

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 13, Supl 4, OCTUBRE 2014

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

**Primer consenso nacional de prevención, diagnóstico y
tratamiento del cáncer cervicouterino**



SMEO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2014 - 2015

Dra. Laura Torrecillas Torres
Presidenta

Dr. Samuel Rivera Rivera
Vicepresidente

Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Secretario

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Tesorero

Vocales

Dr. Antonio Maffuz Aziz
Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous
Dr. Germán Calderillo Ruiz
Dra. María de Lourdes Vega Vega
Dr. Enrique Ávila Monteverde

Coordinador de capítulos

Dr. Armando Fernández Orozco

Consejeros

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Dr. Rogelio Martínez Macías

Asistente editorial

Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,
D.F., C.P. 06760
Tel. 55 74 14 54 /
Fax 55 84 12 73
smeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología
y miembros de la Sociedad Mexicana de
Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Del. Benito Juárez, México D.F.
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Octubre 2014, Vol. 13, Supl. 4

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI",
IMSS

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico
Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ABELARDO MENESES GARCÍA

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

Comité editorial

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Biología Molecular

DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA

Cabeza y Cuello

DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN

PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE

Oncología Pediátrica

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO
AGUILAR

Psico-Oncología

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax y mediastino

DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS

Tumores mamarios

DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ

Tumores urológicos

DR. EDUARDO ALEJANDRO PADILLA

ROSCIANO

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y pán-
creas. Tubo digestivo

DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO

QUELJEIRO

Radioterapia

DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

DRA. ERIKA RUIZ GARCIA

Oncología Traslacional

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL

- Cervical cancer, the challenge to beat 1
Lucely Cetina Pérez and Francisco
Javier Ochoa Carrillo
- Cervical cancer epidemiology 4
K.J. Torres-Poveda, *et al.*
- Molecular biology of cervical cancer 18
J. Manzo-Merino, *et al.*
- Molecular biology in the diagnosis of cervical 25
cancer
L. Gutiérrez-Xicotécatl, *et al.*
- Cervical cancer pathology 33
D. Pérez-Montiel, *et al.*
- Vaccines to protect against human papilloma 39
virus infection
E. Lazcano-Ponce, *et al.*
- Methods for the opportune detection of cer- 48
vical cancer
R. Espinosa-Romero, *et al.*
- Staging and initial evaluation of cervical 53
cancer
M. Machado-Reyes, *et al.*
- Treatment for early-stages cervical cancer 59
A. Torres-Lobatón, *et al.*

Contenido

EDITORIAL

- Cáncer cervicouterino, aún el reto por vencer 1
Lucely Cetina Pérez y Francisco
Javier Ochoa Carrillo
- Epidemiología del cáncer cervicouterino 4
K.J. Torres-Poveda, *et al.*
- Biología molecular del cáncer cervicouterino 18
J. Manzo-Merino, *et al.*
- Biología molecular para el diagnóstico del 25
cáncer cervicouterino
L. Gutiérrez-Xicotécatl, *et al.*
- Patología del cáncer cervicouterino 33
D. Pérez-Montiel, *et al.*
- Vacunas para proteger de la infección por vi- 39
rus de papiloma humano
E. Lazcano-Ponce, *et al.*
- Métodos de detección oportuna del cáncer 48
cervicouterino
R. Espinosa-Romero, *et al.*
- Estadificación y evaluación inicial del cáncer 53
cervicouterino
M. Machado-Reyes, *et al.*
- Tratamiento de cáncer cervicouterino en es- 59
tadios clínicos tempranos
A. Torres-Lobatón, *et al.*

Contents

- Treatment for locally advanced cervical cancer **67**
J. Coronel-Martínez, et al.
- Adjuvant and neoadjuvant treatment for cervical cancer **71**
A. Dueñas-González, et al.
- Cervical cancer: Treatment of persistent, recurrent or metastatic disease **75**
J. A. Serrano-Olvera, et al.
- Targeted therapies in cervical cancer **83**
L. Cetina-Pérez, et al.
- Cervical cancer treatment in special situations **91**
A. C. Arteaga-Gómez, et al.
- Treatment of cervical cancer with special histologies **98**
L. E. Flores-García, et al.

Contenido

- Tratamiento en cáncer cervicouterino localmente avanzado **67**
J. Coronel-Martínez, et al.
- Tratamiento adyuvante y neoadyuvante en cáncer cervicouterino **71**
A. Dueñas-González, et al.
- Cáncer cervicouterino: tratamiento de la enfermedad persistente, recurrente o metastásica **75**
J. A. Serrano-Olvera, et al.
- Terapias blanco en cáncer cervicouterino **83**
L. Cetina-Pérez, et al.
- Tratamiento del cáncer cervicouterino en situaciones especiales **91**
A. C. Arteaga-Gómez, et al.
- Tratamiento del cáncer cervicouterino con histologías especiales **98**
L. E. Flores-García, et al.



EDITORIAL

Cáncer cervicouterino, aún el reto por vencer

Cervical cancer, the challenge to beat

El cáncer cervicouterino (CaCu), es un problema de salud pública, que pese a ser un modelo de prevención del cáncer, es la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo. Constituye el 9% (529,800) del total de nuevos casos de cáncer y el 8% (275,100) del total de muertes de mujeres por cáncer en el 2008. Desafortunadamente afecta a mujeres con desventaja económica, social y cultural y por ende, es mucho más común en países en vías de desarrollo donde ocurre el 85%. En contraste en países desarrollados ocurre únicamente el 3.6% de nuevos casos¹.

El CaCu es actualmente estadificado de acuerdo a los lineamientos de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)². En términos de tratamientos, el CaCu puede dividirse en tres grandes grupos: estadios clínicos (EC) tempranos desde IA1 (enfermedad microinvasiva) hasta el IIA1 (tumores que miden < 4 cm sin invasión parametrial), los cuales usualmente son tratados con procedimientos quirúrgicos logrando supervivencias hasta del 90%; en el CaCu localmente avanzado que puede ser considerado desde estadios clínicos IB2/IIA2 a IVA, la QT-RT es el tratamiento de elección alcanzando supervivencias de 60-80% dependiendo del EC; sin embargo, existen instituciones donde se emplea en forma rutinaria como tratamiento primario la cirugía en E.C IB2-IIA2. En la enfermedad avanzada o metastásica considerada EC IVB, recurrente o persistente las pacientes tienen poca probabilidad de supervivencia y oscila con los mejores tratamientos del 15-30% y consistente en tratamientos de quimioterapia paliativa y otros tratamientos como blancos moleculares³.

Es importante mencionar que existen algunos casos especiales como los tumores neuroendocrinos, de células pequeñas, cáncer cervicouterino y embarazo entre otras particularidades que deben de tomarse puntualmente para tratar a las pacientes con CaCu.

El CaCu posee una etiología viral y las investigaciones unen sus esfuerzos en entender mejor las bases moleculares de la enfermedad y como ciertas oncoproteínas del virus del papiloma humano (HPV) interactúan con la maquinaria celular y la respuesta inmune. Estos esfuerzos han desencadenado el desarrollo de vacunas profilácticas contra el HPV, las cuales son altamente efectivas en prevenir la infección por el HPV y lesiones precancerosas⁴; además la represión de ciertos oncogenes de HPV revierte las alteraciones de la carcinogénesis cervical⁵, lo cual tiene un potencial terapéutico. Por otro lado, la terapia con drogas dirigidas contra blancos moleculares es prometedora para esta neoplasia.

Considerando que el CaCu es un problema de salud en nuestra población, que afecta a mujeres en edad reproductiva e impacta a la Sociedad, se decidió realizar este consenso con el objetivo de establecer guías de prevención, diagnóstico y tratamiento con base en la evidencia nacional e internacional para homogeneizar criterios a nivel nacional e interinstitucional y reducir la incidencia y mortalidad de ésta enfermedad.

Para ello, se obtuvo el aval de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) y del Consejo Mexicano de Oncología (CMOncol), con la aportación de tres puntos en el consejo a nuestros 72 participantes, de 20 diferentes estados de la República Mexicana y 33 instituciones provenientes del ISSSTE, IMSS, S.S.A, Instituto Nacional de Cancerología e Instituciones Privadas (Anexo 1). Igualmente, se estableció el Consejo Directivo Académico, Administrativo y Logístico:

Directora General: Dra. Lucely Cetina Pérez

Director Académico: Dr. Alfonso Dueñas González

Secretario: Dr. Alberto Serrano

Coordinadores académicos: Dra. Sandra Ávila Romero, Dr. Roberto Jiménez Lima, Dra. Claudia Cano Blanco.

Tesorero: Dr. Jaime A. Coronel Martínez.

Medical Writer: Vesalio Difusión Médica

Consejo Logístico: Intermeeting, Karina Luna Ballinas
Consejo Administrativo: C.P. José Pelaez, C.P. José F. Acatitla Velázquez, LAE. Fabiola Gómez Gómez.

Se seleccionaron diferentes temas relacionados con la prevención, diagnóstico y tratamiento, tomando en cuenta diferentes puntos controversiales de la enfermedad. Se asignaron los temas a los participantes en grupos de trabajo. Se eligieron presidente, secretario y participantes y se acordó interacción vía *e-mail* para llegar a conclusiones y acuerdos por grupo, en base a la revisión sistemática de la literatura. Posteriormente, se realizaron juntas pre-consenso para determinar las medidas de validez por medio del sistema GRADE⁶ para conformar las recomendaciones y conclusiones. Posteriormente se llevó a cabo una reunión final de discusión en la Ciudad de Oaxaca entre los 72 participantes del 30 de agosto al 1° de septiembre de 2013. Se recolectó información y se prepararon los manuscritos para publicación.

Por otro lado, estableció un logotipo que presentará este trabajo (Anexo 2).

El comité organizador agradece la aportación de la Industria Farmacéutica nacional e internacional:

- BioGenTec Jemagen Médica México, S.A. de C.V.
- Fresenius Kabi México, S.A. de C.V.
- GlaxoSmithKline México, S.A. De C.V.
- Laboratorios Pisa S.A. de C.V.
- Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V.
- Productos Roche S.A. de C.V.
- Teva Pharmaceuticals México, S.A. de C.V.

Agradecemos de la misma manera al Grupo Cooperativo en Investigación: Tumor Study Group A.C. por su contribución académica.

Es importante mencionar que el apoyo de los patrocinadores para el consenso no generó conflictos de intereses a los participantes. Asimismo, las conclusiones y recomendaciones del mismo recaen exclusivamente en los autores de cada uno de los capítulos.

Esperamos que con la publicación de estas recomendaciones del Consenso en Prevención, Diagnóstico y de Tratamiento del cáncer cervicouterino cumpla su objetivo principal.



Anexo 1 PARTICIPANTES POR ENTIDAD FEDERATIVA

Anexo 2 INSTITUCIONES PARTICIPANTES

IMSS: México, D.F. (6)
 • Durango, Dgo. (1)
 • Oaxaca, Oax. (1)
 • Xalapa, Ver. (1)
 • Mexicali, B.C. (1)

SS: México, D.F. (8)
 • Cuernavaca, Mor. (5)
 • Guadalajara, Jal. (1)

• Oaxaca, Oax. (1)
 • Tuxtla Gutiérrez, Chis. (1)
 • Villahermosa, Tab. (1)

INCAn: México, D.F. (15)

ISSSTE: México, D.F. (2)
 • Puebla, Pue. (1)
 • Irapuato, Gto. (2)

- Sonora, Son. (1)
- Tepic, Nay. (1)
- San Luis Potosí, S.L.P. (1)

Instituto Estatal de Cancerología de Guerrero, Acapulco, Gro. (2)

Centro Médico Hidalgo, Monterrey, N.L. (1)

Hospital CIMA, Monterrey, N.L. (1)

Hospital CIMA, Chihuahua, Chih. (1)

Hospital San Javier, Guadalajara, Jal. (1)

Asociación Mexicana de Colposcopia, México, D.F. (1)

Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F. (2)

Instituto Nacional de Cardiología, México, D.F. (1)

Instituto de Investigación Científica, Durango, Dur. (1)

Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, Toluca, Edo. Mex. (5)

Hospital ABC, México, D.F. (3)

INPER, México, D.F. (2)

Hospital Militar, México, D.F. (1)

Consulta Privada, Mérida, Yuc. (1), Tijuana, B.C. (1)

Centro Oncológico de Campeche, Campeche, Camp. (2)



El logotipo está compuesto por una flor comúnmente conocida como diente de león, que representa al virus del papiloma humano al desprendimiento de sus partículas infecciosas.

