



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE PARTERAS**

Cáncer de cuello uterino en el embarazo

Trabajo Final de Grado presentado para obtener el título de **Obstetra Partera/o**

AUTORA: Br. Marlene Ferreyra

TUTORA: Prof. Obst. Part. Eliana Martínez

Montevideo, Octubre 2021

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a la Escuela de Parteras que me abrió nuevamente sus puertas, a la dirección y a las docentes que me han ayudado e impulsado a seguir adelante, abriendo caminos y brindando todo su apoyo, su calidez y sobre todo su valor humano, que me estimularon en los momentos más difíciles a continuar y a poder alcanzar mi sueño. No tengo palabras para describir lo importante y significativo que ha sido para mí llegar a este momento.

Agradezco a mi familia, mi esposo y mi hijo, incondicionales, que han estado a mi lado, alentándome a continuar y volver a lo que tanto he soñado. A mi madre y mi padre que han sido siempre mis pilares y mi sostén: no me alcanzará la vida para retribuirles todo lo que han hecho por mí.

Gracias a mi tutora por acompañarme y guiarme en este trabajo, el reconocimiento por cada aporte y por su tiempo dedicado.

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
OBJETIVO GENERAL.....	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
CAPÍTULO I: CÁNCER DE CUELLO UTERINO	13
BREVE RESEÑA HISTÓRICA	14
TÉCNICA DE COLPOCITOLOGÍA ONCOLÓGICA (PAP).	15
SISTEMA DE BETHESDA.....	16
DEFINICIÓN DE CÁNCER.....	19
ETIOPATOGENIA.....	19
GENERALIDADES DEL VPH.....	21
Genotipos y tropismo tisular.	22
EPIDEMIOLOGÍA	24
FACTORES DE RIESGO	26
MANIFESTACIÓN CLÍNICA.....	28
PROGRESIÓN DE LAS LESIONES	30
DETECCION Y PREVENCIÓN	32
VACUNAS DEL VPH	35
EPIDEMIOLOGÍA DEL VPH EN URUGUAY	38
HISTOPATOLOGÍA	39
DIAGNÓSTICO.....	40
COLPOSCOPIA.....	44
BIOPSIA CERVICAL.....	45
LEGRADO ENDOCERVICAL.....	47
ESTADIFICACIÓN FIGO: ESTUDIOS A SOLICITAR	48
SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS PARACLÍNICOS.	50
EVOLUCIÓN DE LA PATOLOGÍA	52
TRATAMIENTO	53
Biopsia de cono.....	54
Histerectomía simple.....	54

Histerectomía radical.	54
Radioterapia	55
Quimioterapia.	56
TIPOS DE TRATAMIENTO SEGÚN ESTADÍOS.....	57
Eficacia de tratamientos según estadios	58
CAPÍTULO II: CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y EMBARAZO	60
DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	61
HISTORIA NATURAL	62
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL EMBARAZO	63
PRESENTACIÓN CLÍNICA EN LA EMBARAZADA	64
EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.....	66
Mujeres con hallazgos clínicos - ginecológicos patológicos.	66
Mujeres con citología oncológica patológica.	66
COLPOSCOPIA EN EL EMBARAZO.....	68
Evaluación de la zona de transformación.....	68
INDICACIONES Y REALIZACIÓN DE LA CONIZACIÓN EN EL EMBARAZO.	69
ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS.....	71
LINFADENECTOMÍA.....	72
FACTORES PRONÓSTICOS A CONSIDERAR.....	73
TRATAMIENTO EN LA PACIENTE EMBARAZADA.	74
ESTADIO 0- ESTADIO IA.....	74
Manejo de la enfermedad invasiva.	74
INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO	76
Si la paciente desea interrumpir el embarazo: con paridad insatisfecha.	76
Si la paciente desea interrumpir el embarazo: con paridad satisfecha.	77
Si la paciente desea continuar el embarazo:.....	77
Si la paciente desea continuar el embarazo: menor a 25 semanas de EG.....	77
Si la paciente desea continuar el embarazo: mayor a 25 semanas de EG.	79
SEGUIMIENTO Y CONTROL DURANTE EL EMBARAZO.....	80
EMBARAZADAS CON ENFERMEDAD METASTÁSICA	80
QUIMIOTERAPIA EN EL EMBARAZO	81
CONTROL POSTERIOR AL TRATAMIENTO DEFINITIVO.....	84
CONCLUSIONES.....	85
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89

RESUMEN

El Cáncer de Cuello uterino (CCU) es el segundo cáncer más común entre mujeres a nivel mundial por lo que constituye un problema social al afectar la salud individual y colectiva. Esta patología refleja las desigualdades económicas entre los países y deja en evidencia las diferencias de acceso a los servicios de salud de los sectores de la sociedad más pobres y vulnerables. Si sumamos a esto, que el 3% se desarrolla en el contexto de un embarazo, estamos frente a una situación que complejiza el enfoque de la enfermedad y la toma de decisiones.

Se ha establecido que el factor causante de esta patología es la infección por el virus del papiloma humano (VPH), que ha permitido conocer la historia natural de esta enfermedad y desarrollar estrategias de tamizaje poblacional.

Es necesario resaltar que puede ser controlado si es detectado oportunamente. Se ha demostrado que las posibilidades de cura son directamente proporcionales a la precocidad del diagnóstico y el inicio del tratamiento. Los programas de detección y control del CCU son fundamentales en las acciones de prevención que incluyen tres niveles: prevención primaria, prevención secundaria y prevención terciaria.

El CCU en etapa temprana usualmente es asintomático. La mayoría de las mujeres buscan atención cuando reconocen o sospechan que están embarazadas por lo que la visita prenatal inicial brinda una oportunidad ideal para realizar el screening. El profesional actuante debe realizar un examen físico completo y estar atento a los mínimos detalles, para un diagnóstico certero, dado que algunos de los síntomas de la patología son

similares a los de un embarazo normal. Se debe realizar una derivación oportuna para su tratamiento, teniendo en cuenta: el estadio de la enfermedad, la edad gestacional y el deseo de la mujer de continuar con el embarazo.

La aparición de una neoplasia maligna durante la gestación supone una situación compleja y ambivalente, que requiere no solamente de formación científica para su abordaje, sino que manifiesta un componente psicológico de igual importancia. Dado el perfil de la profesional Obstetra Partera y a las características de su formación, es importante su participación en el desarrollo del embarazo, brindado apoyo emocional y acompañamiento en todo el proceso del embarazo parto y puerperio.

Palabras claves: cáncer de cuello uterino, embarazo, prevención.

ABSTRACT

Cervical Cancer is the second most common cancer among women worldwide, which is why it constitutes a social problem as it affects individual and collective health. This pathology reflects economic inequalities between countries and reveals the differences in access to health services for the poorest and most vulnerable sectors of society. If we add to this, that 3% develop in the context of a pregnancy, we are facing a situation that complicates the approach to the disease and decision-making.

It has been established that the causative factor of this pathology is infection by the human papilloma virus (HPV), which has made it possible to know the natural history of this disease and develop screening strategies for the population.

It is necessary to highlight that it can be controlled if it is detected in a timely manner. It has been shown that the chances of a cure are directly proportional to the early diagnosis and the start of treatment. CCU detection and control programs are essential in prevention actions that include three levels: primary prevention, secondary prevention and tertiary prevention.

Early stage CCU is usually asymptomatic. Most women seek care when they recognize or suspect that they are pregnant, so the initial prenatal visit provides an ideal opportunity for screening. The acting professional must carry out a complete physical examination and be attentive to the smallest details, for an accurate diagnosis, since some of the symptoms of the pathology are similar to those of a normal pregnancy. A timely referral should be made for its treatment, taking into account: the stage of the

disease, gestational age and the woman's desire to continue with the pregnancy.

The appearance of a malignant neoplasm during pregnancy is a complex and ambivalent situation, which requires not only scientific training for its approach, but also manifests a psychological component of equal importance. Given the profile of the professional Obstetrician Midwife and the characteristics of her training, her participation in the development of the pregnancy is important, providing emotional support and accompaniment throughout the process of pregnancy, delivery and puerperium.

Keywords: cervical cancer, pregnancy, prevention.

INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se expondrán generalidades del CCU para la población en general, abordando las particularidades que se presentan en la mujer embarazada. Es así como se define cáncer en el embarazo, como aquel que se presenta durante el embarazo propiamente dicho y el primer año después del parto. Dentro de este marco se genera una situación dramática que afecta tanto al binomio madre-hijo, como al entorno familiar y a los profesionales actuantes, destacando allí el trascendental rol de la Obstetra Partera como integrante del equipo de salud, siendo quien acompaña a la mujer en el transcurso de las diferentes etapas, desde el inicio de su vida reproductiva, siguiendo el embarazo, parto y puerperio.

Con respecto a la indagación de antecedentes realizada, se destaca una búsqueda a través de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC), de las publicaciones nacionales sobre cáncer y embarazo. De esta búsqueda inicial surge, que solo se registran un total de 16 artículos sobre embarazo y cáncer publicados en los últimos 30 años, de los cuales la mayoría de ellos se refieren a reportes de casos y solo uno de ellos está referido al CCU en el embarazo, Terzieff, V. (2017). "Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix durante el embarazo". Montevideo. *Rev.Oncol.Med.*, vol.9, núm.1, pp.3-8. Montevideo.

De lo anteriormente expuesto se destaca entonces que las recomendaciones en la terapéutica no son obtenidas de ensayos clínicos, y en cada caso las mismas deben individualizarse y basarse en la etapa del cáncer, el deseo de la mujer de continuar con el embarazo y los riesgos de modificar o retrasar la terapia durante el embarazo. Esto requiere una

revisión total de la bibliografía y de las sugerencias cada vez que nos enfrentamos a un caso de éstos.

Es por este motivo que este tema se eligió en primera instancia: como un aporte a la elaboración de material educativo actualizado y por otra parte para fortalecer las cualidades que son necesarias para enfrentar la complejidad de la problemática, siendo fundamental el apoyo a la mujer en todas las decisiones que deberá afrontar, relacionadas a su embarazo e inclusive con su vida.

En términos globales cuando hablamos de cáncer en el embarazo puede considerarse una situación poco frecuente. De todas maneras, el mismo constituye un gran problema de salud, dado que afecta a población joven en una etapa vital de gran relevancia, en la que puede verse afectado el curso natural de la enfermedad, así como afectar la concepción.

En la literatura internacional se describe que hasta un 3% de los CCU se dan en el contexto de un embarazo (aproximadamente el 50% son de diagnóstico prenatal y 50% de diagnóstico a los 12 meses del parto). La incidencia estimada es de 0,8 a 1,5 casos por cada 10.000 nacimientos.

(64)

A partir de estas afirmaciones y al establecerse el VPH como el agente causal vinculado a esta patología, en este trabajo se describirán los hechos históricos que antecedieron a su hallazgo, sus generalidades, la identificación de estrategias de cribado para su detección temprana, el sistema de estadificación y los tipos de tratamiento según estadíos. A partir de esto, se plantea el desarrollo de la patología en la paciente embarazada, culminando con una detallada exposición del tratamiento, teniendo en cuenta la edad gestacional, los deseos de la mujer de

mantener o no el embarazo y los anhelos de paridad (fertilidad) de la paciente: ya sea paridad satisfecha o insatisfecha.

OBJETIVO GENERAL

Contribuir a la producción de conocimiento y de material educativo, en el manejo interdisciplinario de la mujer con diagnóstico de cáncer de cuello uterino durante el embarazo o postparto.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar si existe evidencia que fundamente una relación entre el embarazo y el cáncer de cuello uterino.
- Indagar si el curso y el pronóstico de la enfermedad varía en la mujer embarazada.
- Describir los posibles tratamientos, en relación a la edad gestacional y al estadio de la enfermedad.

CAPÍTULO I: CÁNCER DE CUELLO UTERINO

BREVE RESEÑA HISTÓRICA

A continuación, se hará mención a los hechos más relevantes que marcaron su huella en la historia referente al estudio del cáncer.

En la antigüedad el primer antecedente de cáncer proviene de Hipócrates, quien utilizó por primera vez el término: “carcinoma”; (480-375 a.C); siendo el primer registro en el año 1872 debido al descubrimiento realizado por E. Smith. El mismo obtuvo un papiro con una antigüedad de 3000 años, que evidenciaba datos que apuntaban al diagnóstico de carcinoma. Posteriormente, pasando a los siglos XV y XVI merece especial atención los estudios realizados por A. Pare (1510-1590), quien al verse sin el tratamiento usual para las heridas de guerras como lo era la cauterización con aceite hirviendo, aplicó a varios heridos una cataplasma de hierbas medicinales y clara de huevo. En la mañana, observó que los heridos habían mejorado, obteniéndose incluso mejores resultados si lo comparaba con los pacientes que habían sido tratados con el otro método. El método utilizado por A. Pare contribuyó a la aplicación de ensayos posteriores conocidos con el nombre de “método histórico – comparativo”, en donde se compara y analiza retrospectivamente un tratamiento anterior con uno nuevo.

En el año 1625, F. Cortesius realiza la primera descripción autopsica del cáncer de colon y R. Wiseman establece indicaciones de curabilidad según el grado de localización de los tumores. Mediante estudios necrópsicos realizados por Le Dran (1685-1770) se reafirma que el cáncer era una patología local curable, que se extendía a través de los linfáticos y tendía a recidivar. Surgen a continuación los cirujanos oncológicos, gracias al progreso realizado por la anestesia y la antisepsia, y se realiza la primera histerectomía radical por cáncer de útero. Señalando el punto de inicio de

la radioterapia oncológica, en 1889 los esposos P. Curie (1859-1906) y M. Curie (1867-1934) descubrieron el polonio y el radio.

Finalmente, el Siglo XX se divide en cuatro importantes períodos.

El primer período: abarca desde 1900 a 1944. En 1913 A. Salomon realiza los primeros estudios radiológicos de la mama, correlacionando anatomo-radiológicamente 3000 piezas de mastectomía, dando origen a la mamografía. Luego en 1923, se realiza el descubrimiento oncológico más trascendental: el diagnóstico precoz. El Dr. George Papanicolau (1883-1962) simplifica el diagnóstico de cáncer de cuello de útero mediante el estudio microscópico de secreciones vaginales, (28) introduciendo por primera vez la prueba de Papanicolaou (PAP) o frotis en 1940. A partir de su implementación en un país dado, se demostró cierta reducción en la incidencia de cáncer de cuello uterino, así como en la mortalidad. Las reducciones de mortalidad con estos exámenes fueron proporcionales a la intensidad de la detección. (23)

TÉCNICA DE COLPOCITOLOGÍA ONCOLÓGICA (PAP).

El estudio de las células que descaman del epitelio cervical uterino es un método que permite la detección de lesiones precursoras, cáncer de cuello uterino en etapas tempranas, así como otras alteraciones del tracto genital femenino. Esta prueba de tamizaje consiste en el raspado del exocérvis y endocérvis; el cual es depositado en un portaobjeto formando una monocapa, para posteriormente ser fijado y teñido para su lectura.

Este procedimiento requiere una serie de condiciones y pasos a seguir para perfeccionar el método; los técnicos que toman la muestra deben ser médicos, obstetras parteras y técnicos sanitarios debidamente capacitados. Las condiciones para la atención adecuada son de vital importancia para no perder la oportunidad de, al tomar contacto con la mujer realizar consejería, así como también explicar los objetivos y beneficios del procedimiento. Es importante mantener una adecuada privacidad y familiaridad en el servicio, así como certificar previo a la toma de contar con todos los insumos necesarios. (15)

Tradicionalmente las categorías citológicas para clasificar los resultados eran displasia leve, moderada y severa; carcinoma in situ-leve se corresponde con la histología de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) en la biopsia; moderada generalmente con CIN 2; y severa indica CIN 3 o carcinoma in situ.

SISTEMA DE BETHESDA

Posteriormente, en 1988 se desarrolló el sistema de Bethesda, el que proporcionó una evaluación de la adecuación de la muestra cervical y una manera de clasificar los hallazgos del frotis de Papanicolau. Se lo considera como un sistema muy eficaz y comunica uniformemente los resultados de la citología del laboratorio al médico de la paciente. Este sistema sufrió modificaciones en el año 1991 y luego en el año 2001.

Categoriza anomalías tanto para la citología escamosa como la glandular:

Lesiones escamosas:

- Lesiones celulares atípicas, que abarcan ASC-US (células escamosas atípicas de significado incierto) que corresponde a células con anormalidades más marcadas que los cambios reactivos, pero sin clara lesión intraepitelial escamosa; y ASC-H (células escamosas atípicas) en donde no se puede excluir lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL).
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) cuya correlación histológica es el CIN1. Incluye cambios consistentes con infección por VPH los cuales suelen ser transitorios en su mayoría.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) cuya correlación histológica es el CIN2-3 y el carcinoma in situ. Son lesiones que se asocian a infección por VPH de alto riesgo y requieren un tratamiento a tiempo, debido al mayor riesgo de progresión al carcinoma invasor.

