con PET negativo en el área Lumbo aórtica en las cuales, ante el hallazgo de metástasis ganglionares menores a 5 mm (12% de casos aproximadamente) la extensión del campo de irradiación permitió una sobrevida comparable a la de pacientes con ganglios negativos sin tratamiento de campo extendido. La aplicación de modelos predictivos para selección de pacientes es una alternativa que se muestra atractiva hasta disponer de evidencia concluyente. Aparentemente, ante un PET negativo el tamaño tumoral

(>5cm) sería un factor a considerar en la indicación de linfadenectomía Lumbo aórtica, con aproximadamente 21% de casos con ganglios positivos.

Las siguientes recomendaciones no están avaladas por ningún trabajo prospectivo randomizado y solo son una opinión de expertos en el campo

C 2

Paciente con cáncer de cuello uterino estadio FIGO no quirúrgico (> IB2), tomografía de abdomen y pelvis, o resonancia de abdomen y pelvis con presencia de adenopatías mayores a 1 cm o sospechosas de metástasis a nivel de la iliaca primitiva hasta las venas renales, se sugiere realizar PET.

- PET con presencia de adenopatías pélvicas hasta el nivel de la arteria ilíaca primitiva con un Suv mayor a 8, sin adenopatías captantes a nivel lumbo aórtico, linfadenectomía pélvica laparoscópica sumado a linfadenectomía lumbo aórtica para valorar campo extendido. Esta práctica solo es recomendada en el caso de poder realizarla por cirugía mini invasiva, y en manos de un cirujano experimentado, debido a que el costo beneficio de una cirugía abdominal retrasaría el comienzo del tratamiento quimio radiante.
- PET con presencia de adenopatías pélvicas hasta el nivel de la arteria ilíaca primitiva con un Suv mayor a 8, y con adenopatías captantes a nivel lumbo aórtico se sugiere realizar radioterapia pélvica asociado a campo extendido.
- No posibilidad de realizar PET: laparoscopia exploradora para evaluar la presencia de carcinomatosis peritoneal, cito reducción de ganglios aumentados de tamaño
- No posibilidad de realizar PET y sospecha de adenopatías cercanas a la ilíaca primitiva radioterapia pélvica más campo extendido.

Esquemas y Gráficos

Estadificación

- ✓ F.I.G.O.: Sistema de evaluación Clínica
- ✓ Estudios de disponibilidad universal
- ✓ Inexactitud asociada a subjetividad
 - ✓ Examen Bajo Anestesia
 - ✓ Cistoscopia
 - ✓ Recto Sigmoidoscopia

Opcionales

- ✓ TAC:
 - ✓ Enf. avanzada,; detección de MTS
 - ✓ Obstrucción vías urinarias
 - ✓ Adenomegalias >1,5 cm
- ✓ PET/TC:
 - ✓ Promisorio en estadificación
 - ✓ Evaluación de recidivas

RMN: Estudio de elección



- ✓ Estadificación completa en un solo estudio
- ✓ Protocolos estandarizados de evaluación

mendoza
FASGO
2017

Carcinoma de Cuello Uterino Micro invasor

IA1: Invasión estromal ≤ 3 mm y extensión horizontal ≤ 7 mm
IA2: Invasión estromal mayor a 3 mm e ≤ 5 mm con extensión horizontal ≤ 7 mm

SISCCA

- ✓ Carcinoma de células escamosas superficialmente invasor
- ✓ Terminología identifica grupo de pacientes pasibles de tratamientos conservadores
- ✓ Biopsia Ampliada: Rol fundamental

Manejo Condicionado por:

- ✓ Resultados de Biopsia Ampliada
- ✓ Deseos de fertilidad
- ✓ Criterios de operabilidad
- ✓ Presencia de ILV

mendoza
FASGO
2017

Carcinoma de Cuello Uterino Micro invasor

FIGO IA1 sin ILV conización de cuello uterino obteniendo márgenes libres en caso de deseos de fertilidad o con una histerectomía simple extrafascial si no deseos de paridad.

FIGO IA1 con ILV evaluación de ganglios pelvianos. Traquelectomía simple, conización, histerectomía radical son alternativas.

FIGO IA2 sin deseo de fertilidad: histerectomía radical o sub radical, con linfadenectomía pelviana bilateral (con o sin BP de GC previa).