La mano de la mujer representa el género más afectado por la infección del virus del papiloma humano

Los colores verde turquesa y blanco en la cinta enlazada representan, a nivel internacional, el cáncer cervicouterino.

Anexo 3 LOGO DEL CONSENSO

Referencias

1. Siegel R, Jiemin Ma, Zou Zhaochui. et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29.
2. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:107-108.
3. Dueñas González A, Cetina L, Coronel J, et al. Pharmacotherapy options for locally advanced and advanced cervical cancer. Drugs 2010;70:403-432.
4. Kane MA. Preventing cancer with vaccines: progress in the global control of cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2012;5:24-29.
5. Goodwin EC, DiMaio D. Repression of human papillomavirus oncogenes in HeLa cervical carcinoma cells causes the orderly reactivation of dormant tumor suppressor pathways. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:12513-12518.
6. Guyatt GH, Oxman AD, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendation as GRADE: an emerging consensus on rating of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.

Dra. Lucely Cetina Pérez

División de Investigación Clínica, Oncología Médica
Instituto Nacional de Cancerología, Tumor Study Group
A.C., México.

Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI.

Delegación Tlalpan, México, D.F.14080, México.

Teléfono: (52) 5529098719

Correo electrónico: micuentalucely@yahoo.com

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Cirugía oncológica

Instituto Nacional de Cancerología de México

Av. San Fernando No 22. Delegación Tlalpan, México

Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



Epidemiología del cáncer cervicouterino

K.J. Torres-Poveda^a, A. Cruz-Valdez^{b*} y V. Madrid-Marina^c

^a Dirección de Infecciones Crónicas y Cáncer, Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos

^b Subdirector de Apoyo Académico, Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos

^c Dirección de Infecciones Crónicas y Cáncer, Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos

PALABRAS CLAVE

Cáncer,
cervicouterino,
epidemiología,
mortalidad,
incidencia, virus del
papiloma humano.

Resumen El cáncer cervicouterino ocupa el tercer lugar en tasas de incidencia a nivel mundial. Más del 85% de la carga global ocurre en países en desarrollo; aproximadamente 15% de nuevos casos en Latinoamérica. Se estima que para el año 2020 habrá un aumento del 41% de casos de cáncer cervicouterino en esta región. En la actualidad, la población tiene mayor conciencia acerca de la importancia de la prevención y existe más apoyo político y financiero en la cobertura de detección y el tratamiento oportuno de las lesiones precursoras y del cáncer cervicouterino. No obstante, ello no es suficiente. La gran mayoría de las mujeres infectadas por algún tipo de virus del papiloma humano oncogénico nunca presenta cáncer cervicouterino, dado que una respuesta inmune adecuada es capaz de controlar la infección por virus del papiloma humano y evitar la progresión a lesión precancerosa. La baja supervivencia se relaciona con una atención paliativa inadecuada y un tratamiento incompleto. En México, las variaciones en la mortalidad por cáncer cervicouterino parecen estar ligadas a los niveles de pobreza, aunque no está claro si esto es un obstáculo determinante para el acceso a los servicios o si las autoridades sanitarias no han sido capaces de dar servicio a las poblaciones destinatarias en estas áreas. Existe menor cobertura del programa de prevención primaria y secundaria de cáncer cervicouterino de México en mujeres pobres. Se requiere garantizar el acceso universal al tamizaje, con búsqueda de mejor alternativa de referencia.

KEYWORDS

Cancer, cervical,
epidemiology,
mortality, incidence,
human

Cervical cancer epidemiology

Abstract Cervical cancer ranks the third in incidence worldwide. More than 85% of the global burden is present in developing countries; nearly 15% of new cases in Latin-America. It is estimated that in 2020, there will be an increase of 41% cervical cancer in this region. Nowadays,

*Autor para correspondencia: Av. Universidad No. 655, Santa María Ahuacatlán, Cuernavaca, Morelos, México CP 62100. Teléfonos: 01 777 329 30 56. Cel.: 045 777 162 69 11. Correo electrónico: vmarina@insp.mx (A. Cruz-Valdez)

papillomavirus.

population is more aware of the importance of prevention; besides, there is more political and financial support for detection as well as for timely treatment coverage of the precursor lesions and cervical cancer. However, that is not enough. Most of the infected women by any type of oncogenic human papillomavirus never develop cervical cancer because an appropriate immune response is able to control the human papillomavirus infection and prevents its progression to a pre-cancerous lesion. Low survival is related to inadequate palliative care and an incomplete treatment. In Mexico, changes in cervical cancer mortality seem to be associated to poverty levels, even though it is not clear if this latter is a major obstacle to access to the health services or the health authorities have not been able to give service to the aimed populations in these areas. There is limited coverage of the primary and secondary health program on cervical cancer in Mexico for poor women. It is necessary to warrant access to universal screening, searching for a better references option.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) ocupa el tercer lugar en tasas de incidencia a nivel mundial, con un estimado de 530,000 nuevos casos en 2008 (tasa de mortalidad global de 15 por 100,000 mujeres). Más del 85% de la carga global ocurre en países en desarrollo, donde representan 13% de los cánceres femeninos¹. La distribución geográfica de tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas se muestra en las figuras 1 y 2. Las regiones con las mayores tasas de incidencia y mortalidad por CaCu, respectivamente y en orden descendente, son el Este (34.5/100,000 y 25.3/100,000) y Oeste (33.7/100,000 y 24.0/100,000) de África, Sudáfrica (26.8/100,000 y 14.8/100,000), Asia del Sur y Central (24.5/100,000 y 14.0/100,000), Suramérica (24.1/100,000 y 10.8/100,000) y Melanesia (23.7/100,000 y 16.6/100,000). Las tasas estandarizadas por edad de incidencia y mortalidad por CaCu son menores en Australia/Nueva Zelanda (5.0/100,000 y 1.4/100,000), Norteamérica (5.7/100,000 y 1.7/100,000) y Este de Europa (6.9/100,000 y 2.0/100,000) (figs. 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3)¹.

La tasa de incidencia global por CaCu es de 52% (8 por 100,000 mujeres), y para 2008 fue la causa de 275 000 muertes, de las cuales cerca del 88% ocurrió en países en desarrollo: 53,000 en África, 31 400 en América Latina y el Caribe y 159,800 en Asia (figs. 2A, 2B, 2C)¹. Las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad fueron de 18 y 10 por 100,000 mujeres, respectivamente, en países en desarrollo y de 9 y 3 por 100,000 mujeres, respectivamente, en países más desarrollados (figs. 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C)¹. En los países en desarrollo, 1.9% de las mujeres desarrolla CaCu, y 1.1% muere por la enfermedad antes de los 75 años de edad. En países desarrollados, las tasas de incidencia y mortalidad por CaCu son de 0.9% y 0.3%, respectivamente, es decir, dos a tres veces menos que en países en desarrollo (figs. 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C)¹. India es el país con el número más alto de casos (134,000) y muertes (73,000 muertes), lo cual representa una cuarta parte de la carga global por CaCu¹. La correlación de las tasas estandarizadas por edad de incidencia y mortalidad por esta neoplasia muestran una distribución geográfica similar (correlación de Pearson's (q) = 0.95). Sin embargo, la variación es más amplia para mortalidad (intervalo de 3 a 514) que para incidencia (intervalo

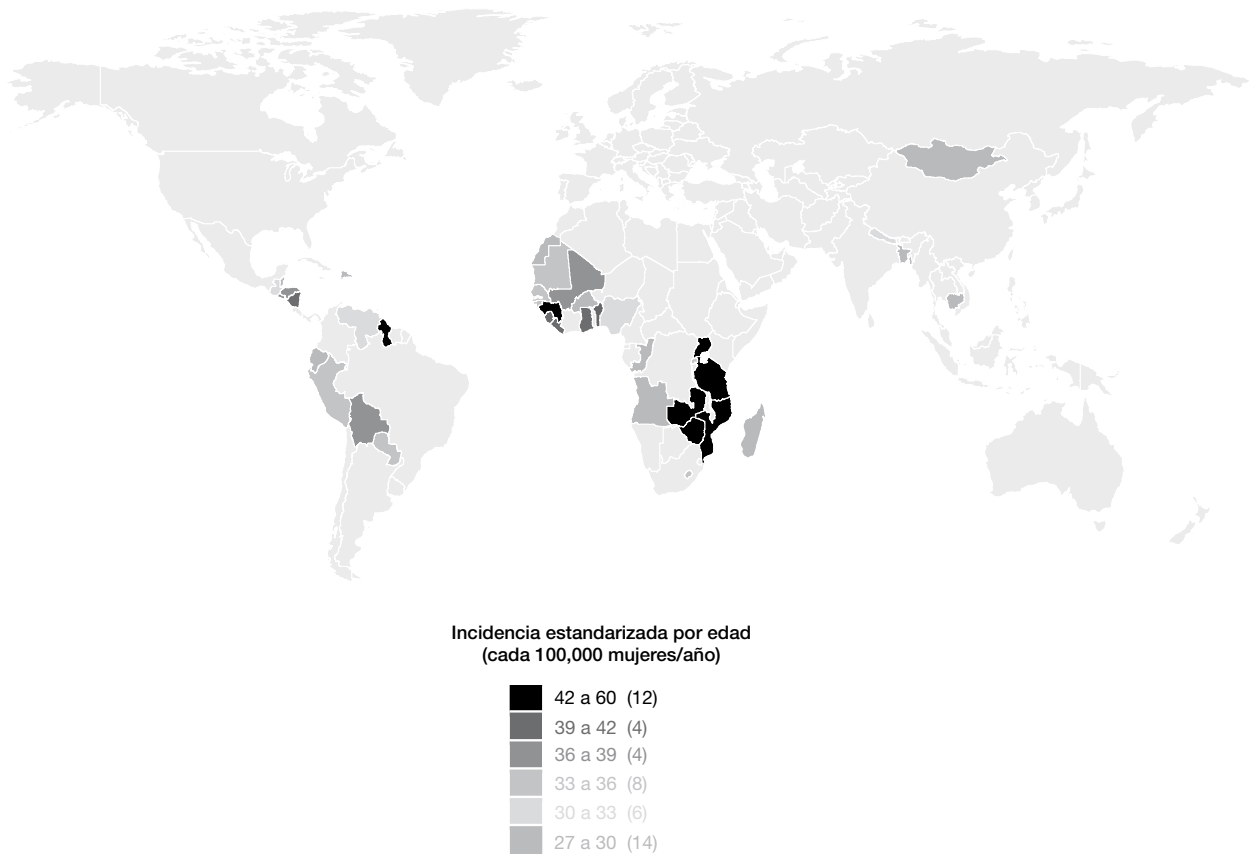
de 3 a 344), lo que se atribuye a una tasa de supervivencia menor en países con la incidencia más alta (correlación de Pearson (q) = 20.49).

En América Latina y el Caribe se registran algunas de las tasas de incidencia (29.2 por 100 000) y mortalidad (13.6 por 100,000) estandarizadas por edad, por CaCu más altas del mundo; las que sólo superan África Oriental y Melanesia (figs. 3 y 4)². Aproximadamente 15% de los nuevos casos ocurren en Latinoamérica, con una prevalencia para cinco años de 207 031 casos³. Las tasas más altas de incidencia de América se registran en Jamaica (46/100,000) y Guyana (45/100,000)¹.

Aunque el tamizaje poblacional con examen de Papanicolaou fue introducido en Latinoamérica a comienzos de los años 60, la reducción de las tasas de incidencia y mortalidad de países desarrollados no ha sido replicada en la región. Las tasas de mortalidad por CaCu no cambiaron entre 1975 y 1990 en América, con excepción de Canadá y de Estados Unidos³, posiblemente con algunas limitaciones como el subregistro. Un análisis aplicado desde 2008 muestra una variación amplia en las tasas de mortalidad, con una ligera disminución en países como México, Costa Rica y Chile⁴. Las tasas de mortalidad más altas por CaCu en Estados Unidos se registran entre mujeres latinas (superan a otros grupos étnicos). Las mujeres latinas tienen dos veces más probabilidad de morir por CaCu, en comparación con mujeres no hispanas⁵.

En Canadá, Estados Unidos y otras economías de mercado consolidadas, las reducciones en la incidencia de CaCu han dado lugar a tasas significativamente bajas, menores a los 10 casos por cada 100,000 mujeres. Sin embargo, en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, las tasas anuales de CaCu se mantienen altas, generalmente superiores a 20 casos por cada 100 000 mujeres⁶. Asumiendo que las tasas estimadas de CaCu se mantengan constantes en América Latina y el Caribe, de acuerdo con los registros del 2002, se estima que para el año 2020 habrá un aumento de 41% de casos de CaCu en esta región¹.