Lesiones glandulares:

- Células glandulares atípicas (ACG) endocervicales, endometriales o no especificadas. Corresponde a lesiones con características sugestivas, pero no concluyentes de adenocarcinoma.
- Adenocarcinoma endocervical in situ.
- Adenocarcinoma invasivo (23)

Siguiendo el transcurso en la línea del tiempo, encontramos el **segundo y tercer período** que comprenden desde 1944 hasta la definición de oncología médica como especialidad, donde se describe como hecho trascendental el nacimiento de la quimioterapia, como consecuencia de un barco, que con cien toneladas de gas mostaza, se mantuvo sin desembarcar por una infección en la tripulación y una vez en tierra, se observó que los tripulantes presentaban leucopenia y plaquetopenia.

A posterior un derivado de este gas, la mostaza nitrogenada, fue aplicado en humanos por L. Goldman, obteniéndose resultados eficaces en la enfermedad de Hodgkin, impulsando así la investigación y hallazgo de medicamentos contra el cáncer, dando paso al cuarto y último periodo fundamental por el incremento en las tasas de curación, destacando el dedicado trabajo y tratamiento a cargo de equipos multidisciplinarios.

Finalizando esta línea cronológica, notamos a través de los registros, que el Siglo XXI está abocado al desarrollo del conocimiento de la biología del cáncer, enfatizando en los pilares de prevención, diagnóstico precoz y tratamientos ilusorios curativos. Resulta complicado elegir los avances más destacados en la erradicación del cáncer, si bien son de preferencia aquellos que se basan en la evidencia, cabe mencionar y es de suma importancia para el equipo multidisciplinario, destacar la importancia de no descuidar lo referente a la calidad de vida del paciente, siendo este último un factor desatendido, si lo comparamos al énfasis de los pilares antes mencionados. (28)

DEFINICIÓN DE CÁNCER

El cáncer, es el crecimiento maligno, autónomo y descontrolado de células y tejidos. Es esencialmente una enfermedad genética y la acumulación de alteraciones moleculares en el genoma de las células somáticas conlleva a la progresión de esta enfermedad. Gracias a la disponibilidad de la secuencia del genoma humano y el avance en la tecnología de secuenciación del DNA, ha mejorado notablemente el conocimiento de esta patología, transformando el campo de la oncología en múltiples niveles. (23)

Con respecto al cáncer de cuello uterino, el virus del papiloma humano (VPH) es fundamental para el desarrollo de neoplasias de cuello uterino y puede detectarse en el 99,7 % de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial. (92)

ETIOPATOGENIA

Se ha determinado que el factor etiológico vinculado con este tumor, es la infección por el virus del papiloma humano (VPH), que ha permitido conocer la historia natural de esta patología y desarrollar estrategias de tamizaje. Es un tumor prevenible y casi todas las muertes por CCU pueden ser evitadas, si se realizan las intervenciones multidisciplinarias adecuadas, que incluyan programas que profundicen en los pilares de prevención, tamizaje, diagnóstico precoz y tratamiento.

La idea de que el CCU pudiera estar relacionado con el comportamiento sexual, fue presentada por Dominico Rigoni-Stern a mediados del Siglo

XIX, quien atentamente describió que las monjas rara vez contraían CCU, a diferencia de las prostitutas quienes lo padecían con mayor frecuencia en relación con la población en general, sugiriendo entonces el comportamiento sexual como un factor de riesgo. (23)

Posteriormente, a comienzos de la década de los '50, el investigador Barret observó que las esposas de los militares que volvían de las misiones en el exterior, presentaban verrugas genitales en un periodo de 4 a 6 semanas, mientras que otros investigadores detallaron cómo las parejas de personas con verrugas genitales, también desarrollaban las mismas en un periodo de aproximadamente 2 a 3 meses. Este fue el precedente para establecer, que el agente patógeno involucrado en esta neoplasia es el VPH. (42)

Luego en la década de los 80, las observaciones sugirieron la posibilidad de un papel cancerígeno menor para los virus del herpes simple en el CCU, dicha suposición fue abandonada tras los estudios dirigidos por Harald Zur Hausen. Los abordajes de hibridación de baja astringencia dieron como resultado la presencia de dos clases de virus anteriormente desconocidos: VPH 16 y VPH 18, en varias líneas celulares del CCU. En el año 2008 Zur Hausen fue galardonado con el Premio Nobel por su trabajo que establece el vínculo entre, los VPH y el cáncer. (23)

Cabe mencionar, además, que los factores de riesgo y coadyuvantes que actúan en el intervalo que existe entre la infección y el desarrollo del carcinoma, agravan la inflamación a nivel del cérvix, lo que favorece el perfil de mutación, por lo que en este capítulo se dará énfasis en el detalle de dichos factores de riesgo, siendo elementos predisponentes pero prevenibles para el desarrollo de dicha patología.

GENERALIDADES DEL VPH

Los papilomavirus, son virus de ADN bicatenario que constituyen el género Papillomavirus de la familia Papillomaviridae. Estos virus son muy específicos de especies, infectan solo a los seres humanos. Hay más de 200 tipos de VPH, que según su tropismo tisular se pueden subdividir en categorías cutáneas o mucosas.

Los VPH son virus de cápside pequeños, sin envoltura, con un genoma circular de ocho kilobases, que codifica ocho genes, incluidas dos proteínas estructurales encapsulantes, L1 y L2.

El ciclo de replicación del virus, está vinculado a la diferenciación epitelial, es decir, la maduración del queratinocito. La infección inicial de las células madre basales, se produce como resultado de roturas microscópicas en el epitelio. Los viriones infectantes del VPH se unen a las células madre basales, a través de proteoglicanos de heparán sulfato específicos de tejido. (24) (45)

La mayoría de las infecciones por VPH, incluidas aquellas con genotipos carcinogénicos, suelen resolverse en 12 meses. (76) Las anomalías citológicas de bajo grado pueden detectarse clínicamente en el cribado, pero suelen ser transitorias. Sin embargo, las que persisten más de 12 meses, aumentan la probabilidad de lesiones precancerosas o cancerosas, aunque no todas las infecciones persistentes progresan. La edad promedio de las lesiones cervicales precancerosas detectadas citológicamente, ocurre aproximadamente 10 años después de la edad promedio de inicio sexual.

El VPH asimismo puede entrar en un estado latente, es así como existe evidencia de reactivación viral cervical en algunas poblaciones, incluidas las mujeres con VIH y las mujeres mayores de edad. (77) (87)

Genotipos y tropismo tisular.

Los diferentes tipos de VPH tienden a infectar diferentes sitios del cuerpo, por lo tanto, se asocian con diferentes enfermedades como se describe en la tabla adjunta:

Enfermedad	HPV asociado
Verrugas plantares y comunes	1,2,4
Verruga plana	3,10
Verruga de carnicero	7,2
Enfermedad de Bowen genital	16
Enfermedad de Bowen extragenital	2, 3, 4, 16
Epidermodisplasia verruciforme	2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17
Condylomata acuminata	6,11
Lesiones escamosas intraepiteliales *	
Bajo grado	16, 31, 6, 11
Alto grado	16, 31, 52, 18
Cáncer de orofaringe	16
Cáncer anal	16
Papilomatosis respiratoria	6,11

*Estos incluyen lesiones intraepiteliales escamosas y cánceres de cuello uterino, vagina, vulva, ano y pene. Otros tipos de alto riesgo asociados con lesiones intraepiteliales escamosas incluyen 33, 45 y 58.

- Hariri, S.; Unger, E.R.; Powell, S.E.; Bauer, H.M.; Bennett, N.M.; Bloch, K.C.; ... Markowitz, L.E. (2012). "Human papillomavirus genotypes in high-grade cervical lesions in the United States". *J Infect Dis.* Atlanta. Vol.206, núm.12, pp. 1878-1886. Oxford. ISSN: 1537-6613.
- Insinga, R.P.; Liaw, K.L.; Johnson, L.G. & Madeleine, M.M. (2008). "A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States". North Wales. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Vol.17, núm.7, pp. 1611-1622. Philadelphia. ISSN: 1538-7755.

Existen diferentes tipos de VPH con propensión por la piel queratinizada anogenital y la infección de las membranas mucosas. Entre los sitios comunes de infección, están incluidos: el pene, escroto, perineo, canal anal, región perianal, introito vaginal, vulva y cuello uterino. Se encuentran más de 40 genotipos de VPH en las mucosas que pueden infectar el tracto genital. A continuación, se describen las manifestaciones de la enfermedad anogenital que se diferencian según el tipo de VPH:

- Verrugas genitales (condiloma acuminado): son verrugas anogenitales benignas, causadas mayormente por los tipos 6 y 11 del VPH
- Lesiones escamosas intraepiteliales y/o carcinoma de vagina, vulva, cuello uterino, ano o pene: alrededor de 15 tipos de VPH están asociados con el cáncer y se conocen como de alto riesgo o cancerígenos. El más común y el de mayor riesgo de progresión al cáncer, es el VPH 16.

La presencia de una zona de transformación cervical, no es necesaria para que el VPH oncogénico infecte el tracto genital femenino. Puede infectar no solo el canal anal en la zona de transformación anal, sino también sitios más distantes, incluida la piel queratinizada del borde anal y la región perianal.

- Otras superficies mucosas: el VPH tipo 16 también puede infectar la mucosa oral y se ha asociado con el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. Del mismo modo se produce una infección de la mucosa respiratoria con los tipos 6 y 11 del VPH, en particular, pero no únicamente, en niños pequeños y lactantes.

Entre los más de 40 tipos de VPH de la mucosa genital identificados, se conoce que aproximadamente 15 son oncogénicos. A nivel mundial los subtipos de VPH 16 y 18 se encuentran en más del 70 % de todos los cánceres de cuello uterino. El VPH 16 representa aproximadamente el 50% de los casos y el VPH 18 el 20%. (22)(80)

EPIDEMIOLOGÍA

El CCU es el tercer cáncer ginecológico más común y la causa de muerte entre los cánceres ginecológicos en los Estados Unidos, (83) mientras que, a nivel mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS/OPS), es el segundo tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, siendo el primero el cáncer de mama.

Existen notorias diferencias en incidencia y mortalidad entre los países desarrollados y subdesarrollados, lo que refleja desigualdades socioeconómicas, culturales y en el acceso a los servicios de salud, así como diferencias en el manejo de políticas de salud, con respecto a la aplicación de programas de tamizaje para prevención y en la cobertura de la vacunación contra el VPH. (68)

Por ejemplo, en países como Australia que han alcanzado tasas de vacunación mayor al 70 %, ya ha habido una reducción del 38 % en la displasia de alto grado. (16)

Aludiendo a Uruguay, el cáncer es un problema de notoria relevancia en el espectro epidemiológico, dado que anualmente se registran más de 16000 casos nuevos (unos 13000 excluyendo al cáncer de piel no melanoma) y fallecen unos 8000 uruguayos por esta causa. Su perfil, es relativamente similar a aquel observado en los países desarrollados con algunos rasgos propios de los países menos desarrollados (cifras aun relativamente elevadas en cáncer de cuello de útero, estómago y esófago). (92) El CCU ocupa el tercer lugar en incidencia y el quinto lugar en mortalidad, habiendo descendido la misma desde 1998, a razón de 1.2% anual en promedio, y tal como se ha mencionado presenta igualmente en

el CCU, un patrón epidemiológico mixto, porque refleja una incidencia como país subdesarrollado y una mortalidad como país desarrollado. La incidencia aumenta desde la adolescencia, alcanzando un pico máximo entre los 20 y los 30 años para el carcinoma in situ, y de los 45 a 55 años para el carcinoma invasor. La incidencia más alta de CCU se da entre los 40 a 49 años, con un valor de 13.60 casos por 100.000 habitantes y una mortalidad de 70 casos en el periodo del 2009 al 2013. (11)

FACTORES DE RIESGO

Se ha detallado que, en casi todos los casos, el CCU se debe a una infección por el virus del papiloma humano (VPH), siendo este el factor de riesgo enfáticamente conocido. El VPH es un virus ADN transmitido por vía sexual y que estimula lesiones proliferativas en el epitelio cutáneo y mucoso.

Existen varios factores de riesgo que se asocian a la infección por VPH como se describen a continuación: (43)

- **Inicio temprano de la actividad sexual:** en comparación con la edad de la primera relación sexual, de 21 años o más, el riesgo es aproximadamente 1,5 veces mayor entre los 18 y 20 años y el doble entre los menores de 18 años.
- **Varias parejas sexuales:** en comparación con una pareja, el riesgo es aproximadamente el doble con dos parejas y el triple con seis o más parejas.
- **Una pareja sexual de alto riesgo** (por ejemplo, una pareja con múltiples parejas sexuales o una infección conocida por VPH).
- **Historial de infecciones de transmisión sexual** (p. Ej., Chlamydia trachomatis, herpes genital).
- **Edad temprana al primer nacimiento** (menos de 20 años) y paridad creciente (tres o más nacimientos a término), estos probablemente se deben a la exposición al VPH a través de las relaciones sexuales.
- **Antecedentes de neoplasia o cáncer intraepitelial escamoso vaginal o vulvar** (la infección por VPH también es la etiología de la mayoría de los casos de estas afecciones).
- **Inmunosupresión** (por ejemplo, infección por virus de la inmunodeficiencia humana) (VIH). Las mujeres inmunodeprimidas tienen un mayor riesgo de infección por VPH y este es más probable que persista.

Las mujeres que son positivas al VIH, tienen hasta 10 veces más posibilidades que las mujeres VIH negativas de ser infectadas con el VPH, dado que el riesgo aumenta con la disminución de linfocitos T-CD4.

Otros factores de riesgo no relacionados a la infección por VPH son los siguientes:

- **Nivel socioeconómico bajo:** la incidencia y la mortalidad por CCU, son más altas en las mujeres que viven en comunidades con niveles de pobreza más altos, en comparación con niveles de pobreza más bajos, posiblemente debido al acceso limitado a la atención médica y los programas de detección.

- **Raza no blanca:** las estimaciones de CCU son más altas para ciertos grupos raciales: las mujeres negras no hispanas tienen las tasas de incidencia y mortalidad más altas.

- **Uso de anticonceptivos orales:** un análisis de datos de 24 estudios epidemiológicos encontró que, entre las usuarias actuales de anticonceptivos orales, el riesgo de CCU invasivo aumentaba con el incremento del uso (mayor o igual a 5 años de uso versus nunca uso). El riesgo disminuyó después de que cesó el uso, y en 10 años o más había vuelto al de nunca usarlos (6)

Una revisión sistemática que incluyó 12 estudios de mujeres con CCU encontró que, en aquellas que se sabía eran positivas al VPH, el uso prolongado de anticonceptivos orales se asoció con un aumento en la tasa de CCU. (31)

- **Tabaquismo:** fumar se asocia con un mayor riesgo de carcinoma de células escamosas del cuello uterino, pero no de adenocarcinoma. En un estudio, fumar aumentó el riesgo de carcinoma escamoso en aproximadamente un 50%, pero no aumentó el riesgo de adenocarcinoma. (5)

MANIFESTACIÓN CLÍNICA

El cáncer de cuello uterino en estadios iniciales suele ser asintomático, lo que resalta la importancia del cribado, a fin de poder ser diagnosticado en una etapa pre-cancerígena o incluso en una etapa temprana susceptible de un tratamiento curativo.

En mujeres asintomáticas, el CCU se puede descubrir como resultado de un seguimiento ginecológico de rutina, de manera incidental o si se descubre una lesión visible al examen físico, momento en el que ya estamos frente a una lesión avanzada. (82)

El síntoma temprano de cáncer cervical invasivo, es usualmente el sangrado vaginal anormal que puede ser diferenciado en:

- Hemorragias irregulares (de cualquier tipo) en mujeres en edad fecunda.
- Oligometrorragia o hemorragia poscoital en mujeres de cualquier edad, inclusive jóvenes.
- Oligometrorragia o hemorragia posmenopáusica.
- Hemorragia perimenopáusica anormal, en estos casos siempre se debe considerar la posibilidad de un cáncer cervicouterino, en particular si la hemorragia no responde al tratamiento apropiado.

Algunas pacientes presentan un flujo vaginal que puede ser acuoso, mucoso o purulento y maloliente. Este es un hallazgo inespecífico y puede confundirse con vaginitis o cervicitis.

La enfermedad avanzada puede manifestarse con:

- Micción urgente o frecuente.
- Dolor de espalda.
- Dolor en la zona inferior del abdomen, que puede ser causado por la enfermedad invasiva a nivel loco regional o por la enfermedad inflamatoria pélvica coexistente.
- Dolor intenso en el costado puede ser un síntoma de hidronefrosis, que se puede complicar con pielonefritis.
- Pérdida de peso.
- Disminución del caudal urinario (por obstrucción uretral o insuficiencia renal).
- Hematuria.
- Pérdidas de orina o heces por la vagina (debido a fístulas).
- Tumefacción de los miembros inferiores.
- Disnea (debida a anemia o, rara vez, a metástasis pulmonares o derrame pleural).
- Estreñimiento, causado por la compresión externa del recto por un tumor primario masivo, aunque no es frecuente que la mucosa rectal participe en el diagnóstico inicial. (65) (23)

PROGRESIÓN DE LAS LESIONES

La zona de transición entre el epitelio columnar del endocérvix y el epitelio escamoso del exocérvix, es un sitio de continuos cambios metaplásicos, estos cambios son más activos en la vida intrauterina, en la pubertad y durante el primer embarazo, declinando luego en la menopausia.