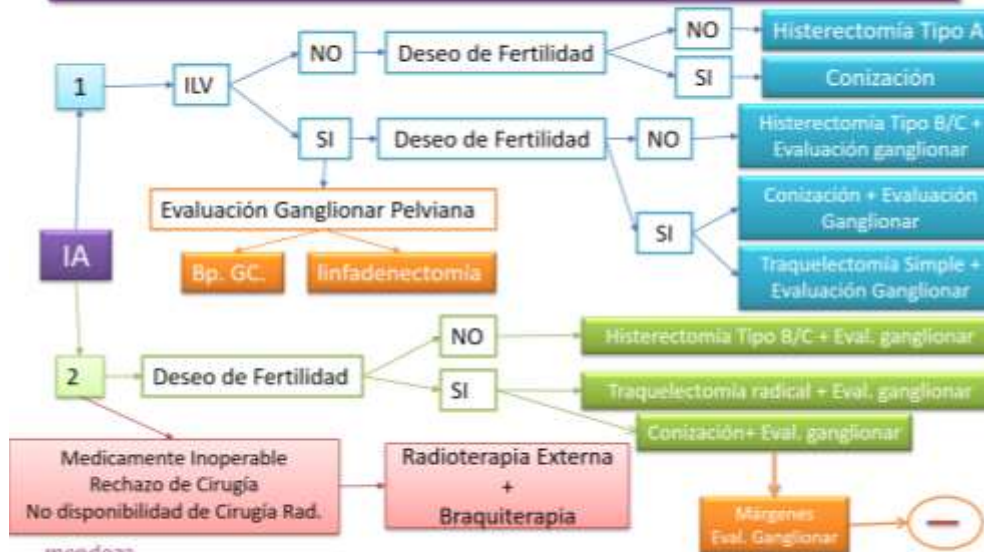
FIGO IA2 con deseo de fertilidad: La traquelectomía radical vaginal o abdominal (laparotómica o mini invasiva) más linfadenectomía pelviana.

Conización quirúrgica más linfadenectomía con seguimiento posterior, márgenes y evaluación ganglionar negativos.

A	1
B	1
A	1
A	1
C	2

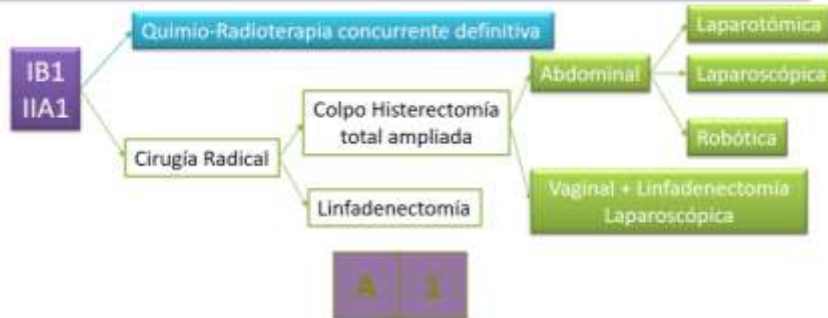
mendoza
FASGO
2017

Carcinoma de Cuello Uterino Micro invasor



mendoza
FASGO
2017

Carcinoma de Cuello Uterino Estadios IB1-IIA1



Clasificación de Cibula y Cols.

A	Histerectomía Extrafascial
B	Histerectomía Radical Modificada
C	1 Histerectomía Radical Modificada con preservación Nerviosa
	2 Histerectomía Radical Modificada con resección Parametrial completa
D	Histerectomía Radical Modificada Lateralmente extendida

Grupos Ganglionares Evaluados:

- ✓ Iíacos primitivos
- ✓ Iíacos externos
- ✓ Obturadores
- ✓ Iíacos internos

Número Mínimo de 15 ganglios en total



mendoza
FASGO
2017

Aspectos técnicos de la cirugía radical

Radicalidad: obtener márgenes de resección libres de tumor, resección suficiente de tejido sano a nivel parametrial y vaginal.

Preservación Ovárica: La transposición de los ovarios en pacientes jóvenes es factible.