De acuerdo con la mortalidad notificada durante el periodo, de 1968 a 1993 en América Latina, pocos países de la región mostraron reducciones significativas en la mortalidad⁶. Los datos anuales ajustados por edad relativos al Caribe también indican que la mortalidad por CaCu sigue siendo



Se estiman 15 categorías de incremento en pasos de 3 por 100,000 dentro de una gama de color gris. Los números en paréntesis corresponden al número de países por cada intervalo de tasa de incidencia estandarizada por edad. Adaptada de Arbyn et al.

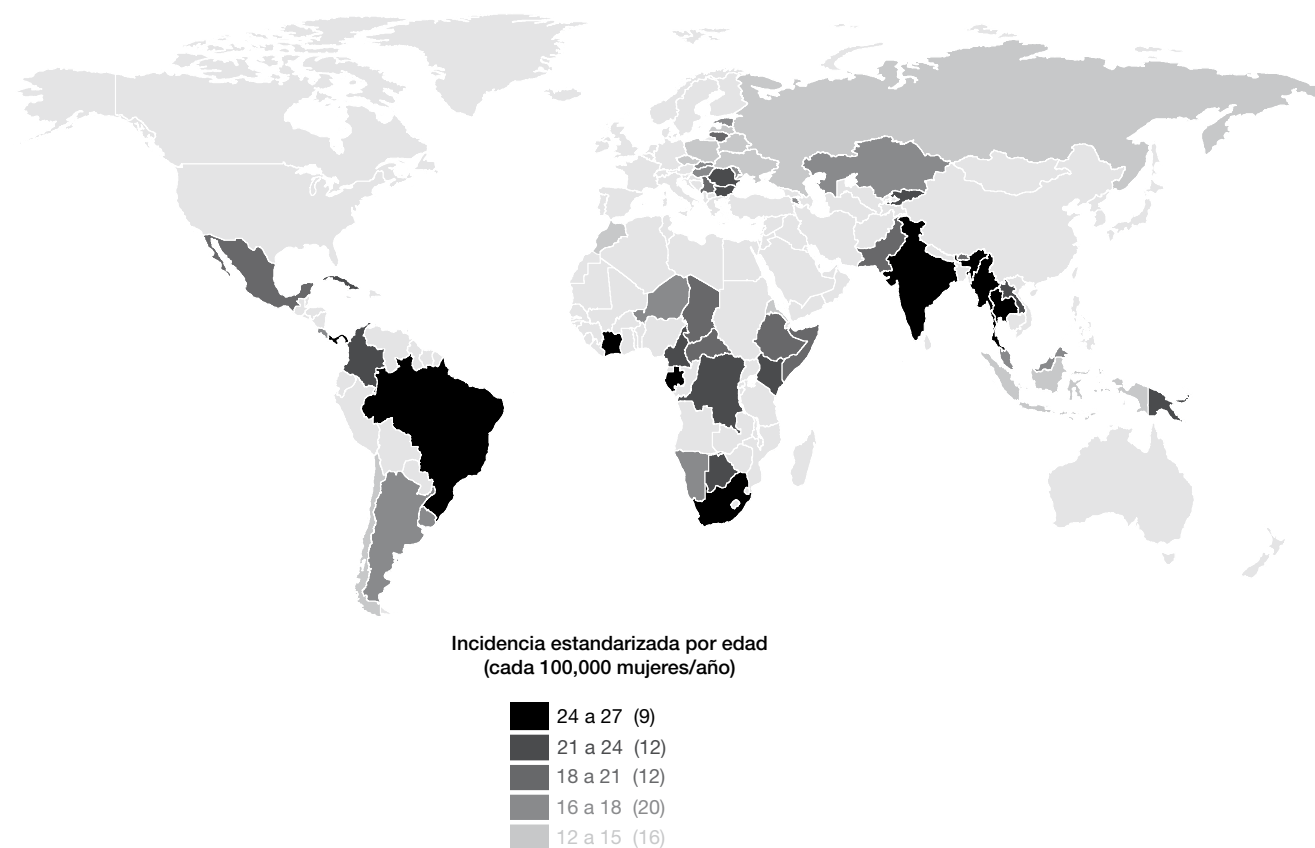
Figura 1A Incidencia de cáncer cervicouterino por país para 2008 (100,000 mujeres-año).

alta en esa subregión, con un promedio anual de 25 defunciones por cada 100,000 habitantes. Los datos de mortalidad de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de 1996 al 2001 indican una mortalidad por CaCu estandarizada por edades persistentemente alta en Nicaragua, El Salvador y Perú⁷. Si bien, las tasas de mortalidad en algunos otros países parecen menores, ningún país en particular muestra una tasa tan baja como Canadá, donde en el año 2000 se registró una tasa de mortalidad por CaCu, estandarizada por edades de 1.17 por cada 100,000 mujeres (fig. 5).

Las muertes por CaCu en la región de las Américas representan un gran número de años de vida potencial perdidos. Con base en los datos más recientes proporcionados a la OPS, entre 1996 y 2001, 74 855 mujeres de 13 países latinoamericanos murieron de CaCu. De ellas, 50,032 tenían entre 25 y 64 años de edad, y su muerte prematura ocasionó más de 1.56 millones de años de vida potencial perdidos. Cuando se mide la carga de morbilidad en años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), es igual a la pérdida de un año de vida saludable. Cálculos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugieren que en las Américas, el CaCu actualmente causa 471,000 AVAD, carga de morbilidad superior a otras neoplasias malignas en mujeres⁶.

Conforme disminuye la mortalidad general, entre las mujeres aumenta el cáncer de mama, en tanto que el CaCu va a la baja. En América Latina y el Caribe, esta transición puede apreciarse en algunos países, donde las tasas de incidencia de cáncer de mama son varias veces mayores que las de CaCu. Se estima que las tasas de incidencia de CaCu en Haití son cerca de 21 veces más altas que las de cáncer de mama, lo cual refleja una situación epidemiológica donde las enfermedades infecciosas, como la tuberculosis y el SIDA, siguen siendo causas predominantes de morbilidad y mortalidad. Aunque la situación no es tan extrema, en Bolivia y Nicaragua el CaCu representa una mayor carga de morbilidad que el cáncer de mama (fig. 6)⁶.

En el caso de México, durante el periodo de 1976 al 2006, se presentaron 102,544 muertes por CaCu. En la década de los años 80, el Programa Nacional de Prevención y Control de CaCu enfrentó enormes desafíos. Las tendencias nacionales indicaban un aumento de la mortalidad por CaCu en todas las edades, <15% de la población femenina elegible había tenido alguna vez una citología vaginal, y la cobertura fue baja en las zonas subdesarrolladas y pobres. También hubo una ausencia de control epidemiológico y de medidas de control de calidad para la toma y el diagnóstico de



Se estiman 15 categorías de incremento en pasos de 3 por 100,000 dentro de una gama de color gris. Los números en paréntesis corresponden al número de países por cada intervalo de tasa de incidencia estandarizada por edad. Adaptada de Arbyn et al.

Figura 1B Incidencia de cáncer cervicouterino por país para 2008 (100,000 mujeres-año).

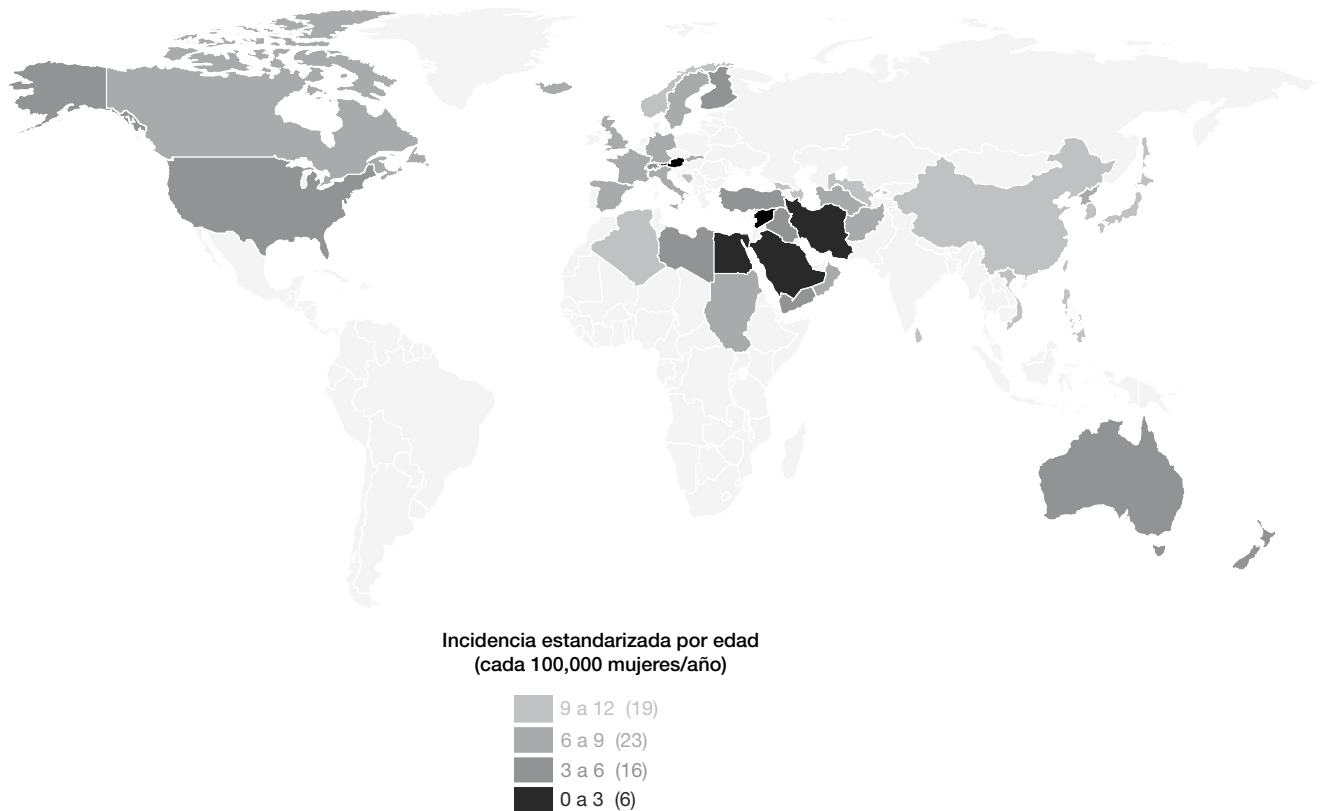
las muestras de citología cervical. A principios de la década de los años 90, una evaluación de la calidad de las citologías cervicales en México informó que >60% carecía de células endocervicales, moco y/o células de metaplasia. Además, algunos centros de tamizaje de citología cervical informaron >50% de resultados negativos falsos⁸.

Para el periodo de 1989 al 2004, la tasa de mortalidad se redujo a 2,94, lo que equivale a aproximadamente tres muertes menos por cada 100,000 mujeres. Los factores asociados con la disminución en las tasas de mortalidad por CaCu fueron: aumento en la cobertura de Pap y una tasa inferior de natalidad. Así, por cada unidad de aumento en la cobertura del Pap, la mortalidad por CaCu disminuyó 0.069, y por cada unidad de disminución en la tasa de natalidad, la tasa de mortalidad por CaCu disminuyó 0.054⁸.

Las tasas de mortalidad reportadas para los años 2000 y 2006 fueron 19.2 y 14.6 por 100,000 mujeres de 25 años o más, respectivamente. Esto representa una disminución de 24.2% en el periodo. Para el año 2000, las mexicanas que vivían en zona rural tenía tres veces más riesgo de morir por CaCu, en comparación con las mujeres que vivían en la zona urbana; asimismo, las mujeres que vivían en el Centro y Sur de México tenían un riesgo relativo de 1.04 y 1.47 de morir

por CaCu, respectivamente, en comparación con los que vivían en el Norte. No obstante, en 2006 no se observaron más diferencias en el riesgo de morir por CaCu en relación con las zonas de residencia (rural vs. urbana), pero sí por región del país⁸. En 2007, se reportó una tasa de incidencia de 40.5 por cada 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad de 14.3 por cada 100,000 habitantes. Los estados con fuerte presencia indígena son los que registran las tasas más altas de mortalidad por CaCu en México⁹⁻¹¹. Según el estudio “El peso de la enfermedad de las mujeres en México, 2005”, los Años de Vida Saludable perdidos (AVISA) en ambos sexos por enfermedades no transmisibles (categoría donde se ubica el CaCu) fueron cinco, 278,491 (49%)¹².