La infección por VPH induce una metaplasia escamosa atípica que puede progresar a lesiones intraepiteliales escamosas de mayor grado. El mayor riesgo de transformación neoplásica coincide con los periodos de mayor actividad metaplásica, y la mayoría de los carcinomas provienen de la transformación metaplásica en la unión escamo-columnar.

La edad media en que las mujeres desarrollan una Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN), etapa previa al carcinoma invasor, es 15 años menor de aquellas con cáncer invasivo, lo que sugiere la lenta progresión del CIN al carcinoma invasor. (79)

A continuación, se describen cuatro pasos principales en el desarrollo del cáncer de cuello uterino:

- Infección oncogénica por HPV del epitelio metaplásico en la zona de transformación cervical (la unión entre el epitelio escamoso del ectocérvix y el epitelio glandular del canal endocervical).
- Persistencia de la infección por VPH.
- Progresión de un clon de células epiteliales de una infección viral persistente.
- Desarrollo de carcinoma e invasión a través de la membrana basal.

Es de primordial importancia destacar, que, si bien la infección por el VPH del tracto genital es extremadamente común, el CCU se produce solo en una pequeña proporción de mujeres infectadas. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y el virus por sí solo no es suficiente

para causar una neoplasia cervical. Cuando la infección por VPH persiste, el tiempo transcurrido desde la infección inicial hasta el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado culminando en cáncer invasivo, toma una media de 15 años, aunque se han descrito casos más rápidos. (19)

Continuando con esta línea, la lesión en la zona de transformación puede manifestarse como una ulceración superficial, tumor exofítico en el exocérnix o infiltración del endocérnix. Los tumores endofíticos pueden resultar en un cuello uterino que parece agrandado, liso e indurado, a menudo denominado "cuello uterino en forma de barril". Entre los adenocarcinomas de cuello uterino, aproximadamente la mitad son exofíticos, otros agrandan o ulceran de manera difusa el cuello uterino y aproximadamente el 15 por ciento no tiene una lesión visible porque el carcinoma está dentro del canal endocervical.

Se debe realizar un examen pélvico en cualquier mujer con síntomas que sugieren cáncer de cuello uterino. La visualización del cuello uterino en el examen con espéculo, puede revelar una apariencia normal o una lesión cervical visible. Cualquier lesión que sea visible debe someterse a una biopsia, independientemente de los resultados de citología cervical benigna previa. (70)

DETECCION Y PREVENCION

Se enfatiza en que el factor de riesgo más importante para el CCU es una inadecuada prueba de detección cervical. Por lo tanto, el cribado cervical, tiene como objetivo reducir el riesgo de CCU a través de la detección temprana y tratamiento de las lesiones que tienen la posibilidad de convertirse en malignas. Es necesario regular la toma de decisiones en la identificación de los factores de riesgo de cáncer de cuello para una detección oportuna de la patología.

En Uruguay, las pautas del MSP incluyen a todas las mujeres que tienen o han tenido relaciones sexuales, independientemente del tipo de práctica sexual, de la presencia de factores de riesgo y que se encuentren en el rango de edad comprendido entre los 21 hasta los 69 años. Por lo tanto, se excluyen las mujeres que no han iniciado relaciones sexuales sin importar la edad, a quienes no se les realizará citología de Papanicolau, exceptuando aquellas que lo soliciten.

Con respecto a las mujeres mayores de 69 años de edad, que presenten antecedentes de cribados adecuados y sumado que las lesiones de alto grado y el cáncer de cuello uterino no son frecuentes, se recomienda interrumpir el tamizaje. Luego de los 69 años los daños potenciales de las pruebas de Papanicolaou en mujeres que no están en alto riesgo, podrían superar los beneficios.

En relación a la periodicidad del screening, se recomienda la realización de las 2 primeras citologías en forma anual, y de ser normales continuar cada 3 años. (15)

La implementación del tamizaje con criterio poblacional, se realizó a partir de 1994, en un programa instrumentado y coordinado por la Comisión con control de calidad interno y externo de los laboratorios de citología del subsector público y un sistema de registro de la cobertura, así como de la colposcopia de los casos positivos, el resultado del estudio anatomopatológico y del tratamiento.

En el año 2000 se creó la Ley 17.242, la cual promueve la prevención del cáncer de cuello de útero y cáncer de mama mediante:

- La facilitación de la realización de los estudios y análisis preventivos, que incluyen el PAP y mamografía.
- El reconocimiento a todas las mujeres trabajadoras el derecho a un día libre y sin descuento de su sueldo, para facilitar su concurrencia a realizarse exámenes de Papanicolaou y/o radiografía mamaria.
- Estableciendo que los centros que expidan Carné de Salud, deben dar la posibilidad a la trabajadora de hacer conjuntamente los dos exámenes. (73)

Desde el año 2011 contamos en nuestro país con el plan nacional de prevención integral del cáncer de cuello uterino, que integra acciones a nivel de la prevención primaria, secundaria y terciaria.

Prevención primaria: con énfasis en la educación integral en salud y derechos sexuales y reproductivos, incluyendo en los programas de educación sexual y salud sexual y reproductiva, estrategias de prevención del cáncer de cuello de útero a desarrollarse en educación primaria, media

y formación docente. Se promocionan campañas públicas para el uso, sobre todo en la adolescencia y juventud, de métodos anticonceptivos (MAC) de barrera (preservativo o condón). Se enfatiza la importancia de continuar con la realización del PAP, como medida para la detección temprana de lesiones que pueden derivar en cáncer y evaluar la recomendación para la vacunación contra el VPH en el Sistema Nacional Integrado de Salud.

Prevención secundaria: con foco en la integralidad de las políticas de tamizaje adecuadas a la realidad nacional. Buscando estrategias para aumentar la cobertura del PAP mediante la obligatoriedad, con un control activo de su cumplimiento en los ámbitos laborales, de estudio y comunitarios. Se destaca, además, la importancia al efectuarse un diagnóstico patológico, de la derivación correspondiente de la mujer al nivel adecuado de atención. Por lo tanto, es importante incluir aquí, la importancia de la consejería a realizar a las usuarias ante los signos y síntomas frecuentes del CCU, destacando el rol de la Obstetra Partera en esta etapa, dado que hay un número importante de mujeres que consultan por primera vez al momento de cursar un embarazo. Sería ese el momento oportuno para su captación y comenzar a educar en dicha prevención. (58)

Según la OMS, si la mujer embarazada tiene un PAP normal, no es necesario repetirlo a menos que las normas nacionales así lo especifiquen. Aunque el embarazo no es el momento óptimo para realizar análisis citológicos por los cambios fisiológicos presentados en este periodo, ya que pueden conllevar a interpretaciones erróneas, se recomienda realizar el tamizaje, en toda mujer embarazada que no lo presenta vigente o que nunca se lo haya realizado, cuando se observe una anomalía cervical o factores que induzcan a sospechar que la mujer no retorne al servicio de salud. (29)

Por último, se encuentra la prevención **terciaria**, asegurando la continua prevención, promoción, diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado, rehabilitación integral y cuidados paliativos a todas las mujeres. Se enfatiza en reducir el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento, teniendo en cuenta el estadio de la misma.

En el marco de este programa se realizó el lanzamiento oficial de la campaña de vacunación contra el Virus del Papiloma Humano. (58)

VACUNAS DEL VPH

Se han desarrollado clínicamente tres vacunas diferentes, que varían en la cantidad de tipos de VPH, contienen proteínas recombinantes con base en VPH 16 y VPH 18 que se ensamblan in vitro en partículas similares a virus (VLP), aunque no todas están disponibles en todas las ubicaciones:

- La vacuna contra el VPH cuadrivalente (Gardasil) se dirige a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.
- La vacuna 9-valente (Gardasil 9) se dirige a los mismos tipos de VPH que la vacuna tetravalente (6, 11, 16 y 18), así como a los tipos 31, 33, 45, 52 y 58.
- La vacuna bivalente (Cervarix) se dirige a los tipos 16 y 18 del VPH.

Las vacunas actuales, transmitirán inmunidad de por vida contra infecciones nuevas con los tipos de VPH representados en la misma, aunque presentan poca probabilidad de combatir las infecciones ya existentes. (23) (88)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un esquema de vacunación de 3 dosis en el curso de 6 meses para una población destinataria principal conformada por niñas de 9 o 10 años a 13 años de edad.

Las vacunas contra el VPH deben introducirse preferentemente como parte de una estrategia coordinada para prevenir el cáncer cervicouterino y no deberían desviar el financiamiento destinado a los programas eficaces de tamizaje del cáncer cervicouterino. (66)

En nuestro país las 2 vacunas disponibles son: la vacuna cuadrivalente (Gardasil) y la bivalente (Cervarix). En el 2013 la cuadrivalente comenzó a ser ofrecida gratuitamente, pero no obligatoria, por el MSP a las adolescentes de 12 años, confiriendo por lo tanto inmunidad contra los subtipos VPH 16, 18 (los cuales están vinculados con el 75% de los CCU), 6 y 11 (vinculados con el desarrollo del 90% de las verrugas genitales). Para garantizar su efectividad, se deben aplicar 3 dosis, cuyo esquema es 0-2-6 meses. En cuanto a los intervalos, si los mismos no se cumplen de forma recomendada, no se consideran intervalos máximos. Es decir, que si una adolescente se excedió en tiempo entre dosis, no es necesario reiniciar la pauta completa, sino que se completarán las 3 dosis. Por otro lado, es importante mantener los intervalos mínimos entre dosis. Asimismo, la vacuna fue habilitada para las jóvenes que tengan más de 12 años, que no hayan mantenido relaciones sexuales y deseen vacunarse, pero en ese caso se debe abonar el costo de las dosis. (59)

El Ministerio de Salud Pública (MSP) incorporó al Certificado Esquema de Vacunación la vacuna contra el VPH en varones desde el 8 de mayo de 2019. Se permite que todos los niños de 11 y 12 años reciban las dosis de la vacuna contra el VPH sin costo. La edad adecuada para vacunarse fue

definida a partir de que es recomendable la inoculación antes de que se haya mantenido la primera relación sexual. La evidencia científica y la experiencia internacional, comprueban que es una medida costo-efectiva para disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en mujeres, al disminuir la prevalencia de circulación del virus. Además, contribuye a disminuir el desarrollo de otras enfermedades oncológicas asociadas, tales como: el cáncer de pene, de ano, de boca y verrugas genitales en ellos, que si bien son menos comunes, ocurren, por lo que inmunizarse beneficia directamente a los hombres también. (61)

Esta medida de prevención primaria tiene su momento oportuno durante el control de salud anual de los adolescentes, momento en el cual, se les entrega el carné del adolescente, brindando una excelente oportunidad para que él médico realice consejería sobre la vacunación, asesorando sobre los beneficios esperados y los posibles efectos adversos, así como del resto de las medidas para prevenir las infecciones y lesiones por VPH. Debe ser complementada oportunamente con información sobre: educación sexual, métodos de anticoncepción de barrera para la prevención de infecciones de transmisión sexual, la importancia de los controles en salud periódicos y la realización del tamizaje para el CCU, según las recomendaciones nacionales. (59)

EPIDEMIOLÓGIA DEL VPH EN URUGUAY

En el año 2014, se divulgó un trabajo que evaluó la prevalencia de los subtipos de VPH en una población de mujeres uruguayas de entre 30 y 69 años, que participaron del programa de tamizaje nacional a cargo del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino (PPCCU) y la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC). Luego de la toma de muestra para estudio citológico, se realizó una segunda muestra para evaluar la presencia de VPH. Para la genotipificación se utilizó el test PapilloCheckR, apto para detectar los subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44/55, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82. De las 1043 mujeres que participaron, se contabilizaron solo 965 muestras aptas para análisis de test de VPH.

La prevalencia global de VPH fue de 24%, para los VPH de alto riesgo un 20.8% y de bajo riesgo un 5.9%. El subtipo más frecuente dentro de los VPH de alto riesgo fue el VPH 16 (23% de las muestras positivas), seguido por el subtipo VPH 23 (12% de las muestras positivas). La mayoría de las infecciones eran debido a un único subtipo (69%). En cuanto a la relación entre la infección por VPH y la citología, de los 82 casos de citología anormal, 27 (32.9%) eran portadoras de infección por VPH 16 y/o 18.

Para finalizar se destaca, que este fue el primer estudio que describió la prevalencia de la infección por VPH y los subtipos más frecuentes, en una muestra de mujeres uruguayas que participaron del programa de tamizaje de cáncer de cuello uterino. (12)

HISTOPATOLOGÍA

El 70- 75 % de los cánceres de cuello uterino se corresponden a Carcinoma de células escamosas.

El adenocarcinoma (incluido el adenoescamoso) representa el 25%, la incidencia de adenocarcinoma cervical invasivo y sus variantes han aumentado drásticamente en las últimas décadas, especialmente en mujeres más jóvenes.

Los subtipos de VPH asociados con el carcinoma de células escamosas son diferentes de los asociados con el adenocarcinoma. Es así que para el carcinoma de células escamosas se ha descrito: VPH 16 (59%), VPH 18 (13%), VPH 58 (5%), VPH 33 (5%), VPH 45 (4%); para el adenocarcinoma: VPH 16 (36 %), 18 (37 %), 45 (5 %), 31 (2 %), 33 (2 %).

Existen otras histologías menos frecuentes que pueden originarse en el cuello uterino, carcinomas neuroendocrinos y el rabdomiosarcoma, generalmente ocurren en adolescentes y mujeres jóvenes. El linfoma cervical primario y el sarcoma cervical también es poco común encontrarlos. (53)

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico, se debe comenzar con una correcta historia clínica y con el análisis de los datos epidemiológicamente relevantes, realizando una exhaustiva anamnesis con respecto a los antecedentes de la paciente:

- Antecedentes ginecoobstétricos identificando como factor de riesgo la multiparidad y la edad temprana al primer nacimiento (menor de 20 años). Debe obtenerse la historia de los últimos períodos menstruales para tener una idea del estado ovulatorio y evaluar la posibilidad de embarazo, además de detallar la presencia de flujo con sus características si lo hubiere.
- Antecedentes sexuales donde se hará énfasis en la edad temprana de inicio de las relaciones sexuales, múltiples compañeros sexuales, compañero sexual con muchas compañeras sexuales y haber cursado infecciones de transmisión sexual (ITS) especialmente las vinculadas al VPH en sus variedades 16 y 18. Asimismo se debe interrogar sobre el uso de métodos anticonceptivos, prestando atención al uso de anticonceptivos orales (ACO), así como el no uso de métodos de barrera como preservativo.
- Antecedentes inmunológicos, investigando además el estilo de vida con hábitos que pueden determinar una serie de riesgos, como el uso de tabaco, ya sea en forma activa o pasiva y si presenta inmunosupresión como por ejemplo infección por VIH.
- Antecedentes socioeconómicos para detectar aquellas pacientes que viven en niveles de pobreza más bajos. (29)
- El diagnóstico diferencial de sangrado anormal en pacientes

en edad reproductiva, difiere del de las pacientes premenopáusicas o posmenopáusicas. Por tanto, es importante establecer el estado reproductivo de la paciente.

Continuando con la línea de interrogatorio, en una paciente que manifiesta un posible sangrado uterino, se deben responder varias preguntas, inicialmente para confirmar ya sea el estado del embarazo, el estado reproductivo o la fuente del sangrado, determinando el patrón, la gravedad y la etiología del mismo. Esto guiará al profesional actuante en la evaluación adicional, el diagnóstico diferencial y la disposición de la paciente (es decir, si se necesita una intervención inmediata).

Se debe determinar el sitio real del sangrado, dado que existen muchas fuentes potenciales de hemorragia del tracto genital, por lo que los siguientes elementos de la historia y el examen físico ayudan a excluir fuentes extrauterinas de hemorragia o si el sangrado proviene de la vulva, la vagina o el cuello uterino. El volumen de sangrado, también da alguna sugerencia de la fuente del sangrado del tracto genital: el sangrado abundante generalmente proviene del útero, mientras que las manchas o el sangrado leve pueden provenir de cualquier sitio del tracto genital. El color de la sangre proporciona una cantidad limitada de información sobre la fuente. La tinción marrón puede representar sangre vieja como resultado de un ligero sangrado o manchas de la parte superior de la vagina, el cuello uterino o el útero. La sangre roja puede provenir de cualquier sitio del tracto genital.