Preservación Nerviosa: deben ser consideradas al momento de la cirugía radical

Rol de la Cirugía Mini invasiva:

- ✓ Menor tiempo de internación
- ✓ Mejor evolución Postoperatoria
- ✓ Recuperación temprana de funciones fisiológicas
- ✓ Resultados oncológicos y anatomopatológicos comparables a otras



mendoza
FASGO
2017

Preservación de la fertilidad en cáncer de cuello uterino

Traquelectomía radical procedimiento de preservación de fertilidad reconocido

A 1

Criterios de Selección:

- ✓ Consentimiento Informado
- ✓ Deseo de Fertilidad
- ✓ Cáncer invasor de cuello Uterino Estadio IA2- IB1
- ✓ Tamaño tumoral hasta 2 cm
- ✓ Crecimiento Tumoral exocervical preferentemente
- ✓ Ganglios linfáticos negativos en biopsia intraoperatoria
- ✓ Sección de corte endocervical negativa por biopsia intraoperatoria

Estadificación por RMN:

- ✓ Presencia y tamaño del tumor
- ✓ Longitud del canal endocervical
- ✓ Distancia entre el tumor y el OCI no menor a 1 cm
- ✓ Profundidad de invasión del estroma cervical

A 1

mendoza
FASGO
2017

Carcinoma de cuello uterino localmente Avanzado

- ✓ Replanteos en la definición
- ✓ Clásicamente incluía a estadios IIB a IVA
- ✓ Actualmente IB2 y IIA2 en este grupo
 - ✓ Eventualmente susceptibles de tratamientos combinados
- ✓ IIB a Iva: estadios no quirúrgicos

Radioterapia externa + quimioterapia + braquiterapia

A 1

Pueden tener otras alternativas de tratamiento

mendoza
FASGO
2017

Estadio IB2-IIA2: de manejo controversial

Quimio-radioterapia + Histerectomía

Radioterapia externa + quimioterapia + braquiterapia

A 1

Histerectomía Extrafascial post radioterapia

B 1

Cirugía Radical

C 2

Linfadenectomía Lumbo aórtica previa

C 2

Indicaciones

3. Quimioterapia Neo adyuvante + cirugía radical

B 2

- ✓ Quimio sensibilidad carcinoma epidermoide
- ✓ Downstaging tumoral
- ✓ Objetivo de evitar la RDT adyuvante
- ✓ Alternativa ante poco acceso a RDT
- ✓ Investigación en proceso

Concepto de Suma de Morbilidades

- ✓ Morbilidades particulares asociadas a cada alternativa
- ✓ Plan de tratamiento seleccionado debe contemplarlas
- ✓ A igual tasa de curación seleccionar la de menor morbilidad
- ✓ Suma de tratamientos, implica suma de morbilidades

FACTORES PRONÓSTICOS Y ADYUVANCIA

Informe Anatomopatológico

- ✓ Estirpe tumoral
- ✓ Grado de diferenciación
- ✓ Tamaño tumoral
- ✓ Evaluación parametrial
- ✓ Evaluación de la resección vaginal
- ✓ Presencia o no de invasión linfovascular
- ✓ Profundidad de invasión miocervical
- ✓ Estado de ganglios linfáticos
- ✓ Estado de los márgenes de resección parametrial y vaginal .

Recomendaciones de Adyuvancia

Quimio-Radioterapia concurrente + braquiterapia:
pacientes de alto riesgo

A 1

- ✓ Ganglios Positivos
- ✓ Parametrios Positivos
- ✓ Margen comprometido

Quimio-Radioterapia concurrente + braquiterapia:
pacientes de riesgo intermedio, 2 de 3 criterios

B 1

- ✓ Invasión mayor a 1/3 del estroma
- ✓ Invasión linfovascular presente
- ✓ Tamaño tumoral mayor a 4 cm.

Carcinoma de cuello uterino. Estadios No quirúrgicos

Quimio-Radioterapia concurrente + braquiterapia:

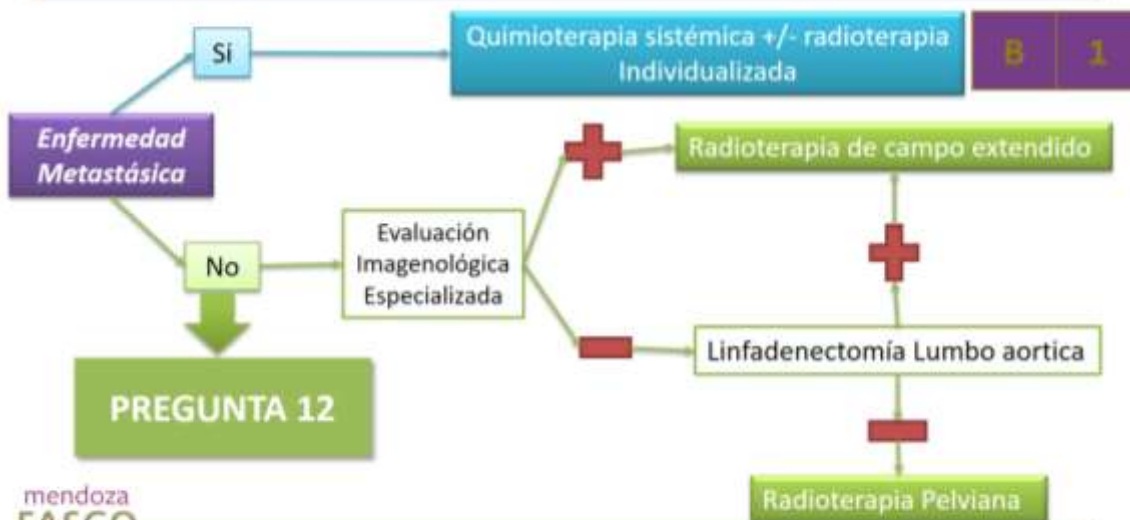
Tratamiento estándar

A 1

- ✓ Hemograma semanal
- ✓ No interrupción entre RDT y Braquiterapia
- ✓ Tratamiento completo no mayor a 8 semanas
- ✓ Dosis total (RDT + Braquiterapia) 85-90 Gy
- ✓ Volumen de tratamiento: según estatus ganglionar
- ✓ Evaluación imagenológica especializada

Sin evidencia de Enfermedad ganglionar o limitada a la pelvis: **quimio-radioterapia + braquiterapia pelviana**

A 1



Cáncer de cuello uterino y Situaciones especiales

Cáncer de Cuello y Embarazo

Retraso del Tratamiento vs. Tratamiento Inmediato

Considerar

- ✓ Estadio de la enfermedad
- ✓ Estado de los ganglios linfáticos
- ✓ Subtipo histológico
- ✓ Etapa del embarazo
- ✓ Decisión materna de continuar o no con el embarazo

*RMN sin Gado*linio: Estudio de elección

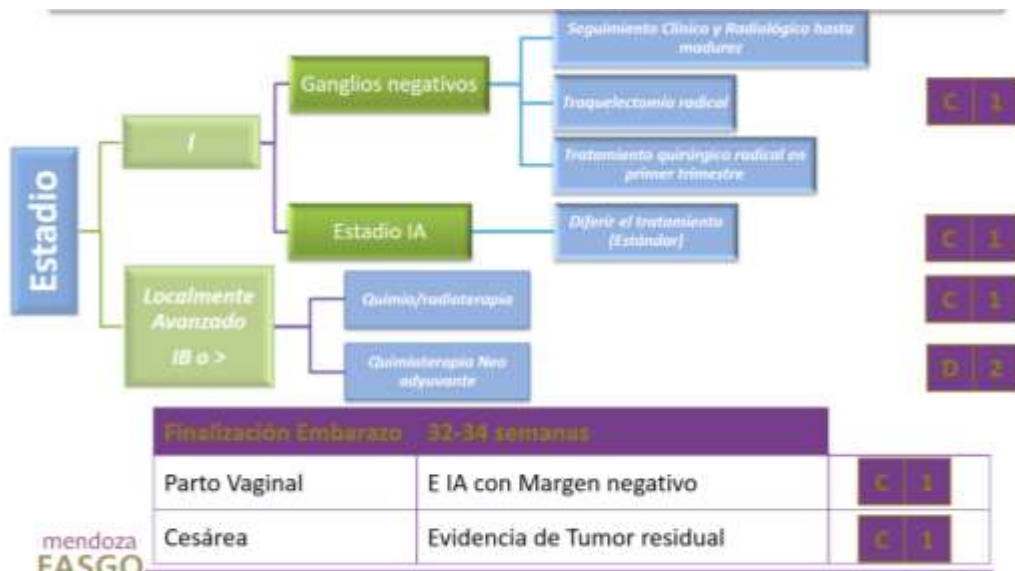
Recomendado

PET/TC: Potencial absorción de FDG

NO Recomendado

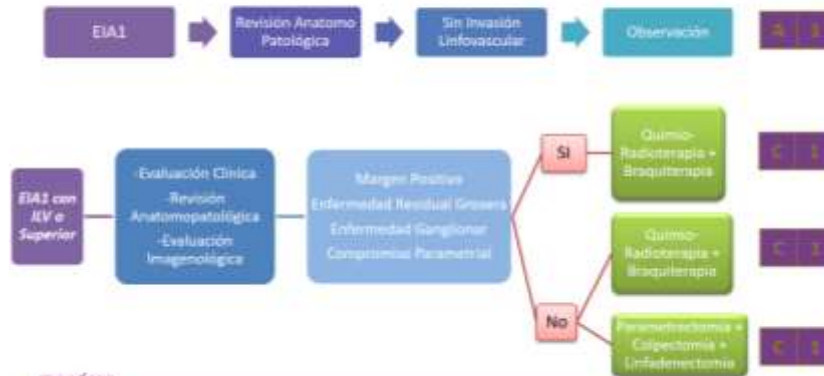
Linfadenectomía Laparoscópica: Estadios iniciales