La evidencia reportada por el Sistema Nacional de Información de la Secretaría de Salud de México, con respecto a los registros de mortalidad asociados a CaCu en el periodo del 2000 al 2008, y generados por el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI), a través de los certificados de defunción de todo el país, demostró que las entidades federativas con la asociación más fuerte con mortalidad por CaCu en el periodo del 2000 al 2008 fueron Colima (RR: 1.67, IC 95%: 1.11-2.25 para el año 2000; RR: 1.92, IC 95%: 1.29-2.85 para el año 2008); Veracruz (RR: 1.85, IC



Se estiman 15 categorías de incremento en pasos de 3 por 100,000 dentro de una gama de color gris. Los números en paréntesis corresponden al número de países por cada intervalo de tasa de incidencia estandarizada por edad. Adaptada de Arbyn et al.

Figura 1C Incidencia de cáncer cervicouterino por país para 2008 (100,000 mujeres-año).

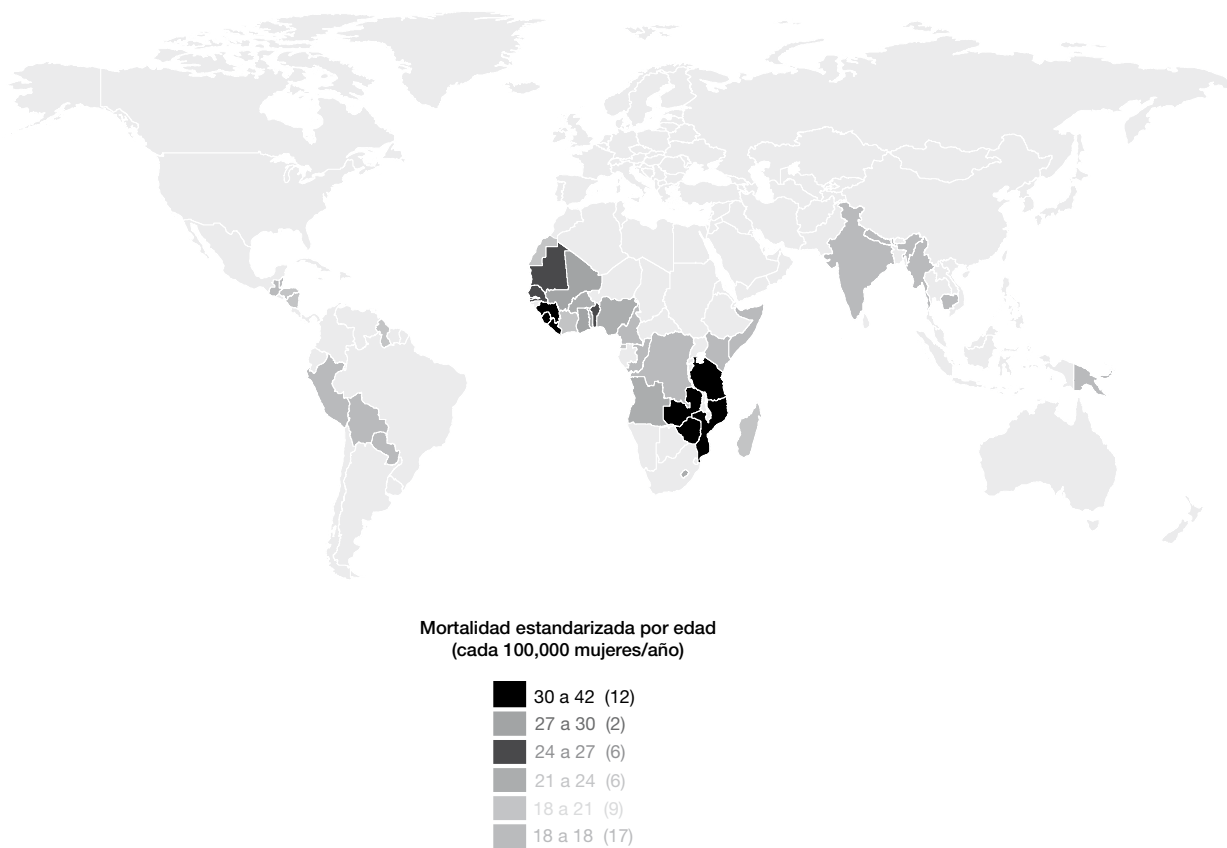
95%: 1.51-2.27 para el año 2000; RR: 1.91, IC 95%: 1.55-2.35 en 2008) y Yucatán (RR: 2.24, IC 95%: 1.74-2.88 para el año 2000; RR: 1.90, IC 95%: 1.44-2.49 para el año 2008). Las tasas de mortalidad estandarizadas por cada 100 000 mujeres disminuyeron de 13.3 a 8.6 en el periodo del 2000 al 2008¹³.

Los datos más recientes de mortalidad por CaCu se reportan por el INEGI en 2012 (tabla 1). En 2011, el CaCu fue el segundo tumor maligno por el cual fallecieron mujeres en México (10.4%). Al analizarlo por grupos de edad, pasó de 10 muertes por cada 100,000 mujeres de 40 a 49 años, a 30 de cada 100,000 con 65 a 74 años, hasta llegar a 55 en las mujeres mayores de 80 años¹⁴.

En la actualidad, aún persisten diferencias marcadas de la mortalidad por CaCu entre los estados, asociadas a la desigualdad social. La disminución gradual de la tasa de mortalidad en México, que inició a principios de los años noventa, ha sido más rápida en los últimos seis años, como resultado de la confluencia de diversos factores, tales como el incremento en cobertura, creación de servicios de colposcopia y centros oncológicos, la mejoría de la infraestructura, equipamiento y formación de recursos humanos. Otros aspectos fundamentales son la mejoría en la calidad de vida de la población, mayor conciencia de la mujeres sobre la

importancia de la prevención, y el apoyo político y financiero que ha permitido incrementar la cobertura de detección y el tratamiento oportuno de las lesiones precursoras y del CaCu¹². No obstante, aunque se ha habido avances en el programa, no son suficientes para una patología considerada altamente prevenible.

En cuanto a la prevalencia mundial de lesiones premalignas en cuello uterino, una revisión sistemática de la prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado y neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I, II y III de 103 estudios realizados en Europa, Medio Oriente, Norte América, Asia, América Central y del Sur y África reportó tendencias por edad de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado con un pico de 30 años para América del Norte y de 25 a 40 años en Europa, Medio Oriente, África, Asia, América Central y del Sur. Las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado se registraron predominantemente en mujeres más jóvenes (20-30 años)¹⁵. La variación en los patrones de edad de lesiones de alto grado en todas las regiones es probablemente atribuible a diferencias en la edad de inicio de la detección, la frecuencia, la cobertura y las tasas de seguimiento de las mujeres con lesiones cervicales. Patrones de edad observados en lesiones de bajo grado son generalmente



Se consignan 15 categorías de incremento en pasos de 1.5 por 100,000 dentro de una gama de color gris, para distinguir diferencias entre la carga de mortalidad más baja. Los números en paréntesis corresponden al número de países por cada intervalo de tasa de incidencia estandarizada por edad.

Adaptada de Arbyn et al.

Figura 2A Mortalidad por cáncer cervicouterino por país, estimada para 2008 (100,000 mujeres-año).

consistentes con los de la infección por virus de papiloma humano en mujeres de todo el mundo. Los posibles factores que contribuyen a las variaciones en la carga de las anomalías citológicas e histológicas en los estudios incluyen la subjetividad en la evaluación de citología y discrepancias en el tratamiento, las tasas de referencia y la interpretación diagnóstica de la biopsia dirigida por colposcopia¹⁵.

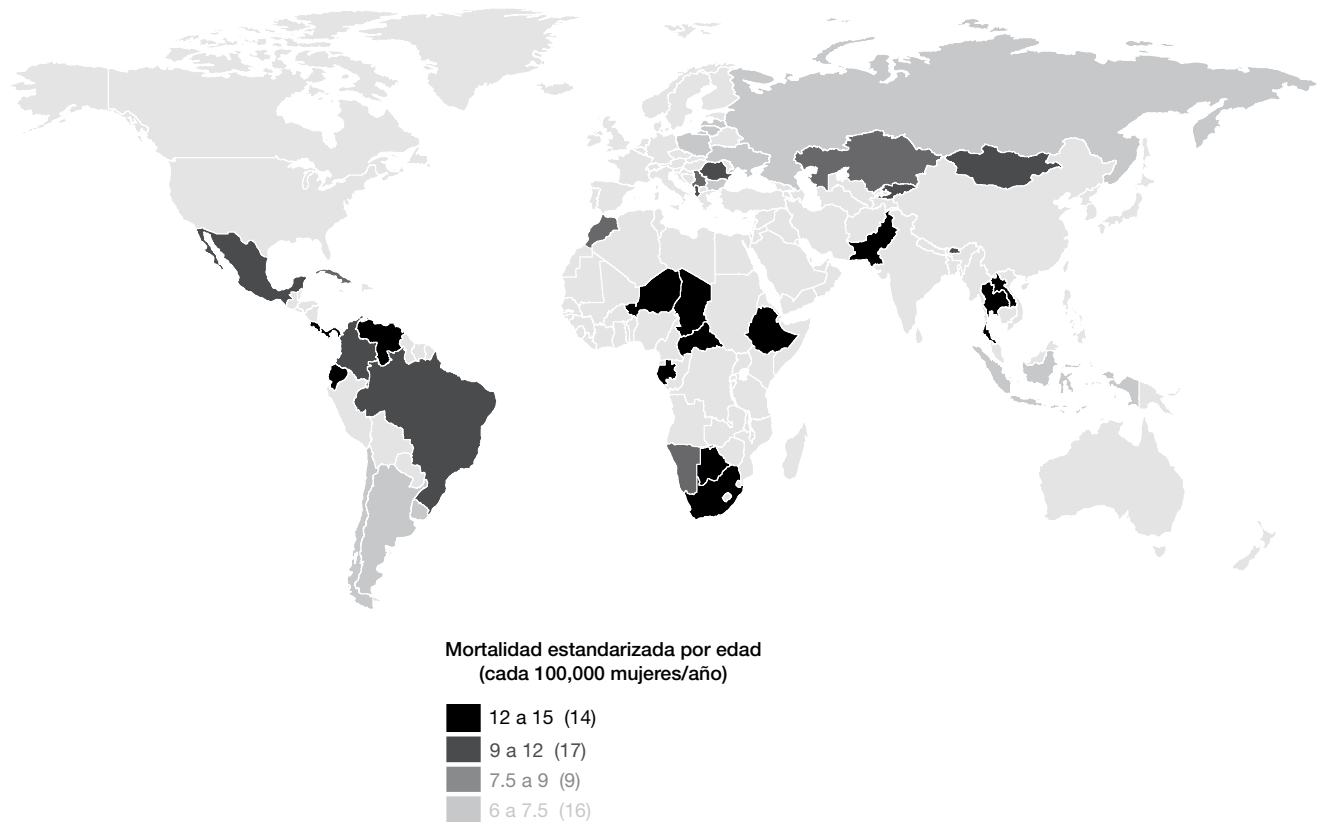
Un estudio inglés que evaluó el riesgo de NIC, en mujeres con colposcopia normal satisfactoria y prueba de DNA positiva, reportó una tasa acumulada de NIC III a tres años de seguimiento, de 4,4% (IC 4-7% del 95%); la mediana de tiempo de colposcopia normal a la obtención de un resultado final fue de 27 meses, sin un efecto significativo en el aumento en el riesgo de enfermedad en el futuro asociada con la edad o resultado de citología inicial¹⁶.

A. Epidemiología del virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (*Human PapillomaVirus* por sus siglas en inglés) pertenece a la familia *Papoviridae* y se caracteriza por ser un virus pequeño que presenta una

cápside compuesta de 72 capsómeros, en la cual se encuentra el genoma viral. El genoma del HPV presenta un DNA circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pb, que está dividido funcionalmente en tres regiones. La primera, contiene una Región Larga de Control no codificante (LCR, por sus siglas en inglés), que presenta sitios de regulación de la replicación y transcripción viral. La segunda es una LCR que codifica para proteínas de expresión temprana (E1, E2, E4, E5, E6 y E7). Las proteínas E1 y E2 participan en la replicación del DNA viral. Además, la proteína E2 reprime la transcripción de los genes de expresión temprana, a través de la unión con sitios consenso para la proteína E2 en la LCR.