Si el sangrado es constantemente poscoital, esto sugiere una patología cervical, incluida una neoplasia cervical. Sin embargo, el sangrado poscoital puede ocurrir por contacto durante el coito de cualquier sitio a lo largo del tracto genital inferior que sea friable (p. Ej., Debido a cervicitis o

atrofia vulvovaginal) o tenga una lesión (p. Ej., Pólipo cervical o úlcera vulvar). (19)

Comenzando con el examen físico: se debe realizar un examen completo general evaluando en primera instancia los signos vitales, enfatizando en la palpación de los ganglios linfáticos inguinales y supraclaviculares, con examen del cuadrante superior derecho descartando cuadro metastásico a distancia.

Debe efectuarse un examen pélvico completo con espéculo, bimanual y recto vaginal observando tamaño y contorno de útero, movilidad uterina, posibles sitios de sangrado de la vulva, la vagina, el cuello uterino, la uretra, el ano o el perineo. Se debe anotar la presencia y el volumen de sangrado del orificio cervical, así como la sangre o los coágulos de sangre en la bóveda vaginal. Las pacientes que se quejan de hemorragia vaginal abundante deben ser evaluadas para detectar hemorragia aguda. Las pacientes que son hemodinámicamente inestables o que tienen un flujo sanguíneo abundante y continuo desde el útero u otro sitio del tracto genital, deben ser evaluadas y tratadas en un departamento de emergencias.

La visualización del cuello uterino puede revelar un aspecto normal o una lesión cervical visible. Toda lesión que sea visible debe someterse a una biopsia independientemente de los resultados de citología cervical benigna previa.

En el examen recto vaginal se requiere focalizar en el tamaño del tumor y la afectación vaginal o parametrial, para estadificar el cáncer de cuello uterino. (70) (18)

Si un técnico profesional de un establecimiento de nivel primario está capacitado y tiene todo el equipo y los suministros esenciales, puede tomar una biopsia de toda anormalidad encontrada en el cuello uterino. Si fuera apropiado para la paciente, en el establecimiento de atención secundaria también se harán las pruebas de detección de embarazo y de VIH. Si ambas pruebas son negativas, y hay un profesional experimentado y el equipo necesario disponible, se tomará una biopsia y se enviará al laboratorio para el correspondiente examen histopatológico. Si por otro lado, la mujer está embarazada o está infectada por VIH, es aconsejable enviarla al hospital de nivel terciario para la biopsia, y según los resultados, planificar su tratamiento.

La histopatología de la muestra de biopsia confirmará o descartará el diagnóstico de cáncer cervicouterino, paso esencial antes de proceder a exámenes más extensos.

Cuando se notifica un diagnóstico definitivo de cáncer cervicouterino, el profesional actuante debe explicar adecuadamente el diagnóstico a la mujer y darle tiempo para que reflexione y comprenda la gravedad de su enfermedad y luego formule las preguntas correspondientes. Si ella aún no está en un hospital de atención terciaria, se la derivará al hospital de especialistas más cercano donde haya un equipo multidisciplinario disponible para dispensar el tratamiento. (67)

COLPOSCOPIA

Es un procedimiento de diagnóstico en el que se utiliza un colposcopio (un microscopio de disección con varios lentes de aumento) que proporciona una vista ampliada e iluminada del cuello uterino, la vagina, la vulva o el ano. El objetivo principal, es identificar lesiones precancerosas y cancerosas para que puedan tratarse precozmente. Además de las indicaciones comunes para su realización (citología cervical anormal o las pruebas positivas para el VPH), se incluye: la valoración de un cuello uterino, vagina o vulva palpable o visualmente anormal y sumado al tratamiento de la neoplasia cervical para garantizar que las lesiones conocidas se eliminen o traten por completo, para detectar cualquier otra lesión en las áreas circundantes y para la vigilancia posterior al tratamiento.

La evaluación colposcópica, está basada en el descubrimiento de que el epitelio maligno y premaligno, tienen características visuales específicas en términos de contorno, color y patrón vascular. Tiene una alta sensibilidad y menor especificidad, lo cual también la convierte en complementaria al PAP.

La visualización mejorada de las superficies epiteliales en comparación con el examen visual macroscópico, aumenta la capacidad del colposcopista para distinguir las áreas normales de las anormales, con la aplicación de ácido acético y lugol, valorando patrones del epitelio y del corion y para obtener biopsias dirigidas. (72) (15)

La evaluación durante el embarazo constituye todo un desafío por lo que se profundizará en el próximo capítulo, debido a los cambios fisiológicos

del cuello uterino (p. Ej., hiperemia), dado que dificultan la colposcopia y la identificación de lesiones cancerosas.

BIOPSIA CERVICAL

El enfoque de la biopsia cervical (p. Ej., Colposcopia con biopsia dirigida o conización), difiere según la presentación del paciente, los hallazgos del examen pélvico y el acceso del paciente a la atención médica. Por lo general, una vez que una biopsia confirma la enfermedad invasiva, no es necesario repetirla o el procedimiento de conización cervical, a menos que la conización sea parte del tratamiento (p. Ej. Un cáncer en estadio IA1 que se trata definitivamente con biopsia de cono).

A continuación, se detallan los enfoques de la biopsia cervical para diferentes presentaciones (es decir, lesión visible, citología anormal):

- En pacientes con una lesión muy visible, el diagnóstico de sospecha de cáncer debe confirmarse mediante una biopsia de la lesión. Se debe tomar la biopsia del área de la lesión que parece más sospechosa, con cuidado para evitar áreas muy necróticas, ya que a menudo no son diagnósticas. La biopsia en pacientes con lesiones macroscópicas, puede producir un sangrado importante e incluso hemorragia, y los médicos deben estar adecuadamente preparados con agentes hemostáticos y con elementos para taponar la vagina en caso de sangrado significativo.

- Los pacientes sin una lesión visible deben someterse a una colposcopia con biopsia dirigida. Los pacientes en entornos en los que la colposcopia no está disponible, pueden someterse a una biopsia dirigida con la ayuda de métodos de inspección visual.

- Es necesario un procedimiento de conización cervical o escisión electro quirúrgica con asa:

- a) Si se sospecha de malignidad, pero no se encuentra con biopsias cervicales dirigidas.
- b) Cuando no se visualiza toda la lesión con la colposcopia.
- c) Cuando se diagnostica cáncer microinvasivo, para determinar si se requiere cirugía conservadora o radical para el tratamiento.
- d) Ante una colposcopia inadecuada. (72) (78)

Después del examen, una biopsia se clasifica como normal, como neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC), o como carcinoma invasor. Tal como se mencionó anteriormente, las lesiones precancerosas se clasifican según sean precáncer de bajo grado (NIC1) o de alto grado (NIC2 y NIC3). La clasificación se basa en el espesor del epitelio anormal, cuanto más profundamente llegan las células anormales de la membrana basal hacia la capa superior de células, mayor es el grado de NIC. El grado de anormalidad determina las recomendaciones sobre tratamiento: las de alto grado son lesiones precancerosas moderadas o graves y se tratan, mientras que la NIC1 es una anormalidad leve, característica de una infección por un tipo de VPH de bajo riesgo que generalmente no se trata.

Si en la biopsia se encuentra un cáncer invasor, la paciente debe ser enviada para tratamiento.

La utilización de la biopsia como medio de diagnóstico, requiere la capacidad de transportar muestras de biopsia y la disponibilidad de un laboratorio y de técnicos capacitados para procesar e interpretar los resultados, así como la capacidad de la paciente de regresar para recibir los resultados y la atención o el tratamiento recomendado.

LEGRADO ENDOCERVICAL

El legrado endocervical (LEC) es un procedimiento sencillo que lleva unos pocos minutos; con un instrumento especial delgado o espátula se raspan suavemente algunas células superficiales del conducto endocervical; el tejido se coloca en un envase con una solución fijadora y se lo envía a un laboratorio para su examen. El LEC se utiliza en las siguientes circunstancias:

(A) Casos raros en los que la prueba de tamizaje sugiere que podría haber lesiones precancerosas o cáncer no visible por colposcopia, y el técnico sospecha que la lesión está oculta dentro del conducto endocervical.

(B) La unión escamoso-cilíndrica no se puede visualizar del todo y se sospecha que hay una lesión.

(C) El frotis de Papanicolaou revela una lesión glandular, que surge generalmente del epitelio cilíndrico dentro del conducto.

(D) El tamizaje o la colposcopia han sido insatisfactorios porque no se

observaba en su totalidad la zona de transformación y hay sospecha de cáncer.

ESTADIFICACION FIGO: ESTUDIOS A SOLICITAR

En la mayoría de los establecimientos de nivel terciario, también se dispone de pruebas más avanzadas que se utilizarán para obtener una descripción más detallada de la enfermedad y ayudar a determinar los mejores tratamientos disponibles para la paciente.

Como estudios obligatorios para la estadificación de la enfermedad, la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) exige: el examen con espéculo, exploración vaginal y tacto rectal, así como la ecografía abdominal o la pielografía intravenosa (PIV).

Como pruebas complementarias para la estadificación se requieren: cistoscopia, proctoscopia, biopsia de cono, legrado o frotis endocervical, radiografía de tórax, radiografía o gammagrafía ósea que en caso de dolor óseo, permiten la correcta evaluación pleuro-pulmonar en búsqueda de metástasis.

Además de las pruebas sugeridas por la FIGO, el especialista puede realizar pruebas adicionales para investigar más a fondo la extensión del cáncer. Estas pueden incluir las siguientes:

- Análisis de sangre, con inclusión de hemograma completo y niveles de hemoglobina, para determinar la presencia de anemia causada por pérdida de sangre, que puede disminuir la eficacia de la radioterapia. Además, pruebas de embarazo y VIH cuando sea apropiado.

- Exámenes de las funciones renal y hepática.
- Resonancia magnética (RM) es una excelente modalidad para poder describir el CCU, dado que proporciona una medición objetiva del tamaño tumoral y brinda un alto valor predictivo negativo (VPN), para la invasión parametrial y el estadio de la enfermedad, incluida la evaluación de los ganglios linfáticos.
- Tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET): se utiliza típicamente para evaluar la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos.

Si las imágenes presentan sitios sospechosos de enfermedad metastásica, podría ser solicitada una biopsia guiada por imágenes y los resultados ser incorporados a la asignación de estadios. (49) (50) (67)

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS PARACLÍNICOS.

Tradicionalmente el CCU se ha estadificado clínicamente, pero la evaluación quirúrgica y radiológica ahora forman parte de la asignación de estadios, puesto que proporciona información importante que puede condicionar el tratamiento. (71) A pesar de ello, la FIGO continúa utilizando la estadificación clínica como una opción por los siguientes motivos:

- Es más accesible para entornos de bajos recursos, en los que el CCU sigue siendo la neoplasia maligna más común entre las mujeres.
- Puede ser mejor para evaluar la enfermedad localmente avanzada (es decir, el tamaño del tumor, la afectación vaginal y parametrial).
- En pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico, evita la cirugía.

El estadio del tumor se determina en el momento del diagnóstico primario de CCU y no se altera, ni siquiera en el momento de la recidiva. (44)

Tal como se mencionó al inicio de este subtítulo, en el año 2018, la FIGO amplió la lista de pruebas y procedimientos que se pueden emplear para asignar la etapa y así incluir los hallazgos de imágenes y patológicos cuando estén disponibles. Además, las definiciones de etapa también cambiaron, los resultados del cáncer de cuello uterino dependen en gran medida del tamaño del tumor y la afectación de los ganglios linfáticos, lo que permite mejorar la capacidad del estadio para predecir el pronóstico y planificar el tratamiento. (14) (13)

La FIGO propone una estadificación común para embarazadas y no embarazadas, basada en los hallazgos clínicos.

ESTADIO I: El cáncer se ha diseminado desde el revestimiento interno del cuello del útero hacia el tejido más profundo, pero aún se encuentra únicamente en el útero. No se ha expandido a los ganglios linfáticos ni a otra parte del cuerpo.

ESTADIO II: El cáncer se ha propagado más allá del cuello del útero hacia áreas cercanas como la vagina o el tejido cercano al cuello del útero, pero todavía se encuentra dentro del área pélvica. No se ha extendido a los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo.

ESTADIO III: El tumor se ha esparcido hasta la pared pélvica, puede comprometer el tercio inferior de la vagina y causar dilatación de la vía urinaria (hidronefrosis-insuficiencia renal aguda). No se ven afectados los ganglios linfáticos y no hay irradiación a distancia.

ESTADIO IVA: El cáncer se ha diseminado a la vejiga o al recto, y podría haberse extendido o no a los ganglios linfáticos, pero no ha llegado a otras partes del cuerpo.

ESTADIO IVB: El cáncer se ha difundido a otras partes del cuerpo. (14)

Este sistema de estadificación todavía se considera estadificación clínica ya que no se requiere cirugía invasiva para asignar el estadio, funciona mejor para la enfermedad microscópica o en etapa tardía, pero no tanto para las etapas que dependen de la evaluación del tamaño del tumor o la diseminación local. Por estas razones, y como se mencionó anteriormente, la evaluación radiológica y patológica ahora son modalidades permitidas (pero no obligatorias) para asignar el estadio. (39)

EVOLUCIÓN DE LA PATOLOGÍA

El CCU puede diseminarse por extensión directa o por diseminación linfática o hematológica. La extensión directa puede afectar el cuerpo uterino, la vagina, los parametrios, la cavidad peritoneal, la vejiga o el recto. La afectación ovárica por esta vía es poco frecuente. Los sitios más comunes de diseminación hematológica son los pulmones, el hígado y los huesos, mientras que los menos frecuentes son el intestino, las glándulas suprarrenales y el bazo. (85)

Con respecto a la diseminación por vía linfática, cualquiera de los grupos de ganglios linfáticos pélvicos, e incluso los ganglios linfáticos paraaórticos, puede contener el primer ganglio linfático de drenaje y puede ser el primer sitio de metástasis ganglionar. (56) (52)

El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos incrementa al aumentar la profundidad de la invasión

- Estadío IA1: 0,6%.
- Estadío IA2 - 7.0%.

El riesgo de afectación de los ganglios paraaórticos aumenta a medida que se extiende la enfermedad local:

- Estadío IB: 8%.
- Estadío IIA: 12%.
- Estadío IIB: 29%.
- Estadío IIIA: 17%.

- Estadío IIIB: 27%.
- Etapa IVA: 47%. (51) (49) (7) (40) (81)

TRATAMIENTO

Ante el diagnóstico definitivo de CCU y luego de haber estudiado la posible extensión de la enfermedad, debe ser planteada la terapéutica a seguir, teniendo en cuenta: el estadío tumoral, la edad y el estado general de la paciente.

Las modalidades del tratamiento incluyen cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia (QT).

Se diferencian los siguientes tipos de tratamientos:

- a) La terapia primaria (también llamada terapia de elección o tratamiento primario) es el primer tratamiento cuyo objetivo es curar la enfermedad.
- b) La terapia coadyuvante es otro tratamiento utilizado con el primario como complemento.
- c) La terapia secundaria es un tratamiento que se puede recibir después de haber utilizado otro tratamiento (el primario).
- d) La cirugía consiste en la remoción de diversas cantidades de tejido del área invadida por el cáncer y de tejido circundante. Puede realizarse ingresando por la vagina o mediante una abertura en el abdomen. Se puede utilizar como terapia primaria o como terapia secundaria, después de otro tratamiento.

Los siguientes procedimientos quirúrgicos (biopsia de cono e histerectomía simple) extirpan menos cantidad de tejido, a diferencia de la histerectomía radical que extirpa mayor cantidad.

Biopsia de cono.

Es la remoción de un círculo ancho de tejido que rodea la abertura del útero e incluye la parte inferior del conducto cervical. Los cánceres microinvasores (o sea los que están contenidos totalmente dentro del epitelio cérvicouterino) pueden ser tratados con biopsia de cono, en particular si es importante conservar la fecundidad.

Histerectomía simple.

Es la remoción quirúrgica de todo el útero, incluido el cuello uterino, que puede ser realizada por medio de una incisión en el abdomen inferior o por la vagina, con o sin laparoscopia. Con respecto a las trompas y los ovarios, no se extirpan sistemáticamente, pero se puede hacer en mujeres posmenopáusicas, o si aparecen anomalías. La histerectomía simple, está indicada para el tratamiento de los cánceres cervicouterinos microinvasores tempranos en mujeres posmenopáusicas y mujeres más jóvenes que no están interesadas en preservar su fecundidad.

Histerectomía radical.

Es la intervención quirúrgica más frecuente para el tratamiento de un cáncer en estadio invasor inicial en la cual se extirpan los tejidos vecinos al útero y a menudo los ganglios linfáticos de la pelvis y alrededor de la

aorta. Las trompas y los ovarios no se extirpan sistemáticamente a menos que parezcan anormales. (67)

Radioterapia

Es una modalidad de tratamiento que emplea un equipo complejo, para proporcionar energía mediante rayos invisibles similares a un rayo de luz, pero con mayor energía, para matar las células malignas en el área específicamente dirigida por el médico.