Preferible



Cáncer de cuello uterino y Situaciones especiales

Hallazgo Incidental



mendoza
FASGO
2017

Seguimiento post tratamiento

Trimestral 2 Años	Examen Físico y pelviano	A 1
Semestral 5 años	Citología y colposcopia anual	C 1
Anual Luego		
Cirugía de Preservación de Fertilidad	PAP-Colposcopia Test Vph 6 y 12 meses	C 1
Estadios Iniciales Sin Factores Pronósticos desfavorables	Control Imagenológico Según clínica o Ex Físico	C 1
Estadios Avanzados o Factores Pronósticos desfavorables	Control Imagenológico a 4-6 meses (TAC, RMN o PET)	B 1

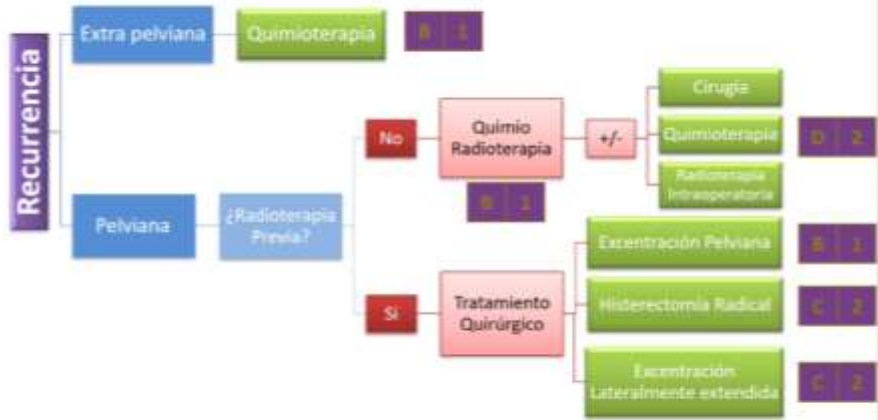
PET/TC

- ✓ Seguimiento de Pacientes Irradiadas para definir enfermedad pelviana **No** concluyente por Clínica
- ✓ Sospecha o diagnóstico incierto de enfermedad Metastásica
- ✓ Confirmar el campo de recurrencia

B 1

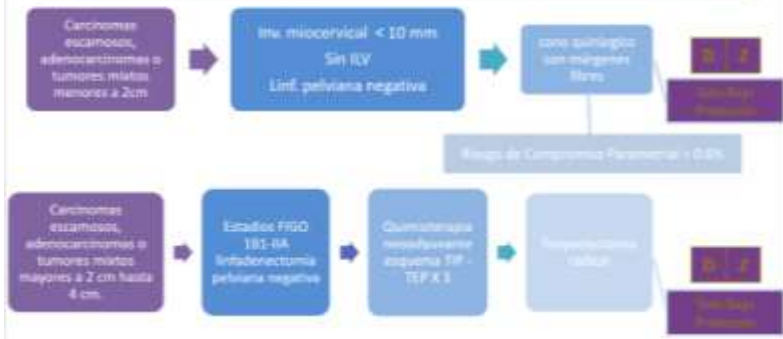
mendoza
FASGO
2017

Recurrencias



Avances en el tratamiento del Cáncer de cuello uterino

Avances en preservación de fertilidad



Avances en Estadíos No Quirúrgicos

Transposición Ovárica Laparoscópica: previo a tratamiento radiante (B | 1)

Criopreservación de ovocitos: previo a tratamiento radiante (A | 1)

Criopreservación de tejido Ovárico: previo a tratamiento radiante (C | 2)



Avances en el tratamiento del Cáncer de cuello uterino

Ganglio Centinela en cáncer de cuello uterino

8 | 1

solo bajo protocolo

- ✓ Validación técnica: > 10 casos
- ✓ Indicar en tumores menores a 2 cm.
- ✓ Combinación de colorantes y tecnecio aumentan las tasas de detección
- ✓ Azul de Isosulfan es preferido, 4 ml con aguja de chiba en hora 3 y 9
- ✓ Verde de indocianina no aprobado por A.N.M.A.T., solo bajo protocolo.
- ✓ **NO** detección en una o ambas hemipelvis: linfadenectomía uni o bilateral.
- ✓ Resecar todo ganglio sospechoso macroscópicamente.
- ✓ Congelación intraoperatoria para definir la continuidad de la cirugía.
- ✓ Ultrastaging de los ganglios (cortes de 1 mm)