Esta regulación se pierde cuando el DNA viral se integra en el genoma celular, ya que la secuencia codificante para las proteínas E1 y E2 se rompe como consecuencia de la integración, lo cual permite un aumento en la transcripción de genes E6 y E7, lo que da inicio al proceso de transformación. La proteína E4 participa en la maduración viral, que al interactuar con citoqueratina induce el colapso del citoesqueleto y favorece la liberación del virus. E5 es un débil inductor de transformación, pero incrementa los efectos de transformación de E6 y E7 cuando se expresan las tres



Se consignan 15 categorías de incremento en pasos de 1.5 por 100,000 dentro de una gama de color gris, para distinguir diferencias entre la carga de mortalidad más baja. Los números en paréntesis corresponden al número de países por cada intervalo de tasa de incidencia estandarizada por edad.

Adaptada de Arbyn et al.

Figura 2B Mortalidad por cáncer cervicouterino por país, estimada para 2008 (100,000 mujeres-año).

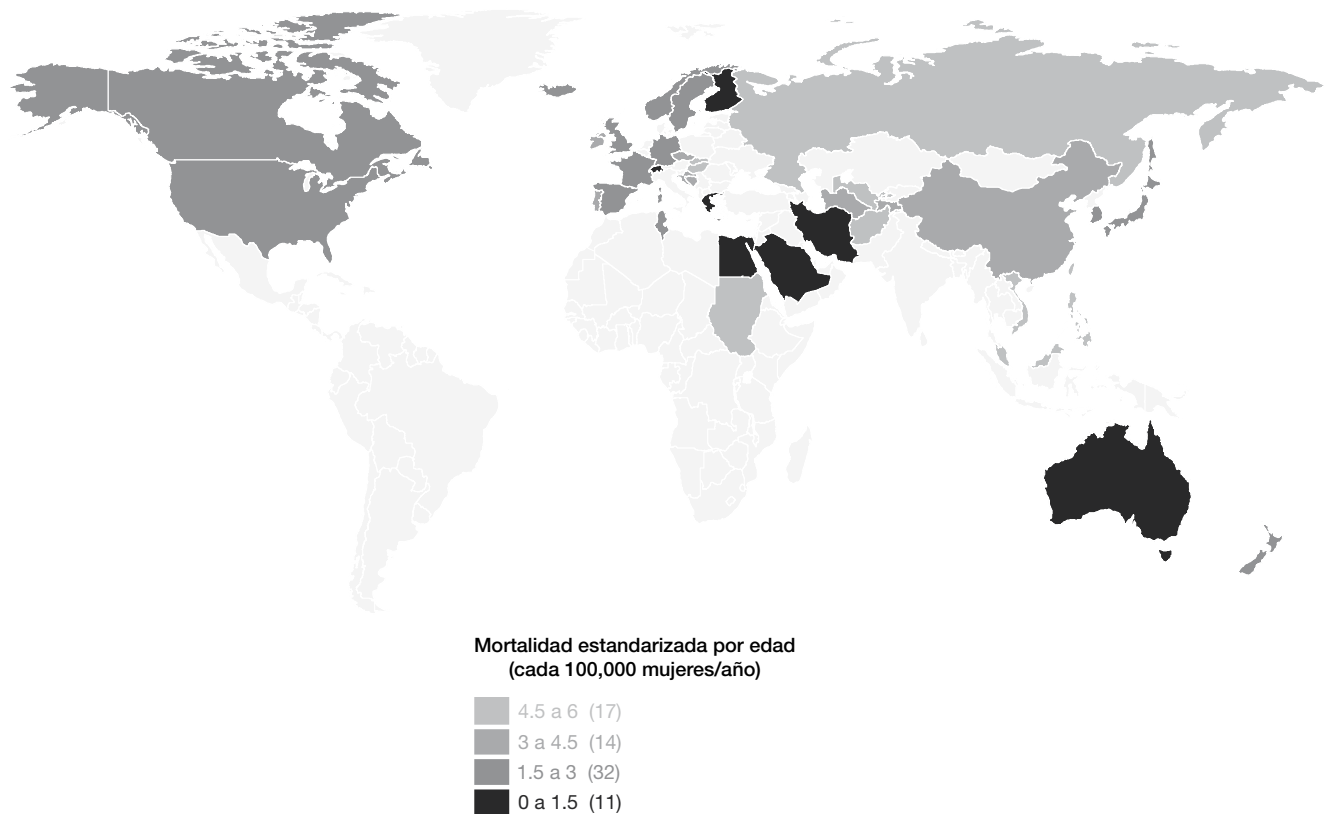
proteínas virales. La tercera LCR codifica para las proteínas estructurales de la cápside viral L1 y L2. Estas proteínas son requeridas en el ciclo viral para el ensamblaje de los viriones (fig. 7)¹⁷.

La gran mayoría de las mujeres infectadas por algún tipo de HPV oncogénico nunca presenta CaCu debido a que una respuesta inmune adecuada es capaz de controlar la infección por HPV (*Human PapillomaVirus*) y evitar la progresión a lesión precancerosa. Esto sugiere que otros factores adicionales que actúan conjuntamente con el HPV influyen en el riesgo de aparición de la enfermedad. En muchos de los estudios de casos y controles que se han realizado se incluye a mujeres HPV positivas, para poder estimar la contribución de factores adicionales al HPV en la etiología del CaCu¹⁸. Cofactores como paridad^{19,20}, uso de anticonceptivos orales por más de cinco años²⁰⁻²³, tabaquismo²⁴, infección por otras enfermedades de transmisión sexual (ETS) y desnutrición se han asociado con la aparición de CaCu invasivo. La edad de comienzo de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales, los antecedentes de ETS y otras características de la actividad sexual se vinculan con la probabilidad de contraer HPV. El incremento de la edad, carga viral elevada, edad temprana al inicio de la vida sexual y nivel

socioeconómico bajo se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad en mujeres HPV positivas²⁵.

Las variaciones en incidencia y mortalidad de CaCu se relacionan con la situación económica (niveles de pobreza), acceso limitado a los servicios y calidad de los mismos. Otros factores que influyen pueden ser la ubicación geográfica (en especial las zonas rurales), bajos niveles de educación, así como aspectos culturales y psicosociales. En América latina y el Caribe, la supervivencia de las mujeres con CaCu es más corta, porque a menudo solicitan atención cuando la enfermedad ya está avanzada. La baja supervivencia también se relaciona con una atención paliativa inadecuada y un tratamiento incompleto. En México, las variaciones dentro del país parecen estar ligadas a los niveles de pobreza, aunque no está claro si la pobreza es un obstáculo determinante para el acceso a los servicios o si las autoridades sanitarias no han sido capaces de dar servicio a las poblaciones destinatarias en estas áreas²⁶.

Un meta-análisis, publicado en 2003, describió la relación entre inequidad social y CaCu. Encontró un incremento en el riesgo de CaCu de 100% y de 60% para displasia y cáncer *in situ* en mujeres de clase social baja. Dicha elevación ocurre sobre todo en Suramérica, África y algunas regiones de



Se consignan 15 categorías de incremento en pasos de 1.5 por 100,000 dentro de una gama de color gris, para distinguir diferencias entre la carga de mortalidad más baja. Los números en paréntesis corresponden al número de países por cada intervalo de tasa de incidencia estandarizada por edad.

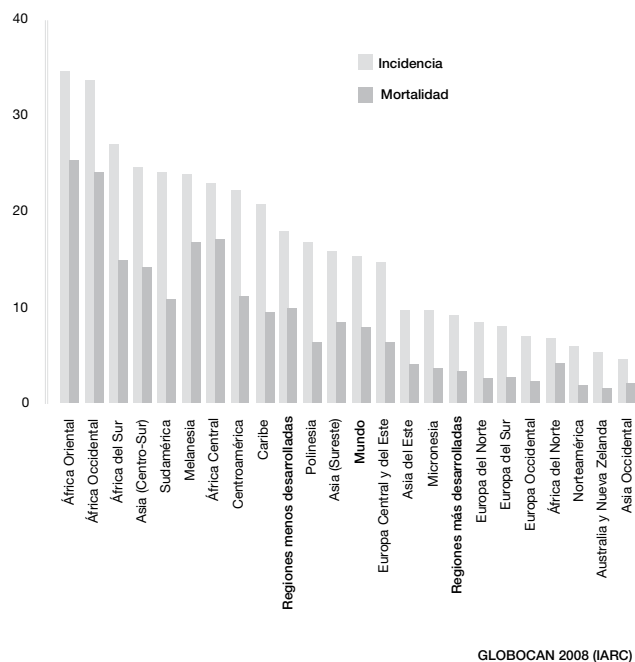
Figura 2C Mortalidad por cáncer cervicouterino por país, estimada para 2008 (100,000 mujeres-año).

Asia. Este análisis refleja la relación existente entre la clase social y los estilos de vida como cofactores del HPV o el acceso limitado a programas adecuados de detección oportuna²⁷. La historia natural de la infección depende principalmente del tipo de HPV, del estado inmunitario de la paciente y de su edad. Se ha observado que las mujeres menores de 35 años son más susceptibles de adquirir infecciones genitales con virus oncogénicos, mismas que desaparecen en la mayoría de los casos; al contrario, en las mujeres mayores de 35 años comúnmente la lesión persiste, con cambios clínicos y morfológicos, además de presentar un mayor riesgo de progresión²⁸. La mayoría de las infecciones por HPV son transitorias e intermitentes. El sistema inmune juega un papel relevante durante la historia natural de la infección por HPV dado que la mayoría de las infecciones por el HPV de alto riesgo (90%)²⁹, como la mayoría de lesiones intraepiteliales de bajo grado (75%) se eliminan³⁰.

La prevalencia mundial de infección por HPV en mujeres sin anomalías del cuello del útero es de 11-12%, con tasas más altas en el África subsahariana, (24%) Europa del Este (21%) y América Latina (16%). Los dos tipos más frecuentes son HPV 16 (3.2%) y HPV18 (1.4%)³¹. La prevalencia aumenta en mujeres con patología cervical en proporción a

la gravedad de la lesión; alcanzan alrededor de 90% en las mujeres con NIC III y cáncer invasivo³². La carga de la infección por HPV y cáncer se explica por la alta prevalencia de variantes del HPV 16 y 18 con potencial oncogénico. Un meta-análisis de estudios publicados sobre prevalencia de HPV en mujeres con citología normal entre 1995 y 2009 estimó una prevalencia global de 11.7%. África Sub-sahariana (24.0%), Europa del Este (21.4%) y Latinoamérica (16.1%) mostraron las prevalencias más altas. La distribución de HPV edad específica presentó un pico en edades jóvenes (<25 años) y en las Américas y África, un rebote a edades mayores (>45 años). Los genotipos de HPV más prevalentes son el HPV-16 (3.2%), HPV-18 (1.4%), HPV-52 (0.9%), HPV-31 (0.8%) y HPV-58 (0.7%)³³.

Una revisión sistemática y meta-análisis evaluó la prevalencia del HPV tipo-específica en CaCu y lesiones de alto grado en América Latina y el Caribe en 2011, a partir de datos de 69 estudios, de 18 países, incluidos 2,446 casos de lesión de alto grado, y 5,540 de CaCu. En esta revisión, 46.5% de los casos de lesión de alto grado se relacionó con HPV 16, y el 8.9% con HPV 18. En CaCu, 53.2% de los casos se relacionó con HPV 16 y 13.2% con HPV 18. Los cinco genotipos más prevalentes de HPV, en orden decreciente de



Se incluyen mujeres de todas las edades.
Adaptada de Ferlay J et al.

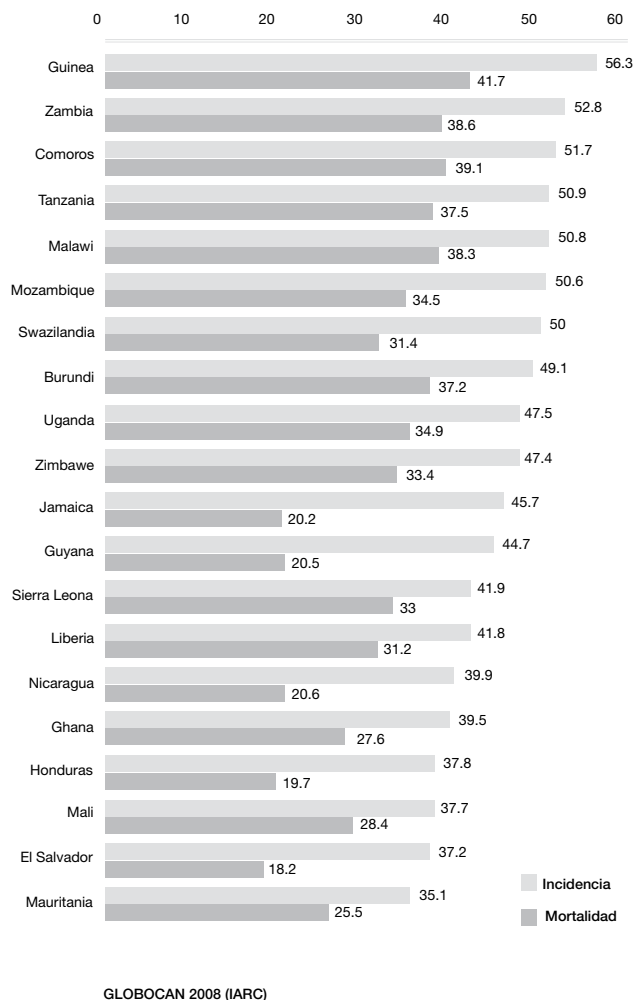
Figura 3 Cálculo de tasas estandarizadas por edad (mundo) cada 100 000

frecuencia, fueron HPV 31, 58, 33, 45 y 52³⁴. Aproximadamente, 65% de los casos de CaCu, así como 50% de las lesiones de alto riesgo en Latinoamérica y el Caribe están relacionados con HPV 16 y 18⁴.