La radioterapia (RT) daña principalmente el ADN de las células cancerosas ionizando los átomos que forman la cadena de ADN. Las ionizaciones dan como resultado enlaces atómicos y moleculares rotos, estas roturas de doble hebra se considera el factor dominante que causa la letalidad celular. Las células malignas, así como las normales, están sujetas a los efectos ionizantes de la radiación. Las normales generalmente son más capaces de reparar el daño causado por la radiación, utilizando maquinaria molecular que detecta roturas y mutaciones del ADN y las repara. Por el contrario, muchas células malignas carecen de estos mecanismos moleculares y, por lo tanto, se dañan con la radiación. Sin embargo, los tejidos normales tienen límites en la dosis de radiación que pueden soportar, estos límites son los que determinan la dosis máxima que se puede administrar de forma segura durante un curso de tratamiento.

El objetivo fundamental en la oncología radioterápica, es la relación terapéutica que brinda un enfoque de riesgo-beneficio para planificar la RT. Es de suma importancia que pueda lograrse un cuidadoso equilibrio entre lo que es una probabilidad aceptable, de una complicación inducida

por radiación en un tejido normal, y la probabilidad de control del tumor.
(4)

Quimioterapia.

Es la administración en serie por vía intravenosa de tratamientos repetidos con medicamentos tóxicos, con uno o más productos químicos, para matar las células que se encuentran en proceso de rápida división (característica de todos los cánceres), bloqueando los genes o las proteínas que se encuentran en las células cancerosas (para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, la quimioterapia generalmente se administra con cisplatino como agente único o la combinación de cisplatino y fluorouracilo). (67)

TIPOS DE TRATAMIENTO SEGÚN ESTADÍOS.

Estadio 0 (HSIL). El tratamiento es quirúrgico mediante conización y si no fuera suficiente se realizará histerectomía. De no ser posible la intervención: RT intracavitaria.

Estadio IA. En primer lugar se recomienda la cirugía, la conización quirúrgica como tratamiento inicial y dependiendo de la profundidad de la invasión estromal si pasa los 5 mm y la extensión horizontal menor de 7 mm, se valorará la histerectomía. La RT radical es la segunda opción.

Estadio IB-IIA.

- a) Cirugía exclusiva tipo “Wertheim-Meigs” que incluye: histerectomía, anexectomía bilateral, parametrios, colpectomía del tercio superior de la vagina y linfadenectomía pélvica bilateral.
- b) RT exclusiva, tiene igual beneficio en la sobrevida global (SG) a 5 años en 80 a 90%.
- c) En tumores mayores a 4 cms.: QT concurrente con RT conteniendo cisplatino, ya que es un radio potenciador y actúa sobre las micro metástasis, se ha demostrado mejora la SG.

Tanto en el estadio IB como IIA, si se realiza cirugía y a posterior presentan márgenes positivos, ganglios positivos, parametrios positivos, tumor mayor a 4 cms, invasión micro cervical, invasión vasculo-linfática; se debe indicar QT/RT concurrente adyuvante con el plan anunciado previamente.

Estadio IIB, III (a y b) y Iva.

No es posible la resección quirúrgica del tumor, por lo cual el tratamiento de elección es la RT/QT concurrente semanal. La interacción de RT y cisplatino semanal aumenta la SG en relación a la RT sola en un 12%. El tratamiento debe realizarse por 6 semanas.

Estadio Ivb.

El tratamiento es paliativo con QT o RT. (63)

Eficacia de tratamientos según estadios

El tratamiento primario para el CCU (cirugía o RT con o sin QT) tiene una tasa de curación de aproximadamente el 80 al 95% en la enfermedad en etapa temprana (etapa I y enfermedad no voluminosa en etapa II) y aproximadamente del 40 al 60% para la etapa voluminosa, estadio II y III.

En la siguiente tabla se presenta un resumen de las tasas de supervivencia por etapa de la enfermedad según los datos de FIGO.

Survival by FIGO stage for patients with cervical cancer: 1999 to 2001 FIGO statistics

FIGO stage	Number of patients	Overall survival (percent)		
		One year	Two years	Five years
IA1	829	99.8	99.5	97.5
IA2	275	98.5	96.9	94.8
IB1	3020	98.2	95.0	89.1
IB2	1090	95.8	88.3	75.7
IIA	1007	96.1	88.3	73.4
IIB	2510	91.7	79.8	65.8
IIIA	211	76.7	59.8	39.7
IIIB	2028	77.9	59.5	41.5
IVA	326	51.9	35.1	22.0
IVB	343	42.2	22.7	9.3

Quinn, M.A.; Benedet, J.L.; Odicino, F.; Maisonneuve, P.; Beller, U.; Creasman, W.T.; ... Pecorelli, S. (2006). "Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer." *Int J Gynaecol Obstet*. Milan. Vol.95, supl.1, pp. S43-S103. Malden. ISSN: 1879-3479.

Se recomienda la vigilancia posterior al tratamiento luego de la terapia curativa primaria para el CCU. El objetivo principal de la vigilancia es la detección temprana de aquellas recurrencias, que podrían ser susceptibles de una terapia de rescate potencialmente curativa. Esto es más probable con recurrencias pélvicas centrales aisladas. (74)

CAPÍTULO II: CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y EMBARAZO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

En términos globales, cuando hablamos de cáncer en el embarazo puede considerarse una situación poco frecuente, pero si analizamos el porcentaje de mujeres jóvenes que se enfrentan a un cáncer, veremos que muchas de ellas lo hacen en el contexto de un embarazo. Por lo tanto y según datos de la OMS, considerando que es el cáncer ginecológico más frecuente en la mujer embarazada (3%), se define CCU en el embarazo como aquel que es diagnosticado durante el embarazo y en el primer año después del parto. Este porcentaje se correlaciona con las cifras en Uruguay, donde también es el tercero en incidencia según datos de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC). La mayoría de las pacientes se diagnostican en una fase temprana, debido al tamizaje con PAP, realizado rutinariamente durante el embarazo. (68) (20)

Es así como el cáncer cervicouterino no traspasa la barrera placentaria, por lo que el feto solo sería afectado por la propagación directa de un tumor cervicouterino muy grande o como consecuencia de los métodos que se utilizan para la evaluación y el tratamiento del cáncer. (67) Estadío por estadío, la evolución de la enfermedad y el pronóstico del CCU en pacientes embarazadas, son similares a los de las pacientes no embarazadas. (96) (38)

La orientación en una embarazada, donde se diagnostica cáncer cervicouterino, conlleva al manejo de una habilidad y una sensibilidad especiales, por la complejidad de la problemática y porque es fundamental el apoyo para ayudarla a decidir si quiere tratar de preservar su embarazo. Es primordial incluir a un equipo multidisciplinario, destacando el lugar que

ocupa la Obstetra Partera y un círculo de apoyo para la mujer, de manera de lograr un plan de atención que satisfaga todas sus necesidades y tenga en cuenta las complejidades de la toma de decisiones en este contexto. Hay un conjunto desgarrador de elecciones que enfrentará la embarazada y necesitará sostén y contención antes, durante y después del tratamiento.

HISTORIA NATURAL

Tal como se mencionó en el primer capítulo, se conoce la historia natural de la enfermedad que es precedida por lesiones precursoras. Estas lesiones precursoras se encuentran en el espesor del epitelio pavimentoso y de acuerdo con su posibilidad de evolución al cáncer, se las clasifica en LSIL Y HSIL. La evidencia demuestra que las LSIL regresan espontáneamente en un 57%, persisten como tal un 32%, progresan a carcinoma in situ un 11% y a cáncer invasor menos de 1%. En cambio, las HSIL regresan en un 30% y progresan a un cáncer un 12%, por lo que se les considera como verdaderas precursoras del CCU.

En la unión escamoso-cilíndrica (UEC) donde se origina el CCU confluyen los dos tipos de epitelio. La ubicación de la UEC varía con la edad de la mujer, su estado hormonal, sus antecedentes de traumatismos en el parto, si está o no embarazada y si utiliza anticonceptivos orales. Es más activo durante la pubertad y el primer embarazo, disminuyendo después de la menopausia. El mayor riesgo de transformación neoplásica coincide con los periodos de mayor actividad metaplásica y la metaplasia puede llevar

a atipias que luego progresan a lesiones intraepiteliales escamosas de mayor grado. (67) (23)

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL EMBARAZO

Las pacientes con cáncer de cérvix y embarazo, tienen los mismos factores de riesgo que la población en general, ya detallados anteriormente. Con respecto al VPH como factor preponderante en la oncogénesis del cérvix, tanto de tipo epidermoide como del adenocarcinoma, se estableció que existe una relación epidemiológica y molecular entre el VPH, la neoplasia intraepitelial y el carcinoma invasor. En las mujeres, durante la pubertad y el embarazo, se agranda la zona de transformación en el exocérnix por lo tanto la exposición al VPH en esos momentos puede facilitar la infección y puede explicar las asociaciones del cáncer cervicouterino de células escamosas con un inicio precoz de la actividad sexual, con un primer parto a una edad temprana o con antecedentes de múltiples embarazos.

Algunos comportamientos que también pueden aumentar el riesgo de infección por VPH (y por lo tanto de cáncer cervicouterino) son: tener múltiples parejas sexuales, o compañeros íntimos con múltiples parejas sexuales.

Con respecto al nivel socioeconómico bajo y ante mujeres que no poseen recursos suficientes para acceder a un primer nivel de atención, el embarazo constituye el momento óptimo para la detección temprana de la patología. El examen de Papanicolaou debe ser realizado en el primer

contacto con la paciente durante el control prenatal y si fuere en etapa preconcepcional sería ideal para detectar la lesión en etapas iniciales y continuar con colposcopia y biopsia si el caso amerita. (48) (67)

PRESENTACIÓN CLÍNICA EN LA EMBARAZADA

La sospecha de CCU por primera vez ocurre cuando una prueba de detección de la enfermedad es anormal. (26) Si bien no se han realizado estudios directos, las características de rendimiento de la prueba de PAP, no parecen diferir significativamente entre mujeres embarazadas y no embarazadas. (62) La tasa de anomalías citológicas significativas entre las pacientes obstétricas, es del 5 al 8% y es similar a la de la población no embarazada.

Los signos y síntomas del carcinoma de cuello uterino en el embarazo dependen del estadio clínico y del tamaño tumoral. En dos estudios con mujeres embarazadas y diagnóstico de CCU localizado (IA y IB), todas las pacientes con estadio IA y el 50% de las que tenían carcinoma en estadio IB, estaban asintomáticas en el momento del diagnóstico que fue realizado por técnica de PAP. Las pacientes con enfermedad sintomática en estadio IB, presentaron sangrado o secreción vaginal anormal, los pacientes con enfermedad más avanzada también presentaban dolor pélvico, dolor en las piernas tipo ciática, dolor en el costado, anemia crónica y disnea. Dado que muchos de estos síntomas son similares a los asociados con un embarazo normal, el diagnóstico de CCU podría llegar a retrasarse en mujeres embarazadas.

Puede observarse o palparse una lesión cervical macroscópica a cualquier edad gestacional. Es importante destacar, que la capacidad de detectar una neoplasia temprana mediante un examen físico, generalmente se ve limitada por los cambios cervicales normales asociados con el embarazo, tales como: el ectropión, el edema estromal y la maduración. Sumado a ello, la reacción decidual normal del cuello uterino, puede presentar características que visiblemente son similares al carcinoma. (26)

Incluso la evaluación de las células escamosas atípicas, es más desafiante en esta población también por los cambios reactivos y la inflamación. Como ejemplo, un estudio informó que la ASC-H en pacientes embarazadas, tenía un valor predictivo positivo más bajo para una HSIL latente, que en la población general. (65)

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Mujeres con hallazgos clínicos - ginecológicos patológicos.

- Se debe realizar PAP a todas las mujeres embarazadas con genitorragia.
- Se debe confirmar el diagnóstico por medio del estudio citológico, debido a que la presentación clínica se solapa con el embarazo.
- En caso de una tumoración cervical probablemente maligna por colposcopia, se debe realizar biopsia de la misma.

Mujeres con citología oncológica patológica.

En las mujeres embarazadas con citología anormal se deben seguir los pasos del consenso de Bethesda 2012.

- Mujeres más jóvenes que 20 años, tienen una alta prevalencia de infección por VPH y muy pocas citologías anormales: ASCUS y LSIL. La resolución espontánea de estos hallazgos es lo más frecuente, por lo cual no tienen indicado la colposcopia, pero si la citología por PAP posterior al parto.
- ASCUS y LSIL en embarazadas mayores de 20 años debe ser manejado como en no embarazadas. Con la única salvedad, que la colposcopia se puede correr hasta 6 semanas posteriores al parto.
- Se recomienda la colposcopia para todas las mujeres adolescentes y no adolescentes, con células escamosas atípicas en las que no se

puede excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H), lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y células glandulares atípicas (AGC). (55)

Las lesiones premalignas como por ejemplo lesiones intraepiteliales (CIN) y sospechosas de neoplasias deben ser biopsiadas. Si las biopsias dan negativas para malignidad o lesiones pre malignas, se indicará un nuevo PAP y colposcopia posterior a las seis semanas del parto.

Las biopsias cervicales se pueden realizar sin riesgo durante el embarazo, pero no se debe proceder al curetaje endocervical, puesto que se plantea aumento de riesgo de inducir trabajo de parto pretérmino y como consecuencia aborto. (89)

COLPOSCOPIA EN EL EMBARAZO

La evaluación colposcópica en la embarazada es todo un desafío, dado que los cambios ocurridos en el cuello uterino durante el embarazo pueden llevar a falsos positivos, por ejemplo, el aumento de la vascularización del ectropion, se puede teñir con ácido acético simulando una lesión neoplásica maligna. Por el contrario, las lesiones cervicales neoplásicas al principio del embarazo pueden confundirse con la versión normal de la unión escamoso-cilíndrica o la decidualización cervical benigna.

Evaluación de la zona de transformación

Si la colposcopia al principio del embarazo no es satisfactoria, repetir el procedimiento en 6 a 12 semanas puede resultar una conducta satisfactoria, porque la zona de transformación puede haber "migrado" al ectocérvix, lo que permite un examen adecuado a las 20 semanas de gestación.

La confiabilidad de la colposcopia con biopsia dirigida, no está relacionada con la etapa del embarazo cuando la realiza un colposcopista experimentado y familiarizado con los cambios del cuello uterino que ocurren en mujeres embarazadas. A continuación, se mencionan los siguientes reportes que ilustran la confiabilidad de la colposcopia y la biopsia durante el embarazo:

- En un estudio con 612 pacientes embarazadas con citología anormal, se confirmó una concordancia del 95% entre la biopsia y el diagnóstico final, por lo que el PAP y la colposcopia con biopsia, son métodos seguros de diagnóstico de enfermedad cervical. (27)
- Hay otro estudio que demuestra, que si bien la concordancia entre la sospecha clínica y el diagnóstico es alta (72.6), puede haber sobrestimación en 17.6 y desestimación en 9.8 de los casos. De esta manera se habría demostrado que no cambia la sensibilidad de la colposcopia en embarazadas y no embarazadas. (9) De las pacientes estudiadas con HSIL previo al parto, se demostró la persistencia del alto grado en el post parto, por lo cual es esencial la evaluación postparto de toda lesión sospechosa.

INDICACIONES Y REALIZACIÓN DE LA CONIZACIÓN EN EL EMBARAZO.

Las indicaciones tradicionales para la conización cervical en la población no embarazada, no rigen de la misma manera durante el embarazo. La conización diagnóstica en pacientes no embarazadas, se realiza para excluir el cáncer invasivo cuando una biopsia por punción muestra solo enfermedad microinvasiva o adenocarcinoma in situ (estadio IA o IB microscópico, sin lesión clínicamente visible), porque la profundidad máxima de invasión solo se puede determinar mediante el examen de la totalidad de la lesión. Por el contrario, la conización diagnóstica, sólo se indica durante el embarazo si la confirmación de la enfermedad invasiva puede variar el momento o el modo del parto, de lo contrario, la conización

debe quedar en suspenso hasta el período posparto para evitar una posible interrupción del embarazo. (25)

De realizarse la conización preparto, el momento ideal sería el segundo trimestre, preferiblemente entre las 14 y 20 semanas de edad gestacional. La conización cervical, no debe realizarse dentro de las cuatro semanas anteriores a la fecha estimada del parto, porque el trabajo de parto puede hacer que la herida de conización reciente produzca una hemorragia o se extienda.

Teóricamente, la eversión de la unión escamocolumnar relacionada con el embarazo, simplifica el procedimiento de conización en mujeres embarazadas. Con frecuencia, una biopsia en forma de cuña limitada es todo lo que se necesita para producir una muestra de diagnóstico adecuada. Algunos expertos sugieren que extirpar una muestra en forma de "moneda" en lugar de una muestra en forma de "cono" puede limitar la ruptura del canal endocervical, minimizar las morbilidades asociadas con la pérdida de sangre y evitar la afectación de las membranas fetales. De requerir una verdadera conización, una opción es realizar inmediatamente un cerclaje de cono para prevenir alguna alteración provocada por el procedimiento. (32)

Las posibles complicaciones de la conización durante el embarazo incluyen: hemorragia (5 a 15%), aborto espontáneo, rotura prematura de membranas, trabajo de parto o parto prematuro e infección.