Avances en Estadificación Quirúrgica LA

Extensión de campo de irradiación en tumores localmente avanzados

- ✓ No mejora la SG
- ✓ Incrementa morbilidad
- ✓ Elevada tasa de FN de técnicas imagenológicas convencionales
- ✓ PET/TC: Promisorio, sensibilidad del 36 al 86% (cae al 22% si mts < 5 mm)
- ✓ Tasa de FN aumenta si ganglios pelvianos positivos > 1 cm.

Estadificación LA: útil para MTS ganglionares < 5 mm con PET negativo

Falta de evidencia prospectiva, recomendaciones de expertos



Referencias Bibliográficas

Introducción

1. de Sanjosé, S. et al. Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. *Vaccine* 30 Suppl 4, D1–83, vi (2012).
2. Minig, L. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIB. *World J. Clin. Oncol.* 5, 86 (2014).
3. Harper, D. M., Groner, J. A., Griffith, R. S. & Harper, W. H. RE: Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)-Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels and RE: Inequalities in Human Papillomavirus (HPV)-Associated Cancers: Implications for the Success of HPV Vaccination. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 105, 749–750 (2013).
4. Apás Pérez De Nucci, A., Minig, L. & Perrotta, M. Patterns of cervical cancer care in Argentina: Applying ASCO recommendations adjusted by local resources. *Gynecol Oncol Rep* 21, 61–66 (2017).
5. Chuang, L. T. et al. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol* 2, 311–340 (2016).

Pregunta 1

6. Odicino, F., Pecorelli, S., Zigliani, L. & Creasman, W. T. History of the FIGO cancer staging system. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 101, 205–210 (2008).
7. Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 105, 103–104 (2009).
8. Sala, E., Rockall, A. G., Freeman, S. J., Mitchell, D. G. & Reinhold, C. The Added Role of MR Imaging in Treatment Stratification of Patients with Gynecologic Malignancies: What the Radiologist Needs to Know. *Radiology* 266, 717–740 (2013).
9. Freeman, S. J. et al. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics* 32, 1805–1827 (2012).
10. de Boer, P. et al. Role of MRI in detecting involvement of the uterine internal os in uterine cervical cancer: Systematic review of diagnostic test accuracy. *Eur. J. Radiol.* 82, e422–e428 (2013).

Pregunta 2

11. Darragh, T. M. et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 32, 76–115 (2013).

12. Chuang, L. T., Temin, S. & Berek, J. S. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline Summary. *J. Oncol. Pract.* 12, 693–696 (2016).
13. Andikyan, V. et al. Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: Is less enough? *Gynecol. Oncol.* 130, e50 (2013).
14. Koliopoulos, G. et al. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol. Oncol.* 93, 469–473 (2004).
15. Wright, J. D. et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet. Gynecol.* 115, 585–590 (2010).
16. Yoneda, J. Y. et al. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *Int. J. Gynecol. Cancer* 25, 694–698 (2015).
17. Abu-Rustum, N. R. & Sonoda, Y. Fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: indications and applications. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 8, 1435–1438 (2010).
18. Plante, M., Renaud, M.-C., Hoskins, I. A. & Roy, M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 98, 3–10 (2005).
19. Lim, M. C. et al. Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *J. Gynecol. Oncol.* 28, e22 (2017).

Pregunta 3

20. Querleu, D. & Morrow, C. P. Classification of radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.* 115, 314–5; author reply 315–6 (2009).
21. Cibula, D. et al. New classification system of radical hysterectomy: Emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol. Oncol.* 122, 264–268 (2011).
22. Batista, T. P., Bezerra, A. L. R., Martins, M. R. & Carneiro, V. C. G. How important is the number of pelvic lymph node retrieved to locoregional staging of cervix cancer? *Einstein* 11, 451–455 (2013).
23. Pieterse, Q. D. et al. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 33, 216–221 (2007).
24. Lim, S. et al. Effect of number of retrieved lymph nodes on prognosis in FIGO stage IB-IIA cervical cancer patients treated with primary radical surgery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 43, 211–219 (2016).