En el caso de México, una revisión sistemática reciente reportó datos de prevalencia y distribución de genotipos de HPV en mujeres mexicanas con CaCu, con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado y con citologías normales. De un total de 8.706 muestras de tejidos de mujeres mexicanas estratificados de acuerdo con el diagnóstico (499 para CaCu, 364 para lesión de alto grado; 1,425 para lesión de bajo grado y 6,418 para citología normal), los genotipos más frecuentes fueron³⁵:

- HPV 16 (63.1%), HPV 18 (8.6%), HPV 58 y HPV 31 (5%) para CaCu;
- HPV 16 (28.3%), HPV 58 (12.6%), HPV 18 (7.4%), HPV 33 (6.5%) para lesión de alto grado;
- HPV 16 (13.1%), HPV 33 (7.4%), HPV 18 (4.2%) y HPV 58 (2.6%) para lesión de bajo grado, y
- HPV 16 (3.4%), HPV 33 (2.1%), HPV 18 y HPV 58 (1.2%) para citologías normales.

De tal manera, que los genotipos 58 y 31 (10%) fueron los más prevalentes en CaCu³⁵. Por otro lado, un estudio realizado en parejas heterosexuales reportó la prevalencia de infección por HPV en 13.7% de las mujeres. Los tipos de alto riesgo más frecuentemente detectados fueron HPV 59, 16, 31, 52 y 58. Los tipos de bajo riesgo más frecuentes fueron los HPV 62, 71, 81 y 54³⁶.

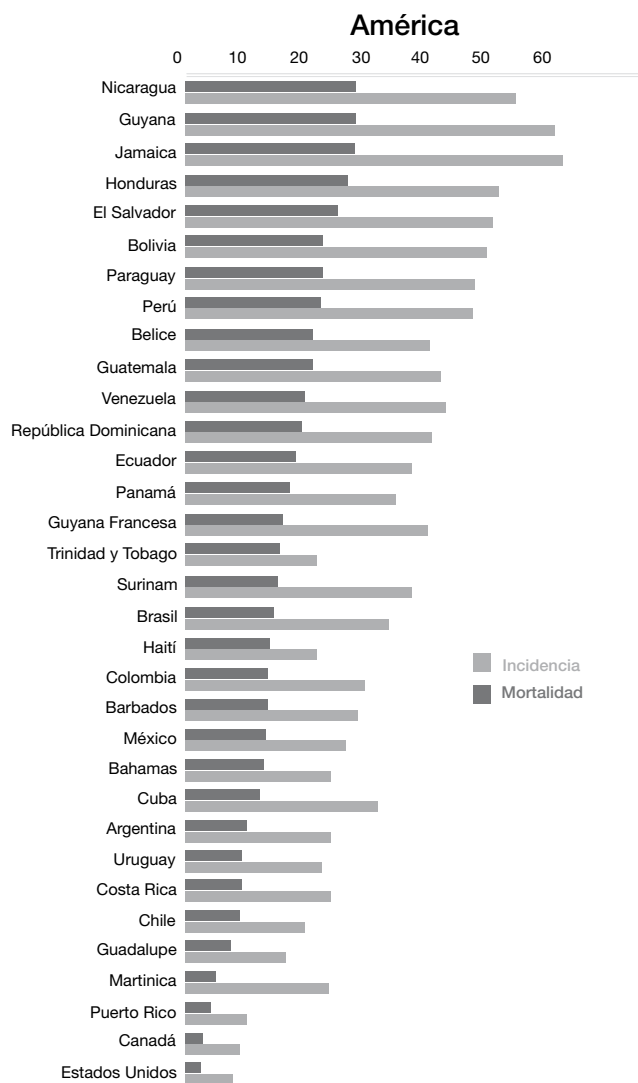


Adaptada de Ferlay J et al.

Figura 4 Incidencia y mortalidad estandarizadas por edad, por 100,000 pacientes, en los 20 países con las tasas más altas de cáncer cervicouterino a nivel mundial. Se incluyen mujeres de todas las edades.

B. Asociación del HPV y cáncer

La prevalencia, a nivel mundial, del HPV en mujeres con citología normal es aproximadamente de 10%, lo cual indica que es una de las ETS más comunes. El HPV 16 es el genotipo más común y contribuye con 50%-55% de los casos de CaCu. Ello sugiere, fuertemente, que este tipo viral tiene una ventaja biológica para la transmisión, persistencia y transformación. El mismo fenómeno se observa —aunque a un nivel inferior— para HPV-18 y HPV-45. Los patrones de comportamiento sexual entre grupos de edad y poblaciones son fundamentales para la descripción de la circulación del HPV y del riesgo de infección. El concepto de la conducta sexual de grupo (además de la conducta sexual individual) es importante en la exploración de la transmisión del HPV y tiene implicaciones para la definición y seguimiento de las estrategias de prevención del HPV y el cáncer.



Adaptada de Arbyn et al.

Figura 5 Tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino, estandarizada por edad por 100,000, en América. Se incluyen todas las edades.

En estudios de historia natural, el patrón de prevalencia de DNA del HPV por grupos de edad es similar a los patrones de incidencia del HPV. Las tasas de exposición en las mujeres jóvenes son altas y a menudo incluyen varios tipos. Hay una disminución espontánea y rápida de las tasas de detección de DNA del HPV en los grupos de mediana edad, seguido por un segundo pico de aumento en los años posteriores a la menopausia¹⁹.

Con el objetivo de mejorar la comprensión del proceso carcinogénico de genotipos de HPV de manera individual y de la evolución de la infección por HPV a CaCu, una revisión sistemática y meta-análisis revisó recientemente la distribución de los genotipos de HPV en más de 115,789 mujeres HPV positivas en todo el espectro del diagnóstico cervical citopatológico e histopatológico de citología normal (33,154); con células escamosas atípicas de significado

indeterminado-ASCUS (6,810), lesiones intraepiteliales de bajo grado-LEIBG (13,480); lesiones intraepiteliales de alto grado-LEIAG (6,616); neoplasia intraepitelial grado I-NIC I (8,106); neoplasia intraepitelial grado II-NIC (4,068); neoplasia intraepitelial grado III-NIC III (10,753), y cáncer de cérvix invasivo CCI (36,374), todos de estudios basados en investigación de HPV por PCR a nivel mundial. No se reportaron diferencias significativas en la distribución del HPV entre citologías normales, ASCUS, lesiones intraepiteliales de bajo grado y neoplasia intraepitelial grado I³⁷.

No obstante, la positividad para el HPV 16 incrementó abruptamente a medida que la malignidad aumentó, con citología normal/ASCUS/LEIBG/NIC I (20-28%), NIC II/LEIAG (40/47%), y NIC II/CCI (58/63%). Los HPV 16, 18 y 45 representaron una proporción mayor o igual de las infecciones por HPV en CCI, en comparación con la citología normal (3.07; 1.87 y 1.10, respectivamente); y para CIN3 (1.08; 2.11 y 1.47, respectivamente). Otros tipos de HPV de alto riesgo presentaron proporciones importantes de HPV-positivo en NIC II y NIC III, pero su contribución se redujo en CCI (0.94 para HPV 33 a 0.16 para HPV 51). La proporción reportada del HPV 45 en CCI fue alta en África (1.85) y en América Central y del Sur (1.79), así como para el HPV 58 en Asia del Este (1.36). ASCUS y LEIBG parecen ser "proxies" de infección por HPV, en lugar de precursores de cáncer, e incluso NIC III no es totalmente representativa de los tipos que causan CCI. El HPV 16 en particular, pero también el HPV 18 y HPV 45, merecen especial atención en los programas de detección basados en detección del HPV³⁷.

El conocimiento de la carga del CaCu por país es fundamental para la toma de decisiones sobre la asignación de recursos para combatir la enfermedad; no obstante, muchos países carecen de registros de cáncer para proporcionar esos datos. Un reciente estudio desarrolló un modelo de pronóstico para estimar las tasas de incidencia de CaCu en países que no cuentan con registros de cáncer, aprovechando la información sobre la prevalencia del HPV, detección, y otros factores a nivel de país. Dicho estudio utilizó modelos de regresión lineal multivariado para identificar predictores de la incidencia de CaCu en 40 países³⁸.

En este estudio extrajeron la prevalencia del HPV específica por edad (grupos de edad de 10 años) y por país de un meta-análisis de mujeres con citología normal (N = 40) y emparejados de acuerdo con las más recientes tasas de incidencia de CaCu disponibles en cinco continentes (N = 36), o Globocan 2008 (N = 4). Se evaluaron los indicadores de comportamiento, económicos y de salud pública a nivel de países. La incidencia de CaCu fuertemente se asoció con la prevalencia del HPV, edad específica, en mujeres de 35 a 64 años (R-cuadrado ajustado 0.41, en un "modelo de base". La adición de la región geográfica al modelo base aumentó la R-cuadrado ajustada a 0.77, pero la adición ulterior de detección no fue estadísticamente significativa. De igual modo, macro-indicadores a nivel de país no mejoraron la validez predictiva. En este estudio se estimó la prevalencia del HPV específica por edad en edades más avanzadas, como un mejor predictor de la incidencia de CaCu que la prevalencia en mujeres menores de 35 años. Sin embargo, la prevalencia del HPV no explicó toda la carga de CaCu y cómo muchos factores modifican el riesgo de progresión a cáncer. La región geográfica parece servir como una aproximación de estos indicadores a nivel de país.



Adaptada de Posso H et al.

Figura 6 Incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino en América Latina.

La información reportada por este análisis apoya la afirmación de que la realización de un estudio de HPV sobre base poblacional dirigido a mujeres mayores de 35 años puede ser de gran valor en la aproximación al riesgo de CaCu en un país determinado³⁸.

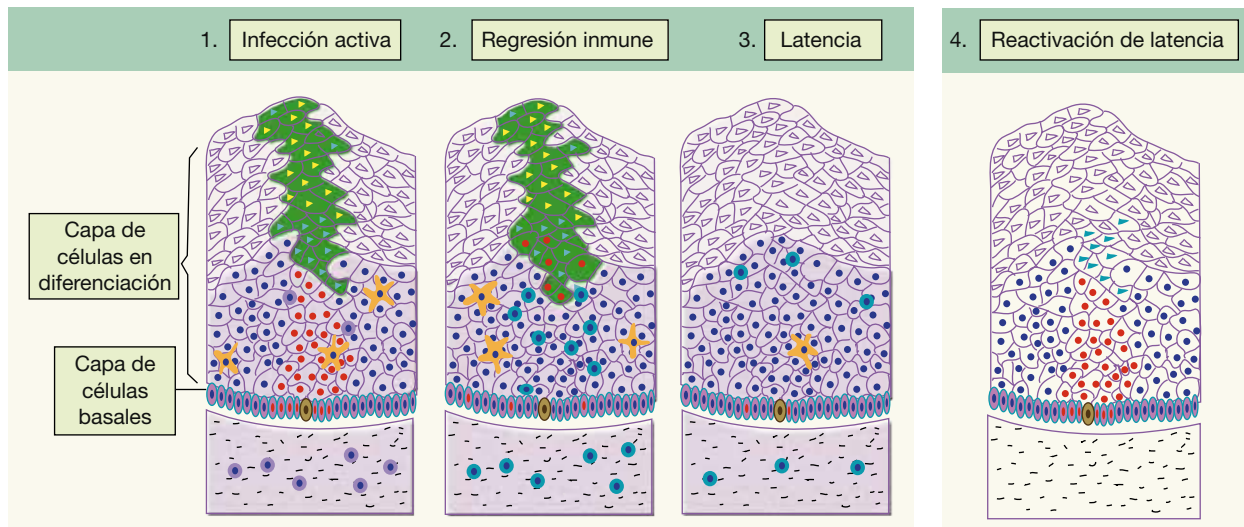
Conclusiones

1. La incidencia de CaCu obedece a un proceso biológico donde el HPV de AR es la causa necesaria, pero no suficiente para el CaCu. Interviene desde la complejidad de la historia natural de la enfermedad, ligada a la actividad sexual y múltiples factores de riesgos genéticos y ambientales.
2. La mortalidad por CaCu es resultado de inequidad social: bajo acceso a servicios de salud y mala calidad en la atención.
3. Aunque las tasas de mortalidad e incidencia por CaCu han disminuido en México, éste sigue siendo un problema importante de salud pública en nuestro país. Las diferencias en las tasas a nivel geográfico se correlacionan con el desarrollo económico de las entidades federativas, que redundan en la infraestructura y cobertura disponible.
4. Se requiere garantizar el acceso universal al tamizaje, con búsqueda de mejor alternativa de referencia.
5. Existe menor cobertura del programa de prevención primaria y secundaria de CaCu de México en mujeres pobres.
6. En la mayoría de las entidades federativas de México existe infraestructura disponible, pero la organización es ineficiente para la ejecución del programa de prevención y detección temprana de CaCu.
7. Se tiene evidencia de la falta de acreditación de clínicas de colposcopia en México.
8. El componente de detección temprana de CaCu del programa de prevención de CaCu en México es ineficiente.
9. Existe una elevada tasa de falta de seguimiento en pruebas de Papanicolaou positivos en México.
10. Existe una saturación de servicios de colposcopia por resultados de bajo riesgo en México.