La muerte fetal es poco común, se han notificado semanas después del procedimiento de conización y, en algunos casos, se atribuyó a corioamnionitis. (33) Cuando la frecuencia de la hemorragia operatoria supera los 500 ml, se correlaciona con el trimestre en el que se realiza el procedimiento: el riesgo es mínimo en el primer trimestre, alrededor del 5% en el segundo y alrededor del 10% en el tercero. (8)

ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS

Durante el embarazo, las imágenes de diagnóstico en ocasiones también son necesarias para permitir un correcto asesoramiento del estadio de la enfermedad. La seguridad de dichas imágenes debe estar bien establecida y limitar la exposición de radiaciones ionizantes al feto, dado que un diagnóstico perdido o retrasado, puede representar un riesgo mayor para las pacientes y sus embarazos, que cualquier peligro asociado con la radiación ionizante. Generalmente, la percepción de riesgo fetal es mayor que el riesgo real.

- **Radiografía de tórax** debe realizarse con protección abdomino-pélvica, de manera de realizar una correcta evaluación pleuro-pulmonar en busca de una enfermedad metastásica.
- **La ecografía y/o la resonancia magnética (RM):** tal como se mencionó en el primer capítulo, se indica para evaluar la afectación del hígado y del tracto urinario. En las embarazadas la RM abdomino-pélvica está contraindicada en el primer trimestre, pero a posterior hay evidencia de que es segura su indicación. En el embarazo tiene una sensibilidad del 93% y un VPN mayor a 95% para evaluar el compromiso parametrial. (10) Durante el tratamiento neoadyuvante, el mismo puede ser monitoreado cada 4 semanas hasta la semana 30. (75)
- **PET-TC:** es controversial su utilización durante el embarazo. Hay estudios con un número pequeño de pacientes, que han demostrado que no sería dañina para el feto, pero dado el poco valor estadístico de dicha evidencia científica y el potencial riesgo de daño fetal, no se recomienda esta imagenología en el embarazo. (14)

LINFADENECTOMÍA

Para la estadificación quirúrgica de varias neoplasias ginecológicas, incluido el carcinoma de endometrio y ovario, es fundamental la evaluación de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos. Históricamente, tal como se detalló en el primer capítulo, el CCU se clasificó basándose únicamente en los hallazgos clínicos, sin embargo, en 2018 se agregaron la evaluación quirúrgica y radiológica al sistema de estadificación. Los objetivos quirúrgicos y oncológicos de la disección de los ganglios linfáticos, son definir la extensión de la enfermedad y, por lo tanto, orientar el tratamiento posterior. La linfadenectomía también puede tener un objetivo terapéutico, en condiciones en las que la extirpación de ganglios que albergan enfermedad metastásica, mejora la supervivencia. (69)

Con respecto al CCU y embarazo, la estandarización de la linfadenectomía se ha incorporado en los últimos años, puesto que es segura, reproducible y hay evidencia de centros de referencia de que se puede realizar por vía laparoscópica y vía laparotómica, preferentemente vía laparoscópica hasta las 22 semanas de gestación. Brinda información sobre el estatus linfoganglionar, permite realizar un triage de las pacientes embarazadas que son de alto riesgo, que tienen ganglios positivos, y en la que se necesita si o si interrumpir el embarazo, o por lo contrario posibilita la tranquilidad de continuar el embarazo, realizar la quimioterapia neoadyuvante o inclusive diferir el tratamiento hasta después de finalizado el embarazo, sin afectar obviamente los resultados obstétricos neonatales. (2) (37) (84)

FACTORES PRONÓSTICOS A CONSIDERAR

Se detalla en el primer capítulo, que la FIGO propuso una estadificación en común para embarazadas y no embarazadas, basadas en los hallazgos clínicos. Los factores pronósticos se consideran entonces teniendo en cuenta:

- a) Estadío FIGO.
- b) Tamaño tumoral.
- c) Ganglios pélvicos y paraaórticos,
- d) Tipo histológico (los adenocarcinomas tienen peor pronóstico que los escamosos).

La mayoría de los estudios, no evidencian diferencia en los resultados en el pronóstico oncológico materno en las pacientes con CCU invasivo durante el embarazo, frente a las no embarazadas. Como ejemplo de esto, un estudio retrospectivo comparó 40 mujeres con enfermedad oncológica asociada al embarazo, con 89 mujeres no embarazadas con CCU. La sobrevida materna no fue diferente luego de 30 años de seguimiento. (57)

TRATAMIENTO EN LA PACIENTE EMBARAZADA.

ESTADIO 0- ESTADIO IA

El tratamiento de la enfermedad preinvasiva, en lo posible debe diferirse hasta el postparto y la paciente debe ser reevaluada hasta la semana 6 a 8 posterior al parto. Está incluida también en dicha conducta, la enfermedad preinvasiva de alto grado, dado que el riesgo de transformarse en invasiva es bajo. Con respecto a la vía de finalización del embarazo, se ha demostrado que no afecta la regresión o progresión tumoral, por lo que tanto la vía vaginal como la cesárea son válidas. (1) (93) (91)

Manejo de la enfermedad invasiva.

El abordaje adecuado de la enfermedad en el binomio materno-fetal es un completo desafío para los especialistas. Lo fundamental es el manejo con la ayuda de un equipo multidisciplinario a disposición de la paciente y su familia.

Al momento de tomar decisiones terapéuticas se deben tener en cuenta 4 pilares fundamentales:

- 1) El estadio de la enfermedad:
 - a) EIA1: conización.
 - b) EIA2-IB1: escisión local (conización, traquelectomía, linfadenectomía)
 - c) >EIB2: no quirúrgico, se indica QT neoadyuvante.

- 2) La viabilidad fetal
- 3) El deseo o no de preservar el embarazo.
- 4) Los deseos de paridad (fertilidad) de la paciente: paridad satisfecha o insatisfecha.

Se recomienda el tratamiento inmediato, independientemente de la edad gestacional en las siguientes situaciones:

- Evidencia de metástasis ganglionares.
- Enfermedad progresiva durante el embarazo.
- Elección de la paciente de finalizar el embarazo. (1)

El primer debate en una mujer embarazada con reciente diagnóstico de CCU, es la posibilidad de interrupción del embarazo.

Si la paciente y su pareja (si ella desea que él participe en esta decisión) expresan la esperanza de mantener el embarazo, la mayoría de los tratamientos se aplicarán después del parto. Se debe comunicar con antelación a la paciente, que para evitar complicaciones del parto (como hemorragia) causadas por la dilatación cervicouterina, su parto será por cesárea planificada, antes del inicio de su trabajo de parto.

En caso de que la paciente no desee mantener el embarazo, el tratamiento se determina según la fase del cáncer, de la misma manera descrita para casos de mujeres no embarazadas. (67)

INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO

En Uruguay desde el 11 de agosto de 2015, la interrupción voluntaria del embarazo está amparada por la ley hasta las 12 semanas de gestación, eximiendo a la embarazada de cualquier prejuicio si desea realizarse interrupción voluntaria del mismo. Si hubiere una situación de enfermedad en el embarazo, y dicha enfermedad amenaza la vida de la embarazada, la interrupción del embarazo está amparada por la ley con anterioridad al 2015. (60)

Si la paciente desea interrumpir el embarazo: con paridad insatisfecha.

Para los estadios localizados EIA1-IB1: el manejo es quirúrgico.

En los estadios EIA1 independientemente del deseo de fertilidad, la conización es el tratamiento de elección y no afecta la misma, aunque es de suma importancia que las pacientes entiendan que la conización cervical durante el embarazo, puede estar asociada con una morbilidad significativa y complicaciones perinatales, tal como ya se explicó anteriormente. El riesgo de dichas complicaciones aumenta con la edad gestacional en el momento del procedimiento y el volumen de tejido extraído. (8) (34)

En los EIA2 al IB1, cursando embarazo menor a 24 semanas de gestación, está indicada la histerectomía radical. En estas pacientes debe evaluarse su deseo de paridad, y tomar la decisión con todo el apoyo del equipo multidisciplinario, por lo que otra alternativa es la traquelectomía radical asociada a linfadenectomía radical.

En los Estadios >IB2 el foco terapéutico debe centrarse en la finalización del embarazo, para luego comenzar con QT y RT.

Si la paciente desea interrumpir el embarazo: con paridad satisfecha.

En estadios localizados, se recomienda histerectomía. En estadios avanzados el abordaje debe ser similar a pacientes no embarazadas.

Si la paciente desea continuar el embarazo:

Es necesario afrontar la situación, tal como ya se ha mencionado, con un abordaje multi e interdisciplinario. La conducta se centra en la quimioterapia neoadyuvante que permitirá la prolongación del embarazo.

El tratamiento combinado de QT/RT en la enfermedad localmente contenida, sería la conducta óptima en una paciente no embarazada.

En la embarazada, la proximidad del feto con los campos del tratamiento radiante puede ser la causa de daño fetal y aborto, acentuado en el primer y segundo trimestre. Si bien no se cuenta con demasiada evidencia científica, el tratamiento con RT está contraindicado en esta situación. (21)

Si la paciente desea continuar el embarazo: menor a 25 semanas de EG.

Se sugiere que las pacientes se sometan a una linfadenectomía, siempre que se pueda realizar de manera segura. Los datos aportados en este capítulo indican que la linfadenectomía se puede realizar en el primer y la

mayor parte del segundo trimestre sin un mayor riesgo de complicaciones. Si los ganglios son negativos para el cáncer, el tratamiento se basará en la extensión de la enfermedad cervical.

- En el EIA1 se puede manejar una conducta expectante o conización. Aunque se dispone de poca evidencia, esta estrategia parece ser suficiente y relativamente segura. (86)
- En estadios IA2 al IB1 el riesgo de invasión parametrial es menor al 1%, por lo que la conización es suficiente. (36)
- En IB2, IB3 o II se ofrece quimioterapia neoadyuvante si no hay evidencia de afectación de los ganglios linfáticos en la linfadenectomía. A modo alternativo, la QT neoadyuvante se puede administrar sin linfadenectomía de estadificación previa, en cuyo caso, la estadificación quirúrgica debe realizarse de 6 a 8 semanas postparto.

En una revisión de 50 mujeres que realizaron tratamiento con QT neoadyuvante, la mediana de EG en el momento del diagnóstico fue de 19 semanas. La QT se basaba en platino y su administración fue a intervalos de 3 semanas hasta las 33 semanas de EG en promedio, la tasa de respuesta general fue de aproximadamente el 90%. Se realizó el seguimiento por 2 años, la supervivencia por estadio se informó como:

- Estadio IB1: 94%
- Estadio IB2: 70%
- Estadio > IB - 70%

Los pacientes con evidencia de afectación ganglionar, confirmada mediante linfadenectomía o sospechada con base en los hallazgos de imagen, tienen CCU avanzado. Para las mujeres que desean preservar

sus embarazos, las opciones de tratamiento incluyen: quimioterapia neoadyuvante o parto temprano. (3)

Si la paciente desea continuar el embarazo: mayor a 25 semanas de EG.

La linfadenectomía, pasa a ser considerada menos importante debido a los mayores riesgos asociados con la cirugía y el tamaño del útero. Por lo tanto, las decisiones sobre el tratamiento serán pautadas dependiendo del estadio clínico de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

- EIA al IB1 con un tumor <2 cms: se retrasa el tratamiento hasta 6 a 8 semanas del postparto.

Un estudio con 98 embarazadas con CCU EI-EII en las cuales el tratamiento fue retrasado, dio por resultado que no hubo progresión de la enfermedad y el 96% de las pacientes estaban sanas y sin enfermedad en el seguimiento. (46)

Otro estudio caso-control realizó una comparación con 45 embarazadas con CCU EI, diagnosticadas durante el embarazo o dentro de los 6 meses del postparto y 44 mujeres no embarazadas. En 10 de las pacientes, el tratamiento se aplazó hasta 8 semanas después del parto. La SG a 5 años fue de 80% en las embarazadas y 82% en las no embarazadas, por lo que se concluyó que no hay diferencias en SG para ambos grupos. (90)

- E>IB1 con tumor >2 cms. No se dispone de suficiente evidencia para el manejo de este estadio. Los expertos recomiendan no retrasar el tratamiento para tumores >4 cms, tampoco retrasarlos si hay compromiso ganglionar. Si la paciente opta por retrasar el tratamiento debería ofrecerse neoadyuvancia hasta el parto. (30)

SEGUIMIENTO Y CONTROL DURANTE EL EMBARAZO

Es prioritario vigilar que la enfermedad no progrese durante el embarazo, la estrategia de vigilancia dependerá de la extensión de la enfermedad.

- a) En EIA1 el seguimiento es clínico y colposcópico cada 3 meses.
- b) En mayores a EIA1, que optaron por retrasar el tratamiento e iniciar QT neoadyuvante, al seguimiento clínico y colposcópico, debe agregarse RM sin contraste cada 4 semanas hasta la semana 30 de gestación.

En las pacientes que se evidencie progresión de la enfermedad, debe de iniciarse tratamiento definitivo. (10)

EMBARAZADAS CON ENFERMEDAD METASTÁSICA

En las pacientes en EIV, con evidencia de enfermedad fuera del cuello uterino que afecta a otros órganos (p. Ej., Hígado o pulmones), el pronóstico asociado es malo y se espera que el embarazo haga que la situación sea aún más difícil psicológica y emocionalmente para la paciente y su familia. Es fundamental que se aborden activamente las necesidades psicosociales de las mujeres en esta situación, incluso mientras se desarrolla un plan de tratamiento, el cual tiene como objetivo el control de la enfermedad, no la cura. Por lo tanto, a estas mujeres se les debe ofrecer quimioterapia con agentes en uso, para mujeres con cáncer de cuello uterino metastásico o recidivante, que no estén embarazadas. Los agentes quimioterapéuticos de elección (cisplatino y paclitaxel) se pueden iniciar durante el embarazo.

QUIMIOTERAPIA EN EL EMBARAZO

El potencial efecto teratogénico de la quimioterapia es lo que más preocupa cuando se realiza un tratamiento durante el embarazo, el mismo depende de la edad gestacional. La QT se contraindica durante el primer trimestre por el riesgo de aborto y malformaciones fetales. En el primer trimestre, el riesgo estimado varía entre 7.5% a 17% con monoquimioterapia (MQT) y aumenta a 25% con poliquimioterapia (PQT). Si el tratamiento es realizado durante el segundo y tercer trimestre, el riesgo de resultados adversos a nivel del feto es similar al de embarazos normales. (1-3%). Los resultados neonatales son inconclusos, dado el bajo nivel de evidencia y escaso seguimiento a largo plazo. (94)

El efecto de la QT en el feto se relaciona con la EG: las mutaciones durante la implantación son letales durante la organogénesis (semanas 2-8), puede producir malformaciones cardíacas, relacionadas al tubo neural y desarrollo de las extremidades. El sistema nervioso central es vulnerable aun semanas después, es por ello que se debe tener precaución con la QT neoadyuvante.

Si bien ninguno de los casos reportados ha demostrado anormalidades fetales posterior a la utilización de QT neoadyuvante durante el embarazo, el número de casos es pequeño y la gran mayoría de los estudios son retrospectivos.

En el segundo y tercer trimestre pueden presentarse efectos adversos como:

- Muerte fetal en el útero.
- Bajo peso al nacer.
- Prematuridad.
- Mielotoxicidad.

- Infertilidad.
- Trastornos del desarrollo psicomotriz.
- Carcinogénesis.

Los objetivos del tratamiento con QT neoadyuvante son:

- 1) reducir el tamaño del tumor.
- 2) prevenir la progresión de la enfermedad hasta alcanzar la viabilidad del feto.

La QT neoadyuvante en el embarazo debe ser administrada hasta la semana 34-35, de manera de planificar la interrupción del mismo a término para 3 semanas posterior a finalizar el tratamiento, con el fin de disminuir el riesgo de sangrado, anemia o infección, secundario a hematotoxicidad por QT.

El tratamiento más utilizado, es la combinación de cisplatino más paclitaxel cada 3 semanas por un máximo de 6 ciclos. Hay evidencia que comprueba que el cisplatino traspasa la barrera placentaria. En un estudio de 21 embarazadas con CCU que recibieron cisplatino durante el embarazo, dio como resultado que la concentración del mismo en el líquido amniótico era del 11% versus el 42% en sangre materna. El cisplatino, también está más concentrado en la madre por bajos niveles de albúmina materna, lo que puede llevar a mayor ototoxicidad y nefrotoxicidad materna. En el recién nacido, la neutropenia transitoria es un efecto conocido de la exposición a cisplatino transplacentario. (47) (94) (95)

En una revisión de 48 embarazadas expuestas al cisplatino durante la gravidez, los recién nacidos fueron sanos en un 67.4% y las complicaciones mayores fueron asociadas a la prematurez. No se recomienda el uso de gemcitabine, vinorelbine, topotecan o agentes biológicos por carecer de evidencia segura para el feto. (21)

Se detalla a continuación un trabajo en América Latina publicado en el año 2019: Una revisión de 39 estudios, con solamente 88 pacientes embarazadas con CCU en estadios iniciales, en las cuales se evalúa la respuesta de la quimioterapia neoadyuvante, tuvo como resultado una respuesta completa en el 8.7%, parcial en el 46%, estable del 42% y solamente una progresión en el 2.9%. Por lo tanto, en caso de que el tratamiento pueda ser postergado con el fin de alcanzar la madurez pulmonar fetal y la madurez fetal, la QT neoadyuvante es utilizada en el manejo de este grupo de pacientes y de este escenario lamentable que muchas veces nos enfrentamos, que permite controlar la enfermedad y evitar la potencial progresión.