Pregunta 4

25. Landoni, F. et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int. J. Gynecol. Cancer* 17, 623–628 (2007).

26. Jiao, X.-B., Hu, J. & Zhu, L.-R. The Safety of Ovarian Preservation in Early-Stage Adenocarcinoma Compared With Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int. J. Gynecol. Cancer* 26, 1510–1514 (2016).
27. Fujii, S. Anatomic identification of nerve-sparing radical hysterectomy: a step-by-step procedure. *Gynecol. Oncol.* 111, S33–41 (2008).
28. Fujii, S. et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.* 107, 4–13 (2007).
29. Wright, J. D. et al. Comparative effectiveness of minimally invasive and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 127, 11–17 (2012).
30. Ramirez, P. T., Slomovitz, B. M., Soliman, P. T., Coleman, R. L. & Levenback, C. Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: The M. D. Anderson Cancer Center Experience. *Gynecol. Oncol.* 102, 252–255 (2006).
31. Obermair, A. et al. A phase III randomized clinical trial comparing laparoscopic or robotic radical hysterectomy with abdominal radical hysterectomy in patients with early stage cervical cancer. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 15, 584–588 (2008).
32. Obermair, A. et al. A phase III randomized clinical trial of laparoscopic (TLRH) or robotic radical hysterectomy (RRH) versus abdominal radical hysterectomy (ARH) in patients with early-stage cervical cancer: Preliminary quality-of-life outcomes. *Gynecol. Oncol.* 133, 11–12 (2014).

Pregunta 5

33. Dargent, D., Martin, X., Sacchetoni, A. & Mathevet, P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 88, 1877–1882 (2000).
34. Smith, J. R. et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104, 1196–1200 (1997).
35. Kim, J.-H. et al. Fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy for young women with early stage cervical cancer. *BJOG* 117, 340–347 (2010).
36. Saadi, J. M., Perrotta, M., Giavedoni, M., Salvo, G. & Orti, R. LAPAROSCOPIC RADICAL TRACHELECTOMY: TECHNIQUE, FEASIBILITY AND OUTCOMES. EXPERIENCE HOSPITAL ITALIANO BUENOS AIRES, ARGENTINA: IGCS-0075 Cervical Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 25 Suppl 1, 27 (2015).
37. Diaz, J. P. et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 111, 255–260 (2008).
38. Noël, G. & Mazon, J. J. [Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma]. *Cancer Radiother.* 3, 345–347 (1999).
39. Morris, M. et al. Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* 340, 1137–1143 (1999).

40. Peters, W. A., 3rd 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.* 18, 1606–1613 (2000).

41. Whitney, C. W. et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 17, 1339–1339 (1999).

42. Nag, S. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 201–211 (2000).

Pregunta 6

43. Landoni, F. et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 350, 535–540 (1997).

44. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur. J. Cancer* 39, 2470–2486 (2003).

45. Tierney, J. F., Stewart, L. A. & Parmar, M. K. Can the published data tell us about the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix? *Eur. J. Cancer* 35, 406–409 (1999).

46. Peng, Y.-H., Wang, X.-X., Zhu, J.-S. & Gao, L. Neo-adjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery alone for cervical cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 42, 128–135 (2016).

47. Ryzewska, L., Tierney, J., Vale, C. L. & Symonds, P. R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD007406 (2012).

48. Minig, L. et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery for cervical carcinoma international federation of gynecology and obstetrics stage IB2-IIIB. *Int. J. Gynecol. Cancer* 23, 1647–1654 (2013).

Pregunta 7

49. Marth, C. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 28, iv72–iv83 (2017).

50. Rotman, M. 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.* 65, 169–176 (2006).

51. Sedlis, A. et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 73, 177–183 (1999).

Pregunta 8

52. Marana, H. R. C. et al. Impact of surgical staging in locally advanced cervical cancer and subsequent chemotherapy. *J. Surg. Oncol.* 100, 505–510 (2009).

Pregunta 9

53. Gamelon-Bénichou, C. et al. [Comparison of survival and chronic gastrointestinal toxicities in patients with locally advanced cervical cancer, treated by conventional or intensity-modulated radiation technique]. *Cancer Radiother.* 21, 171–179 (2017).

Pregunta 10

54. Van Calsteren, K. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J. Clin. Oncol.* 28, 683–689 (2010).

55. Fukushima, K., Ogawa, S., Tsukimori, K., Kobayashi, H. & Wake, N. Can we diagnose invasive cervical cancer during pregnancy as precise as in nonpregnant women?: maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with cervical cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer* 19, 1439–1445 (2009).