Tabla 1 Tasa de mortalidad en la población de ≥20 años/100,000 habitantes por cada grupo de edad, y tumores malignos según grupo de edad, 2011. (INEGI, 2012)

Principales tumores malignos	Grupo de edad							
	20 a 29	30 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 64	65 a 74	75 a 79	80 y más
Bronquios y pulmón	0.10	0.67	2.07	7.98	14.32	28.30	47.14	62.28
Estómago	0.44	1.59	3.83	9.12	14.09	24.80	43.39	67.21
Hígado y de las vías biliares extrahepáticas	0.16	0.45	1.57	6.69	12.80	26.19	41.72	50.18
Colon	0.24	0.90	2.13	4.45	11.23	16.98	25.73	40.55
Mama	0.40	4.46	14.5	26.74	35.55	38.07	43.39	65.64
Cervicouterino	0.79	3.78	10.44	17.40	22.22	30.25	42.83	54.66

Se utiliza la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10), códigos C16, C18, C22, C34, C50, C53 y C61.



1. **Infección activa.** La infección activa del HPV involucra la expresión regulada de proteínas virales en las células que contienen los genomas virales integrados y que migran a través de la superficie epitelial. El establecimiento de la amplificación del genoma viral (azul claro) y la expresión de L1 (amarillo) facilita el ensamblaje y la liberación del virión de la superficie epitelial. En las capas superiores del epitelio, las células entran al ciclo celular, dirigidas por las proteínas E6 y E7. Las células del epitelio basal infectadas por el virus mantienen el genoma viral en forma episomal con un número de copias muy bajo y con muy baja expresión del virus. La persistencia, por largo tiempo, requiere del mantenimiento del genoma viral en un estado de “células madres” epiteliales (ilustrado en la capa basal). Los linfocitos T en reposo (café) y las células de Langerhans (naranja) se encuentran en las capas inferiores del epitelio y la dermis.
2. **Regresión inmune.** Esta fase involucra la presentación de antígenos virales al sistema inmune, (probablemente vía células de Langerhans) y la subsecuente acumulación de linfocitos T CD4+ y CD8+ (células circulares azules) dentro y alrededor de la lesión. Durante la regresión, se acumulan linfocitos T activados dentro y debajo de la lesión.
3. **Latencia.** La eliminación del virus involucra la supresión de la expresión de genes virales cuando los linfocitos infiltran, e involucra cambios en el patrón de citocinas y en las vías de señalización en el sitio de la regresión. La proliferación de las células basales que contienen al virus continúa, en ausencia de la expresión normal de genes virales, y parece subyacer a la eliminación de la lesión. Los cambios en la expresión de los genes virales en las células basales en replicación puede explicar el bajo descenso en el número de copias del genoma viral en el sitio de la infección previa. Actualmente se piensa que el genoma del HPV puede persistir largo tiempo en “células madres” de lento ciclo o en células parecidas a las “células madres”.
4. **Reactivación de latencia.** Este modelo puede explicar los cambios del número de copias virales que se piensa acompañan a la inmunosupresión. La presencia de linfocitos T circulantes en el epitelio previene una expresión de genes virales extensa y mantiene los genomas virales en la capa basal en un estado latente. Cambios en el estado inmune de la paciente podrían permitir aumentar el número de copias, y la posible reaparición de papilomas o lesiones del cérvix visibles.

Adaptada de Maglennon GA et al.

Figura 7 Modelo de ciclo viral del virus del papiloma humano

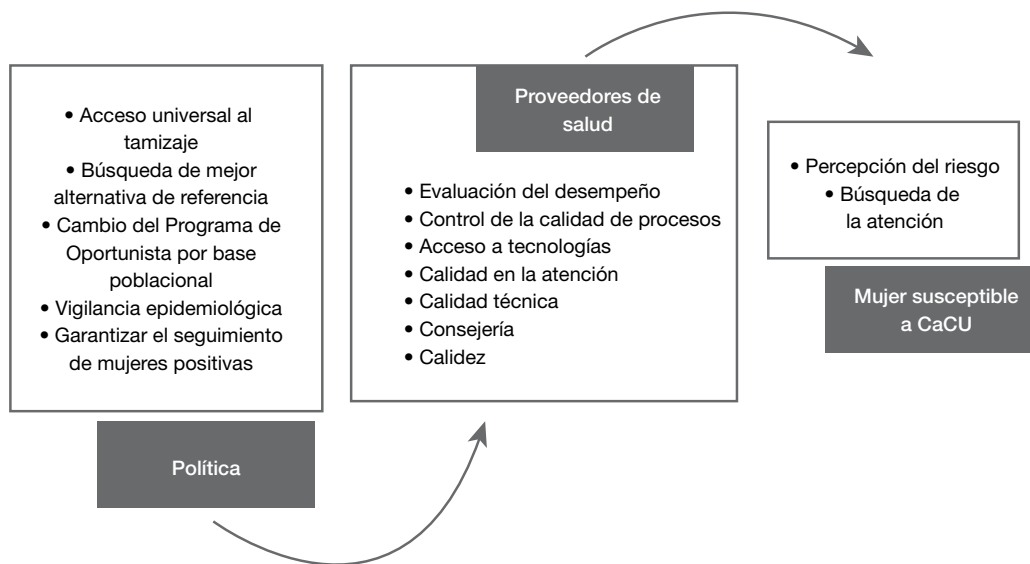
Recomendaciones para el programa de control y prevención de CaCu

Sistema GRADE (fig. 8)

- Definición en la política pública de búsqueda de una mejor alternativa de referencia que garantice el acceso universal al tamizaje de toda la población. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- Para mejorar la organización del programa de control y prevención de CaCu, se recomienda realizar el cambio de oportunista por base poblacional. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- El CaCu es una enfermedad prevenible y curable; sin embargo, se requiere organización del programa donde se garantice diagnóstico, seguimiento y tratamiento. El incremento de cobertura no

garantiza el cumplimiento. **(Recomendación 1, Evidencia A)**

- Hay que garantizar el seguimiento de mujeres positivas. **(Recomendación: 1, Evidencia A)**
- Es imperativo realizar vigilancia epidemiológica del CaCu y de lesiones precursoras para realmente evaluar el impacto del programa de tamizaje a nivel nacional. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- Aumento de la cobertura del programa de prevención primaria y secundaria. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- Se requiere control de calidad de los procesos del programa de tamizaje. Existe la norma, hay que acatarla; sin embargo, se requiere de la definición de algoritmos clínicos basados sobre base científica. **(Recomendación 1, Evidencia A)**



Dentro de las estrategias para la mejora del Programa de prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer cervicouterino en México, se recomienda —a nivel de la política— garantizar el acceso universal al tamizaje, formular una mejor alternativa de referencia y un cambio del programa de tamizaje de oportunista a base poblacional. A nivel de los proveedores de salud, implementar un sistema de gestión de calidad para mejorar las diferencias de infraestructura para la atención en salud y diferencias en las tasas de mortalidad a nivel regional, implementar un sistema de vigilancia epidemiológica en cáncer para mitigar las diferencias en desarrollo económico, garantizar el seguimiento de mujeres positivas e implementar la investigación operativa para mitigar la diferencia de cobertura por seguridad social. A nivel de la población en riesgo (mujeres susceptibles a cáncer cervicouterino), se recomienda mejorar la percepción de riesgo y la necesidad de búsqueda de la atención que permita la adherencia al programa de prevención de cáncer cervicouterino. Si se garantiza la implementación de nuevas tecnologías para diagnóstico, un sistema de gestión de la calidad en los servicios de salud y mayor cobertura basada en la prevención primaria y secundaria mejorará el efecto y eficiencia del Programa de prevención de cáncer cervicouterino en México.

Figura 8 Necesidades y recomendaciones generales para el Programa de prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer cervicouterino acordes al contexto local y regional en México.

- Se requiere la incorporación de las evidencias de costo efectividad de nuevas tecnologías a nivel de prevención primaria (vacunas) y secundaria (tamizaje mediante pruebas de biología molecular). **(Recomendación 1, Evidencia A)**
 - Es necesario evaluar nuevas tecnologías que mejoren el parámetro de costo-efectividad del diagnóstico de mujeres en riesgo de CaCu. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
 - Se espera que los nuevos biomarcadores puedan ser implementados como un sistema de diagnóstico temprano; y que, combinados el Papanicolaou y la detección de HPV (DNA, RNA y proteína), permitan incrementar el nivel de detección del 60 al 85% de mujeres con lesiones tempranas en riesgo de desarrollar CaCu. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
3. Murillo R, Almonte M, Pereira A, et al. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;26(Suppl 11):L37-48.
 4. Parkin DM, Almonte M, Bruni L, et al. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region. *Vaccine* 2008;26(Suppl 11):L1-15.
 5. Corcoran J, Dattalo P, Crowley M. Cervical cancer screening interventions for U.S. Latinas: a systematic review. *Health Soc Work* 2012;37(4):197-205.
 6. Lewis MJ. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington, D.C. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). 2004:40.
 7. Posso H. Carga de cánceres asociados con el HPV en América Latina. *Newsletter on Human Papillomavirus. HPV Today* 2007;12:3.
 8. Lazcano-Ponce E, Palacio-Mejia LS, Allen-Leigh B, et al. Decreasing cervical cancer mortality in Mexico: effect of papanicolaou coverage, birthrate, and the importance of diagnostic validity of cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(10):2808-2817.
 9. Torres-Poveda KJ, Burguete A, Bermúdez VH, et al. Papillomavirus infection and cervical cancer: a public health perspective. *Rev Inv Clín* 2008;60(5):414-420.
 10. Torres-Poveda KJ, Arredondo A, Madrid-Marina V. The indigenous woman, susceptible to cervical cancer: a perspective from

Referencias

1. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011;22(12):2675-2686.
2. International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2008*. Disponible en <http://globocan.iarc.fr/>. (Fecha de consulta, junio 30, 2013)