Este grupo latinoamericano realizó un estudio retrospectivo, multicéntrico, en el cual se incorporaron todas las pacientes tratadas por cada uno de los centros de referencia con CCU y embarazo, en los cuales se realizó la neoadyuvancia, seguidas con examen físico y con imágenes durante el tratamiento con oncología médica, se valoraron los resultados oncológicos y los resultados obstétricos de dichas pacientes.

Con una mediana de 34 años de edad, la enfermedad se presenta en un 60% en estadio IB y el 40% en estadios localmente avanzados. En cuanto al diagnóstico por trimestre, el 33% se diagnosticó en el primer trimestre, el 60% en el segundo trimestre y el 6% en el tercer trimestre. La respuesta fue un 36% estable, 9.1% parcial, 1% completa y se registró 1 fallecimiento por un estadio avanzado en IIB. (54)

CONTROL POSTERIOR AL TRATAMIENTO DEFINITIVO

El 75% de las recurrencias se detectan durante los 2 primeros años que siguen al tratamiento, por lo que debe realizarse un estricto control y seguimiento de las pacientes.

- Control clínico con examen rectal-vaginal y citología vaginal cada 3-4 meses los primeros 2 años. Luego cada 6 meses del 3º al 5º año y por último anual.
- Radiografía de tórax anual.
- Hemograma, función hepática y renal cada 6 meses por 5 años.
- En estadíos avanzados tomografía o resonancia de abdomen y pelvis anual. La RNM tiene un rol primordial en la evaluación de la respuesta al tratamiento. (17)

CONCLUSIONES

El CCU en el embarazo es la neoplasia ginecológica más frecuente en la edad reproductiva de la mujer, de la cual se conoce su agente causal: el VPH. Se han implementado programas de tamizaje poblacional para la prevención y detección precoz, en etapa pre-cancerígena, en la que la paciente pueda recibir tratamiento oportuno. Dichos programas son trascendentales, dado que el CCU en estadios iniciales suele ser asintomático y solamente se puede descubrir como resultado de un seguimiento ginecológico de rutina.

Frente a esta patología intervienen múltiples factores de riesgo y coadyuvantes que se interrelacionan de forma epidemiológica y molecular, actúan en el intervalo que existe entre el agente precursor y el desarrollo del carcinoma, agravando la inflamación a nivel del cuello uterino, lo cual favorece de igual modo el perfil de mutación del VPH. No obstante, si bien el VPH es un factor predisponente, es un elemento prevenible ya que casi todas las muertes por CCU pueden ser evitadas si se realizan las intervenciones multidisciplinarias adecuadas, que incluyan los programas mencionados en el párrafo anterior, que profundicen en los pilares de prevención, tamizaje, diagnóstico precoz y tratamiento.

Es importante destacar, que si bien la infección por el VPH del tracto genital es común, el CCU sólo evoluciona en un porcentaje pequeño de mujeres infectadas. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y el virus por sí solo no es suficiente para causar una neoplasia cervical. Cuando la infección por VPH persiste, el tiempo transcurrido desde la infección inicial hasta el desarrollo de la

neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, y finalmente, el cáncer invasivo, toma una media de 15 años, aunque se han descrito casos más rápidos.

Con respecto al nivel socioeconómico bajo como factor de riesgo, es influyente por el número importante de mujeres que consultan por primera vez al momento de cursar un embarazo. Es la situación oportuna y estratégica para la captación y educación en dicha prevención, en donde la Obstetra Partera tiene un rol fundamental por ser un profesional que se encuentra en la asistencia en esa ocasión, fomentando por su perfil profesional el acercamiento al sistema de salud y los cuidados, tanto preventivos como en sus derivaciones oportunas.

Es así como se prioriza la intercomunicación con la Obstetra Partera como una herramienta fundamental, ya que reduce la incertidumbre y mejora la capacidad de la paciente para actuar, entienda lo que está sucediendo, sea cooperativa, cumpla con las indicaciones a posterior y retorne a los siguientes controles o a continuar su tratamiento.

Con respecto a los cambios fisiológicos y hormonales del cuello uterino durante el embarazo, duplica o triplica su tamaño y en el exocérnix se agranda la zona de transformación (ectropion), por lo que la exposición al VPH en dicha circunstancia a través de las relaciones sexuales, puede favorecer la infección y explicar las asociaciones del CCU de células escamosas, con un primer parto a una edad temprana o con antecedentes de múltiples embarazos. Otros factores que según estudios, también pueden aumentar el riesgo de infección por VPH (y por lo tanto de CCU), son: tener múltiples parejas sexuales, o compañeros íntimos con múltiples parejas sexuales.

En cuanto a la relación existente entre el CCU y el embarazo, este conlleva ciertos desafíos al momento de la evaluación diagnóstica, dado que muchos de los síntomas de la enfermedad son similares a los asociados a un embarazo normal, por lo que el diagnóstico podría llegar a retrasarse en una mujer embarazada. Están contraindicados asimismo algunos estudios imagenológicos, pudiéndose realizar resonancia magnética sin contraste sólo a partir del segundo trimestre.

Al momento de tomar decisiones deben ser considerados ciertos pilares fundamentales que también afectan el resultado: el estadio al momento del diagnóstico, el tamaño tumoral, el estado ganglionar, el subtipo histológico, la edad gestacional y los deseos de paridad materna. Por lo tanto, el tratamiento debe ser individualizado en cada caso en particular, intentando se logre un resultado óptimo tanto para la madre como para el hijo.

En estadios avanzados y en el caso de que el tratamiento pueda ser postergado con la finalidad de alcanzar la madurez fetal y así minimizar las complicaciones propias de la prematuridad, la QT neoadyuvante puede ser utilizada para el manejo de este grupo de pacientes y para abordar esta situación angustiante que hay que enfrentar, permitiendo controlar la enfermedad y evitar la eventual progresión. El potencial efecto teratogénico de la quimioterapia es lo que más preocupa cuando se utiliza en el embarazo, por lo cual el mismo depende de la edad gestacional, está contraindicada en el primer trimestre por el riesgo de aborto y malformaciones fetales, y en el segundo y tercer trimestre puede presentar efectos adversos como: óbito fetal, bajo peso al nacer, prematuridad, mielotoxicidad, infertilidad, trastornos del desarrollo psicomotriz y carcinogénesis.

El cisplatino también está más concentrado en la madre por bajos niveles de albúmina materna, lo que puede derivar a una mayor ototoxicidad y nefrotoxicidad materna. En el recién nacido, la neutropenia transitoria es un efecto conocido de la exposición a cisplatino transplacentario.

La mayoría de los estudios no evidencian diferencia en los resultados en el pronóstico oncológico materno, en las pacientes con CCU invasivo durante el embarazo frente a las no embarazadas. Es sustancial vigilar que la enfermedad no progrese durante el embarazo, por lo cual debe desarrollarse un estricto control de vigilancia.

El abordaje adecuado de la enfermedad en estadíos avanzados, en el binomio materno-fetal es un completo desafío, dado que el embarazo conlleva a que la situación sea aún más difícil psicológica y emocionalmente tanto para la paciente como para su familia. Lo fundamental es el manejo con la ayuda de un equipo multidisciplinario, volviendo a destacar el rol de la Obstetra Partera, para afrontar las necesidades psicosociales de las mujeres en esta etapa, incluso mientras se está desarrollando un plan para el tratamiento que por lo menos, logre el control de la enfermedad y mejore su calidad de vida, aunque no sea curativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ackermann, S.; Gehrsitz, C.; Mehlhorn, G. & Beckmann, M.W. (2006). "Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy". *Acta Obstet Gynecol Scand*. Erlangen. Vol.85, núm.9, pp. 1134-1137. Malden. ISSN: 1600-0412.
- 2- Alouini, S.; Rida, K. & Mathevet, P. (2008). "Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy." *Gynecol Oncol*. Lyon. Vol.108, núm.3, pp. 472-477. Nueva York. ISSN: 1095-6859.
- 3- Amant, F.; Halaska, M.J.; Fumagalli, M.; Dahl Steffensen, K.; Lok, C.; Van Calsteren, K.; ... Nulman, I. (2014). "Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting". *Int J Gynecol Cancer*. Leuven. Vol.24, núm.3, pp. 394-403. Londres. ISSN: 1525-1438.
- 4- American Cancer Society. (2019). *How Radiation Therapy Is Used to Treat Cancer*. Atlanta.: American Cancer Society. Recuperado el 20/04/2021 desde: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/basics.html>
- 5- Appleby, P.; Beral, V.; Berrington de González, A.; Colin, D.; Franceschi, S.; Goodhill, A.; ... Sweetland, S. (2006). "Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies". *Int J Cancer*. Oxford. Vol.118, núm.6, pp. 1481-1495. Nueva York. ISSN: 1097-0215.

6- Appleby, P.; Beral, V.; Berrington de González, A.; Colin, D.; Franceschi, S.; Goodhill, A.; ... Sweetland, S. (2007). "Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies". *Lancet. Oxford*. Vol.370, núm.9599, pp. 1609-1621. Londres. ISSN: 1474-547X.

7- Arends, M.J.; Buckley, C.H. & Wells, M. (1998). "Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia." *J Clin Pathol*. Edimburgo. Vol. 51, núm.2, pp. 96-103. Londres. ISSN: 1472-4146.

8- Averette, H.E.; Nasser, N.; Yankow, S.L. & Little, W.A. (1970). "Cervical conization in pregnancy. Analysis of 180 operations". *Am J Obstet Gynecol*. Miami. Vol.106, núm.4, pp. 543-549. Nueva York. ISSN: 1097-6868.

9- Baldauf, J.J.; Dreyfus, M.; Ritter, J. & Philippe, E. (1995). "Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Strasbourg. Vol.62, núm.1, pp. 31-36. Limerick. ISSN: 1872-7654.

10- Balleyguier, C.; Fournet, C.; Ben Hassen, W.; Zareski, E.; Morice, P.; Haie-Meder, C.H.; ... Lhommé, C. (2013). "Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging". *Clin imaging*. Villejuif. Vol.37, núm.1, pp. 70-76. Nueva York. ISSN: 1873-4499.

11- Barrios, E. & Musetti, C. *Cáncer de cuello uterino en Uruguay período 2009 al 2013. V Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay*. Montevideo: Comisión Honoraria de la Lucha contra el Cáncer. Registro Nacional del Cáncer. Recuperado el 15/3/21 desde:

<https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/V-Atlas-de-MORTALIDAD-por-Cancer-en-el-Uruguay-Periodo-2009-2013-uc96>

12- Berois, N.; Heard, I.; Fort, Z.; Alonso, R.; Sica, A.; Moerzinger, P.; ... Favre, M. (2014). "Prevalence of Type-Specific HPV Infection in Uruguay". *J Med Virol*. Montevideo. Vol.86, núm.4, pp. 647- 652. Nueva York. ISSN: 1096-9071.

13- Bhatla, N.; Cuello Fredes, M; Denny, L.; Grenman, S.; Karunaratne, K.; Kehoe, S.; ... Sankaranarayanan, R. (2019). "Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri" [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129-135]". *Int J Gynaecol Obstet*. Nueva Delhi. Vol.147, núm.2, pp. 279-280. Malden. ISSN: 1879-3479.

14- Bhatla, N.; Aoki, D.; Sharma, D.N. & Sankaranarayanan, R. (2018). "Cancer of the cervix uteri". *Int J Gynaecol Obstet*. Nueva Delhi. Vol.143, núm.2, pp. 22-36. Malden. ISSN: 1879-3479.

15- Bottaro, S.; Fernandez, M.L.; Gonzalez, F.; Nozar, M.F.; Rodriguez, K.; Rubano, L.; ... Sanchez, J.M. (2014). *Guía de práctica clínica de tamizaje de cáncer de cuello de útero*. Montevideo: Ministerio de Salud Pública.

16- Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell, G.; Saville, A.M. & Gertig, D.M. (2011). "Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study". *Lanceta*. Melbourne. Vol.377, núm.9783, pp. 2085-2092. Londres. ISSN: 1474-547X.

17- Cátedra de Oncología Clínica. (2020). *Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento*. Montevideo. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas.

18- The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2012). "Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women". *Obstet Gynecol*. Washington, D.C. Vol.120, núm.1, pp. 197-206. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

19- Collins, Y.; Einstein, M.H.; Gostout, B.S.; Herzog, T.J.; Massad, L.S.; Rader, J.S.; ... Wright, J. (2006). "Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists". *Gynecol Oncol*. Rochester. Vol.102, núm.3, pp. 552-562. Nueva York. ISSN: 1095-6859.

20- Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. (2019). *Comisión contra el Cáncer celebra el Día Mundial de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino*. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Recuperado el 25/04/2021 desde: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Comision-contra-el-Cancer-celebra-el-Dia-Mundial-de-Prevencion-de-Cancer-de-Cuello-Uterino-uc129>

21- Dalrymple, J.L.; Gilbert, W.M.; Leiserowitz, G.S.; Romero, B.; Xing, G.; Danielsen, B.; ... Smith, L.I. (2005). "Pregnancy associated cervical cancer: obstetric outcomes". *J Matern Fetal Neonatal Med*. Davis. Vol.17, núm.4, pp. 269-276. Londres. ISSN: 1476-4954.

22- de Sanjose, S.; Quint, W.G.; Alemany, L.; Geraets, D.T.; Klaustermeier, J.E.; Lloveras, B.; ... Bosch, F.X. (2010). "Human papillomavirus genotype

attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study". *Lancet Oncol.* Barcelona. Vol.11, núm.11, pp. 1048-1056. Londres. ISSN: 1474-5488.

23- Devita,V; Lawrence,T & Rosenberg,S. (2017). *Cáncer. Principios y prácticas de oncología*. 10a. ed. Philadelphia: Amolca.

24- Doorbar, J. (2006) "Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer". *Clin Sci.* Londres. Vol.110, núm.5, pp. 525-541. Londres. ISSN: 1470-8736.

25- Douvier, S.; Filipuzzi, L. & Sagot, P. (2003). "Management of cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy". *Gynecol Obstet Fertil.* Dijon. Vol.31, núm.10, pp. 851-855. Paris. ISSN: 1769-6682.

26- Duggan, B.; Muderspach, L.I.; Roman, L.D.; Curtin, J.P.; d'Ablaing tercero, G. & Morrow, C.P. (1993). "Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy." *Obstet Gynecol.* Los Angeles. Vol.82, núm.4, pp. 598-602. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

27- Economos, K.; Perez Veridiano, N.; Delke, I.; Collado, M.L. & Tancer, M.L. (1993). "Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience." Nueva York. *Obstet Gynecol.* Vol.81, núm.6, pp. 915 - 918. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

28- Farreras, P.; Valenti, P. & Rozman, C. (2012). *Medicina Interna Vol.1*. 17a. ed. Barcelona: Ed. Elsevier.

29- Fescina, RH.; De Mucio, B.; Diaz Roselloo JL.; Martinez, G. & Serruya, S. (2010). *Salud sexual y reproductiva. Guías para el continuo de atención*

de la mujer y el recién nacido focalizadas en APS. 2ª.ed. Montevideo. Centro Latinoamericano de Perinatología.

30- Germann, N.; Haie-Meder, C.; Morice, P.; Lhomme, C.; Duvillard, P.; Hacene, K.; ... Gerbaulet, U. (2005). "Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer". *Ann Oncol.* Vol.16, núm.3, pp. 397-402. Londres. ISSN: 1569-8041.

31- Gierisch, J.M.; Coeytaux, R.R.; Urrutia, R.P.; Havrilesky, L.; Moorman, P., Lowery, W., Dinan, M.; ... Myers, E.R. (2013). "Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review". *Cancer Epidemiol Biomarkers.* Carolina del Norte. Vol.22, núm.11. pp. 1931-1943. Philadelphia. ISSN: 1538-7755.

32- Goldberg, G.L.; Altaras, M.M. & Block, B. (1991). "Cone cerclage in pregnancy". *Obstet Gynecol.* Ciudad del Cabo. Vol.77, núm.2, pp. 307-315. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

33- Hannigan, E.V. (1990). "Cervical cancer in pregnancy". *Clin Obstet Gynecol.* Galveston. Vol.33, núm.4, pp. 837-845. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

34- Hannigan, E.V.; Whitehouse, H.H. 3rd.; Atkinson, W.D. & Becker, S.N. (1982). "Cone biopsy during pregnancy". *Obstet Gynecol.* Galveston. Vol.60, núm.4, pp. 450-455. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

35- Hariri, S.; Unger, E.R.; Powell, S.E.; Bauer, H.M.; Bennett, N.M.; Bloch, K.C.; ... Markowitz, L.E. (2012). "Human papillomavirus genotypes in high-grade cervical lesions in the United States". *J Infec Dis.* Atlanta. Vol.206, núm.12, pp. 1878-1886. Oxford. ISSN: 1537-6613.