56. Balleyguier, C. et al. Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. *Clin. Imaging* 37, 70–76 (2013).

57. Skrzypczyk-Ostaszewicz, A. & Rubach, M. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy – a literature review. *Współczesna Onkologia* 3, 193–198 (2016).

58. Morice, P. et al. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 19, 1638–1641 (2009).

59. Fruscio, R. et al. Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients during pregnancy: a series of nine cases and literature review. *Gynecol. Oncol.* 126, 192–197 (2012).

60. Bai, H. et al. Occult invasive cervical cancer after simple hysterectomy: a multi-center retrospective study of 89 cases. *BMC Cancer* 16, 507 (2016).

61. Leath, C. A., 3rd et al. The role of radical parametrectomy in the treatment of occult cervical carcinoma after extrafascial hysterectomy. *Gynecol. Oncol.* 92, 215–219 (2004).

62. Lu, H.-W. et al. Can radical parametrectomy be omitted in occult cervical cancer after extrafascial hysterectomy? *Chin. J. Cancer* 34, 413–419 (2015).

Pregunta 11

63. Elit, L. & Reade, C. J. Recommendations for Follow-up Care for Gynecologic Cancer Survivors. *Obstet. Gynecol.* 126, 1207–1214 (2015).

64. Rajendran, J. G. & Greer, B. E. Expanding role of positron emission tomography in cancer of the uterine cervix. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 4, 463–469 (2006).

65. Sironi, S. et al. Post-therapy surveillance of patients with uterine cancers: value of integrated FDG PET/CT in the detection of recurrence. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34, 472–479 (2007).

66. Gaffney, D. & Werner, T. L. Curative treatment for recurrent and metastatic cervical cancer. *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 7, 521–523 (2012).
67. Mabuchi, S., Kawano, M., Takahashi, R. & Kuroda, H. Management of Metastatic and Recurrent Cervical Cancer. in *Handbook of Gynecology* 853–863 (2017).
68. In women with metastatic and recurrent cervical cancer, how do different types and combinations of chemotherapy affect outcomes? in *Cochrane Clinical Answers* (2016).
69. Kim, T. H. et al. Prognostic Importance of the Site of Recurrence in Patients With Metastatic Recurrent Cervical Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 98, 1124–1131 (2017).

Pregunta 12

70. Bouchard-Fortier, G., Reade, C. J. & Covens, A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? *Gynecol. Oncol.* 132, 624–627 (2014).
71. Ramirez, P. T. et al. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol. Oncol.* 132, 254–259 (2014).
72. Marchiole, P. et al. Neoadjuvant chemotherapy and vaginal radical trachelectomy for fertility-sparing treatment in women affected by cervical cancer (FIGO stage IB-IIA1). *Gynecol. Oncol.* 122, 484–490 (2011).
73. Kim, H. S. et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 39, 115–124 (2013).
74. Barahmeh, S. et al. Ovarian transposition before pelvic irradiation: indications and functional outcome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 39, 1533–1537 (2013).
75. ACOG: Committee Opinion No. 584: oocyte cryopreservation. *Obstet. Gynecol.* 123, 221–222 (2014).
76. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 101, 1237–1243 (2014).
77. Lécuru, F. et al. Bilateral Negative Sentinel Nodes Accurately Predict Absence of Lymph Node Metastasis in Early Cervical Cancer: Results of the SENTICOL Study. *J. Clin. Oncol.* 29, 1686–1691 (2011).
78. Altgassen, C. et al. Multicenter Validation Study of the Sentinel Lymph Node Concept in Cervical Cancer: AGO Study Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 2943–2951 (2008).
79. Gouy, S. et al. Prospective Multicenter Study Evaluating the Survival of Patients With Locally Advanced Cervical Cancer Undergoing Laparoscopic Para-Aortic Lymphadenectomy Before Chemoradiotherapy in the Era of Positron Emission Tomography Imaging. *J. Clin. Oncol.* 31, 3026–3033 (2013).

80. Leblanc, E. et al. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 18, 2302–2309 (2011).
81. Bansal, V., Damania, K. & Sharma, A. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in evaluation of pelvic and para-aortic nodal involvement in early stage and operable cervical cancer: Comparison with surgicopathological findings. *Indian J. Nucl. Med.* 26, 177 (2011).
82. Frumovitz, M. et al. Lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer study (LiLACS): Phase III clinical trial comparing surgical with radiologic staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 21, 3–8 (2014).
83. Brockbank, E., Kokka, F., Bryant, A., Pomel, C. & Reynolds, K. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2011).