36- Herod, J.J.; Decruze, S.B. & Patel, R.D. (2010). "A report of two cases of the management of cervical cancer in pregnancy by cone biopsy and laparoscopic pelvic node dissection". *BJOG*. Liverpool. Vol.117, núm.12, pp. 1558-1561. Oxford. ISSN: 1471-0528.

37- Hertel, H.; Possover, M.; Kühne-Heid, R. & Schneider, A. (2001). "Laparoscopic lymph node staging of cervical cancer in the 19th week of pregnancy. A case report." *Surg Endosc*. Jena. Vol.15, núm.3, pp. 324. Nueva York. ISSN: 1432-2218.

38- Hopkins, M.P. & Morley, G.W. (1992). "The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy". *Obstet Gynecol*. Ann Arbor. Vol.80, núm.1, pp. 9-13. Hagerstown. ISSN 1873-233X.

39- Hricak, H.; Gatsonis, C.; Chi, D.S.; Amendola, M.A.; Brandt, K.; Schwartz, L.; ... Mitchell, D.G. (2005). "Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183". *J Clin Oncol*. Nueva York. Vol.23, núm.36, pp. 9329-9337. Alexandria. ISSN: 1527-7755.

40- Hughes, R.R.; Brewington, K.C.; Hanjani, P.; Photopulos, G.; Dick, D.; Votava, C.; ... Coleman, S. (1980). "Extended field irradiation for cervical cancer based on surgical staging". *Gynecol Oncol*. Memphis. Vol.9, núm.2, pp. 153-161. Nueva York. ISSN: 1095-6859.

41- Insinga, R.P.; Liaw, K.L.; Johnson, L.G. & Madeleine, M.M. (2008). "A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and

cancers in the United States". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* North Wales. Vol.17, núm.7, pp. 1611-1622. Philadelphia. ISSN: 1538-7755.

42- International Agency for Research on Cancer. (2007). *Human Papillomavirus (HPV) Infection*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Recuperado el 02/08/20 desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321770>

43- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Oxford University. (2007). "Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies". *Int J Cancer*. Oxford. Vol.120, núm.4, pp. 885-891. Nueva York. ISSN: 1097-0215.

44- Jemal, A.; Bray F.; Center, M.M.; Ferlay, J.; Ward, E. & Forman, D. (2011). "Global cancer statistics". *CA Cancer J Clin*. Atlanta. Vol.61, núm.2, pp. 69-90. Hoboken. ISSN: 1542-4863.

45- Johnson, K.M.; Kines, R.C.; Roberts, J.N.; Lowy, D.R.; Schiller, J.T. & Day, P. M.; (2009). "Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus." *J Virol*. Maryland. Vol.83, núm. 5, pp. 2067-2074. Washington. ISSN: 1098-5514.

46- Karam, A.; Feldman, N. & Holschneider, C.H. (2007). "Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy." *Nat Clin Pract Oncol*. Los Angeles. Vol.4, núm.6, pp. 375-380. Londres. ISSN: 1743-4262.

47- Kohler, C.; Oppelt, P.; Favero, G.; Morgenstern, B.; Runnebaum, I.; Tsunoda, A.; ... Marnitz, S. (2015). "How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy". *Am J Obstet Gynecol*. Hamburgo. Vol.213, núm.2, pp. 206. Nueva York. ISSN: 1097-6868.

48- Kumar, V.; Abbas, AK.; Fausto, N. & Aster; JC. (2015). *Patología estructural y funcional de Robbins y Cotran*. 9a. ed. Chicago: Elsevier.

49- Lagasse, L.D.; Creasman, W.T.; Shingleton, H.M.; Ford, J.H. & Blessing, J.A. (1980). "Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group". *Gynecol Oncol*. Philadelphia. Vol.9, núm.1, pp. 90-98. Nueva York. ISSN: 1095-6859.

50- LaPolla, J.P.; Schlaerth, J.B.; Gaddis, O. & Morrow, C.P. (1986). "The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma". *Gynecol Oncol*. Philadelphia. Vol.24, núm.2, pp. 194-206. Nueva York. ISSN: 1095-6859.

51- Lee, Y.N.; Wang, K.L.; Lin, M.H.; Liu, C.H.; Wang, K.G; Lan, C.C.; ... Wu, C.C. (1989). "Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases." *Gynecol Oncol*. Taiwan. Vol.32, núm.2, pp. 135-142. Nueva York. ISSN: 1095-6859.

52- Levenback,C.; Coleman, R.L.; Burke, T.W.; Lin, W.M.; Erdman, W.; Deavers, M.; ... Delpassand, E.S. (2002). "Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy." *J Clin Oncol*. Houston. Vol.20, núm.3, pp. 688-693. Alexandria. ISSN: 1527-7755.

53- Li, N.; Franceschi, S.; Howell-Jones, R.; Snijders, P. & Clifford, G.M. (2011). "Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication". *Int J Cancer*. Lyon. Vol.128, núm.4, pp. 927-935. Nueva York. ISSN: 1097-0215.

54- Lopez, A.; Rodriguez, J.; Estraa, E.; Aragona, A.; Chavez, C.; Amaro, K.; ... Pareja, R. (2021). "Neoadjuvant chemotherapy in pregnant patients with cervical cancer: a Latin-American multicenter study". *Int J Gynecol Cancer*. Medellín. Vol.31, núm.3, pp. 468-474. Londres. ISSN: 1525-1438.

55- Massad, L.S.; Einstein, M.H.; Huh, W.K.; Katki, H.; Kinney, W.K.; Schiffman, M.; ... Lawson, H. (2013). "2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors." *Obstet Gynecol*. Bethesda. Vol.121, núm.4, pp. 829-846. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

56- Metcalf, K.S.; Johnson, N.; Calvert, S. & Peel, K.R. (2000). "Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: Is there a sentinel node?". *Int J Gynecol Cancer*. West Yorkshire. Vol.10, núm.5, pp. 411-416. Londres. ISSN: 1525-1438.

57- Method, M.W. & Brost, B.C. (1999). "Management of cervical cancer in pregnancy." *Semin Surg Oncol*. Biloxi. Vol.16, núm.3, pp. 251-260. Nueva York. ISSN: 1098-2388.

58- Ministerio de Salud Pública. (2012). *100% mujeres informadas, cuidadas y con el examen de papanicolau al día. Plan Nacional de Prevención Integral de Cáncer de Cuello Uterino*. Montevideo: Ministerio de Salud Pública.

59- Ministerio de Salud Pública. (2013) *Vacuna contra el virus del papiloma humano. Información para su ofrecimiento en el marco del Plan Nacional de Prevención Integral del Cáncer de Cuello Uterino*. Ministerio de Salud Pública.

60- Ministerio de Salud Pública. (2016). *Guía técnica para la interrupción voluntaria del embarazo IVE*. Segunda edición. Montevideo: IPPF (International Planned Parenthood Federation). Iniciativas Sanitarias.

61- Ministerio de Salud Pública. (2019). *Ministerio de Salud Pública recomienda que varones se vacunen contra el VPH para prevenir algunos cánceres*. Montevideo: Uruguay Presidencia. Recuperado el 26/04/21 desde:

<https://www.presidencia.gub.uy/comunicacion/comunicacionnoticias/salud-vacuna-hpv-varones-cancer-cuello-utero-msp>

62- Morimura, Y.; Fujimori, K., Soeda, S., Hashimoto, T.; Takano, Y.; Yamada, H.; ... Sato, A. (2002). "Cervical cytology during pregnancy--comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology." *Fukushima J Med Sci*. Fukushima. Vol.48, núm.1, pp. 27-37. Fukushima. ISSN: 2185-4610.

63- National Comprehensive Cancer Network. (2021). *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Versión 1.2021*. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network. Recuperado el 25/04/2021 desde:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

64- Nguyen,C.; Montz,F.J. & Bristow, R.E. (2000). "Management of stage I cervical cancer in pregnancy". *Obstet Gynecol Surv.* Baltimore. Vol. 55, núm.10, pp. 633-643. Philadelphia. ISSN: 1533-9866.

65- Onuma, K.; Saad, R.S.; Kanbour-Shakir, A.; Kanbour, A.I. & Dabbs, D.J. (2006). "Clinical implications of the diagnosis "atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" in pregnant women". *Cancer.* Pittsburgh. Vol.108, núm.5, pp. 282-287. Hoboken. ISSN: 1097-0142.

66- Organización Panamericana de la Salud. (2011). "Progreso en la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano en la Región de las Américas, 2006-2010". *Boletín de Inmunización.* Washington, D.C. Vol.33, núm.5, pp. 1-3. Washington, D.C.

67- Organización Panamericana de la Salud. OMS. (2016). *Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales.* 2ª. ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud.

68- Organización Panamericana de la Salud. (2018). *Plan de acción sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino 2018-2030.* Washington, DC.: Organización Panamericana de la Salud.

69- Papadia, A.; Remorgida, V.; Salom, E.M. & Ragni, N. (2004). "Laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in gynecologic oncology." *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* Genova. Vol.11, núm.3, pp. 297-306. Santa Fe Springs. ISSN: 1553-4650.

70- Partridge, E.E., Abu-Rustum, N.R.; Campos, S.M., Fahey, P.J.; Farmer, M.; García, R.L.; ... Wilczynski, V.S. (2010). "Cervical cancer

screening". *J Natl Compr Canc Netw*. Washington. Vol.8, núm.12, pp. 1358-1386. Nueva York. ISSN: 1540-1413.

71- Pecorelli, S.; Zigliani, L. & Odicino, F. (2009). "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix". *Int J Gynaecol Obstet*. Brescia. Vol.105, núm.2, pp. 107-108. Malden. ISSN: 1879-3479.

72- Pierce, J.G. & Bright, S. (2013). "Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix". *Obstet Gynecol Clin North Am*. Richmond. Vol.40, núm.4, pp. 731-757. Philadelphia. ISSN: 1558-0474.

73- Poder legislativo. República Oriental del Uruguay. (2000). *Ley N° 17.242. Declárase de interés público la prevención de cánceres genito-mamarios*. Montevideo. Recuperado el 02/08/2020 desde: <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp7323142.htm>

74- Quinn, M.A.; Benedet, J.L.; Odicino, F.; Maisonneuve, P.; Beller, U.; Creasman, W.T.; ... Pecorelli, S. (2006). "Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer". *Int J Gynaecol Obstet*. Milan. Vol.95, supl.1, pp. S43 - S103. Malden. ISSN: 1879-3479.

75- Reznek, R.H. & Sahdev, A. (2005). "MR imaging in cervical cancer: seeing is believing. The 2004 Mackenzie Davidson Memorial Lecture". *Br J Radiol*. Londres. Vol.78, núm.2, pp. 73-85. Londres. ISSN: 1748-880X.

76- Rodríguez, A.C.; Schiffman, M., Herrero, R., Wacholder, S.; Hildesheim, A.; Castillo de, F. E.; ... Burk, R. (2008). "Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent

infections". *J Natl Cancer Inst.* Rockville. Vol.100, núm.7, pp. 513. Carolina del Norte. ISSN: 1460-2105.

77- Rositch, A.F.; Burke, A.E.; Viscidi, R.P.; Silver, M.I.; Chang, K. & Gravitt, P.E. (2012). "Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women". *Cancer Res.* Baltimore. Vol.72, núm.23, pp. 6183-6190. Baltimore. ISSN: 1538-7445.

78- Sankaranarayanan, R.; Wesley, R.; Somanathan, T.; Dhakad, N.; Shyamalakumary, B.; Amma, N.S.; ... Nair; M.K. (1998). "Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors". *Int J Cancer.* Lyon. Vol.83, núm.10, pp. 2150- 2156. Hoboken. ISSN: 1097-0142.

79- Schiffman, M.; Castle, P.E.; Jeronimo, J.; Rodríguez, A.C. & Wacholder, S. (2007). "Human papillomavirus and cervical cancer". *Lancet.* Bethesda. Vol. 370, núm. 9590, pp. 890-907. Londres. ISSN: 1474-547X.

80- Serrano, B.; Alemany, L.; Tous, S.; Bruni, L.; Clifford, G.M.; Weiss, T.; ... de Sanjosé, S. (2012). "Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease". *Infect Agent Cancer.* Barcelona. Vol.7, núm.38, pp. 38. Londres. ISSN: 1750-9378.

81- Sevin, B.U.; Nadji, M.; Averette, H.E.; Hilsenbeck, S.; Smith, D. & Lampe, B. (1992). "Microinvasive carcinoma of the cervix". *Cancer.* Miami. Vol.70, núm.8, pp. 2121-2128. Hoboken. ISSN: 1097-0142.

82- Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Fuchs, H.E. & Jemal, A. (2020). "Cancer Statistics, 2020". *CA Cancer J Clin.* Atlanta. Vol.70, núm.1, pp.: 7-30. Hoboken. ISSN: 1542-4863.

83- Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Fuchs, H.E. & Jemal, A. (2021). "Cancer Statistics, 2021". *CA Cancer J Clin.* Atlanta. Vol.71, núm.1, pp.7-33. Hoboken. ISSN: 1542-4863.

84- Stan, C.; Megevand, E.; Irion, O.; Wang, C.; Bruchim, Y. & Petignat, P. (2005). "Cervical cancer in pregnant women: laparoscopic evaluation before delaying treatment." *Eur J Gynaecol Oncol.* Ginebra. Vol.26, núm.6, pp. 649-650. Hong Kong. ISSN: 2709-0086.

85- Sutton, G.P.; Bundy, B.N.; Delgado, G.; Sevin, B.U.; Creasman, W.T.; Mayor, F.J.; ... Zaino, R. (1992). "Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study". *Am J Obstet Gynecol.* Indianapolis. Vol.166, núm.1, pp. 50-53. Nueva York. ISSN: 1097-6868.

86- Takushi, M.; Moromizato, H.; Sakumoto, K. & Kanazawa, K. (2002). "Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment.". *Gynecol Oncol.* Okinawa. Vol.87, núm.4, pp.185-189. Nueva York. ISSN: 1095-6859.

87- Theiler, R.N.; Farr, S.L.; Karon, J.M.; Paramsothy, P.; Viscidi, R.; Duerr, A.; ... Jamieson, D.J. (2010). "High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding". *Obstet Gynecol.* Galveston. Vol.115, núm.6, pp. 1150-1158. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

88- U.S. Food & Drug Administration (FDA). (2020). *Gardasil 9 Vacuna 9-valente del virus del papiloma humano, recombinante*. Nueva Jersey. Recuperado el 25/02/2021 desde: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9>

89- Van Calstern, K.; Vergote, Y. & Amant, F. (2005). "Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis". *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Lovaina. Vol.19, núm.4, pp. 611-630. Amsterdam. ISSN: 1532-1932.

90- van der Vange, N.; Weverling, G.J.; Ketting, B.W.; Ankum, W.M.; Samlal, R. & Lammes, F.B. (1995). "The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study". *Obstet Gynecol*. Amsterdam. Vol.85, núm.6, pp. 1022-1026. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

91- Vercellino, G.F.; Koehler, C.; Erdemoglu, E.; Mangler, M.; Lanowska, M.; Malak, A.; ... Chiantera, V. (2014). "Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, description of the technique, and outcome". *Int J Gynecol Cancer*. Isparta. Vol.24, núm.2, pp. 364-371. Londres. ISSN: 1525-1438.

92- Walboomers, J.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M.; Bosch, F.X.; Kummer, J.A., Shah, K.V.; ... Muñoz, N. (1999). "Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide". *J Pathol*. Amsterdam. Vol.189, núm.1, pp. 1-12. Londres. ISSN: 1096-9896.

93- Yost, N.P.; Santoso, J.T.; McIntire, D.D. & Iliya, F.A. (1999). "Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial

neoplasia II and III lesions". *Obstet Gynecol.* Dallas. Vol.93, núm.3, pp. 359-362. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

94- Zagouri, F.; Sergentanis, T.N.; Chrysikos, D. & Bartsch, R. (2013). "Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis". *Obstet Gynecol.* Viena. Vol.121, núm.2, pp. 337-343. Hagerstown. ISSN: 1873-233X.

95- Zemlickis, D.; Klein, J.; Moselhy, G. & Koren, G. (1994). "Cisplatin protein binding in pregnancy and the neonatal period". *Med Pediatr Oncol.* Toronto. Vol.23, núm.6. pp. 476-479. Nueva York. ISSN: 1096-911X.

96- Zemlickis, D.; Lishner, M.; Degendorfer, P.; Panzarella, T.; Sutcliffe, S.B. & Koren, G. (1991). "Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy". *J Clin Oncol.* Toronto. Vol.9, núm.11, pp. 1956-1961. Alexandria. ISSN: 1527-7755.