- different conceptual models of public health. *Revista Salud en Tabasco. Redalyc. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal* 2008;14(3):807-815.
11. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-2917.
 12. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico 207-2012 Cáncer cervicouterino. 2008. p.21-24. ISBN: 978-607-460-040-7.
 13. Sánchez-Barriga JJ. Tendencias de la mortalidad por cáncer de cuello uterino en las siete regiones socioeconómicas y las treinta y dos entidades federativas de México, 2000-2008. *Gac Med Mex* 2012;148(1):42-51.
 14. INEGI 2012. Estadísticas de mortalidad. Cubos dinámicos y CONAPO 2012. Proyecciones de la población de México, 2012-2050.
 15. Ting J, Kruzikas DT, Smith JS. A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(7):1244-1249.
 16. Kelly R, Walker P, Kitchener H, et al. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in colposcopy-negative/human papillomavirus-positive women with low-grade cytological abnormalities. *BJOG* 2012;119:20-25.
 17. Maglennon GA, Doorbar J. The biology of papillomavirus latency. *Open Virol J* 2012;6(Suppl 2: M4):190-197.
 18. Almonte M, Albero G, Molano M, et al. Risk factors for human papillomavirus exposure, and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;19;26(Suppl 11):L16-36.
 19. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:(9312):1093-1101.
 20. Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:20-28.
 21. Smith JS, Green J, Berrington DG, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-1167.
 22. De Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003;103:705-708.
 23. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2148-2153.
 24. Louie KS, Castellsague X, de Sanjose S, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(7):1379-1390.
 25. Flores YN, Bishai DM, Shah KV, et al. Factores de riesgo de cáncer cervical en mujeres VPH positivas en México. *Salud Pública Mex* 2008;50:49-58.
 26. Palacio-Mejía L, Rangel-Gómez G, Hernández-Ávila M, et al. Cervical cancer, a disease of poverty: Mortality differences between urban and rural areas in Mexico. *Salud Pública Mex* 2003;45(3):315-325.
 27. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003;105(5):687-691.
 28. Lazcano PCE, Herrero R, Muñoz N, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91:412-420.
 29. Lee, SL, Tameru AM. A mathematical model of human papillomavirus (HPV) in the United States and its Impact on cervical cancer. *J Cancer* 2012;3:262-268.
 30. Jit M, Gay N, Soldan K, et al. Estimating progression rates for human papillomavirus infection from epidemiological data. *Med Decis Making* 2010;30:84-98.
 31. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al. FUTURE I Investigators. Incident cervical HPV infections in young women: transition probabilities for CIN and infection clearance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:287-296.
 32. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30 (Suppl 5):F12-23.
 33. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789-1799.
 34. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, et al. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(10):e25493.
 35. Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruiz V, et al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. *Infect Agent Cancer* 2012;7(1):34.
 36. Parada R, Morales R, Giuliano AR, et al. Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region of central Mexico. *BMC Infect Dis* 2010;10:223.
 37. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012;131(10):2349-2359.
 38. Sharma M, Bruni L, Diaz M, et al. Using HPV prevalence to predict cervical cancer incidence. *Int J Cancer* 2013;132(8):1895-1900.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



Biología molecular del cáncer cervicouterino

J. Manzo-Merino,^{a*} R. Jiménez-Lima,^b A. Cruz-Gregorio^b

^a *Departamento de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F*

^b *Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F*

PALABRAS CLAVE

Cáncer cervicouterino; Virus del papiloma humano; Oncogenes.

Resumen El cáncer cervicouterino es un serio problema de salud pública. Numerosos estudios epidemiológicos y moleculares establecen que la infección persistente con el virus del papiloma humano es la principal causa para su desarrollo. Se han identificado más de 100 tipos del virus del papiloma humano, de los cuales 16 y 18 son causantes de más de 75% de todos los cánceres de cérvix. La mayoría de los casos de cáncer cervical se desarrolla en la zona de transformación, donde el epitelio columnar del endocervix se une al epitelio estratificado del exocervix. Entre los determinantes de progresión del cáncer cervicouterino está la ausencia de programas de *screening* y la poca accesibilidad a los recursos diagnósticos; además de otros factores, como el genotipo viral, la persistencia de la infección, probablemente la carga viral, la integración del DNA viral en el genoma celular y periodos de inmunosupresión en el organismo. Aparte del mecanismo oncogénico inducido por el virus del papiloma humano (expresión conjunta de E6 y E7), existen otros factores que contribuyen al desarrollo carcinogénico entre los que destacan la sobreexpresión, amplificación o pérdida de función de genes.

KEYWORDS

Cervical cancer; Human papillomavirus; Oncogenes.

Molecular biology of cervical cancer

Abstract Cervical cancer is a critical public health issue. Several epidemiological and molecular studies have established that persistent infection by human papillomavirus is the main cause for developing cervical cancer. More than 100 types of human papillomavirus have been identified, 18 out of them have been classified as “high-risk” because of its association with cancer. Human papillomavirus types 16 and 18 cause more than 75% of cervical cancer. Most of the cervical cancer cases develop in the transformation zone, where the columnar epithelium of the endocervix joins to the stratified epithelium of the exocervix. Among the various cervical cancer determinants are the lack of screening programs, the restricted accessibility to diagnostic resources, viral genotype, infection persistence, viral burden, viral DNA integration to the

*Autor para correspondencia: Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Avenida San Fernando 22, Col. Sección XVI, Tlalpan D.F., México, C.P. 14620, Teléfono: (55) 56280400 Ext.133. Correo electrónico: jmanzomerino@gmail.com (J. Manzo-Merino)

genome sequencing, and immunosuppression periods in the body. Besides the oncogenic mechanism, induced by human papillomavirus (expression of E6 and E7), there are other factors which contribute to the carcinogenic development, that is to say overexpression, amplification or gene function loss.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

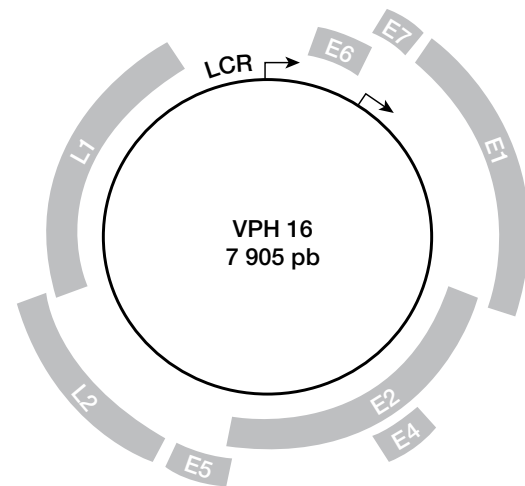
Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) representa un serio problema de salud pública, principalmente en países en vías de desarrollo como México. Numerosos estudios epidemiológicos y moleculares establecen la infección persistente con el Virus del Papiloma Humano (HPV, *Human Papillomavirus*) como causa necesaria para el desarrollo del CaCu¹⁻³. El HPV es un virus pequeño de aproximadamente 55 nm, no envuelto que pertenece a la familia *Papillomaviridae*⁴. Estos virus están ampliamente distribuidos en la naturaleza e infectan específicamente el epitelio escamoso de más de 20 especies diferentes de mamíferos, así como aves y reptiles⁵. La cápside del HPV está constituida por 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), conformada por las proteínas estructurales L1 y L2 que albergan el genoma viral⁶. El genoma viral consiste en DNA circular de doble cadena de 7200-8000 pares de bases (pb), con más de 10 marcos de lectura abiertos (ORFs) y generalmente una hebra es transcripcionalmente activa⁷. El genoma del virus (fig. 1) ha sido dividido en tres regiones: región temprana (E: *Early*) que codifica para los genes implicados en replicación y mantenimiento del genoma viral (E1-E8); región tardía (L: *Late*), la cual codifica a las proteínas estructurales de la cápside L1 y L2, y por último, la región larga de control (LCR: *Long Control Region*), la cual contiene los sitios de regulación de la transcripción y replicación viral⁸.

Se han identificado más de 100 tipos de HPV, de los cuales cerca de 18 se clasifican en “alto riesgo” dada su asociación con cáncer, y de “bajo riesgo” por su asociación con displasias de alto y bajo grado. Los tipos de HPV 16 y 18 son causantes de más de 75% de todos los cánceres de cérvix¹.

El HPV infecta las células basales del epitelio porque ingresa en micro-lesiones que exponen dichas células. Ahí se activa un mecanismo de endocitosis que requiere de clatrina y heparán sulfato, mediado por la proteína L2. El genoma vírico permanece como un elemento extracromosomal en forma de episoma. El virus replica su DNA para mantener un número de 50-100 copias de su genoma dentro de las células basales y parabasales. El patrón de expresión en estas células no está bien definido, pero generalmente las proteínas E1 y E2 son expresadas para mantener el DNA viral como episoma y facilitar la correcta segregación de los genomas durante la división celular. Al dividirse la célula infectada, una de las células hijas permanece en la parte basal del epitelio mientras que la otra célula inicia el proceso de diferenciación en la parte superior del epitelio⁹.

La amplificación del genoma viral inicia en un subgrupo de células de las capas superiores del epitelio. En esta fase, la activación del promotor dependiente de la diferenciación



El genoma viral está constituido por DNA circular de doble hebra de aproximadamente 9Kb (dependiendo del tipo viral). Está dividido en tres regiones: LCR (región larga de control); región temprana (E) que codifica las oncoproteínas y proteínas que regulan la transcripción y la región tardía (L) que codifica para las proteínas de la cápside.

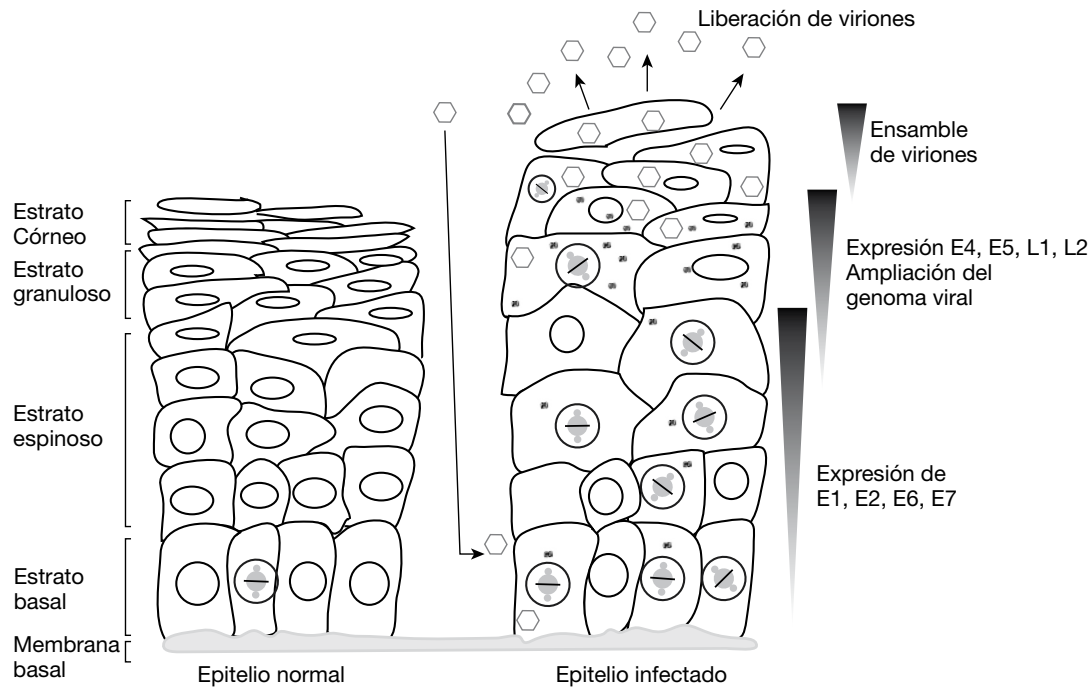
Figura 1 Organización del genoma del virus del papiloma humano

(contenido en el ORF de E7) es un evento crítico porque es necesario para incrementar el nivel de proteínas virales requeridas para la replicación (E1, E2, E4 y E5)⁹.

Las proteínas de la cápside (L1 y L2) se acumulan una vez que se ha amplificado el genoma viral para así encapsularlos. Los papilomavirus son no líticos y se liberan hasta que las células infectadas llegan a la superficie epitelial. El egreso de las partículas virales se lleva a cabo gracias a la actividad residente en E4, la cual contribuye a la desestabilización de las redes de citoqueratina (fig. 2)¹⁰.

En la ausencia de regresión, las lesiones pueden persistir y, en algunos casos, progresar a cáncer. Una característica común de los virus tumorales es su capacidad para originar tumores en sitios donde su ciclo viral productivo no puede ser completado. Las lesiones intraepiteliales de bajo grado pueden soportar esta infección productiva; sin embargo, las neoplasias cervicales intraepiteliales 2 y 3 (NIC 2 y NIC 3) tienen una fase proliferativa más extensa, donde el soporte del ciclo viral puede ser adecuado o mínimo.

Se sabe que la zona de transformación es un sitio particularmente susceptible al desarrollo de cáncer. Parece que los tipos de alto riesgo no pueden completar su ciclo en esta



Los papilomavirus humanos ingresan a las células basales a través de microabrasiones en el epitelio cervical. Posterior a la infección, los genes tempranos E1-E7 son expresados y ocurre la replicación del genoma viral. En las capas superiores del epitelio, el genoma viral eleva su tasa de replicación, y los genes tardíos L1, L2 así como E4 y E5, son expresados. L1 y L2 encapsulan el DNA viral, con lo cual, los viriones pueden iniciar una nueva infección.

Figura 2 El ciclo viral en el epitelio estratificado.

área, lo que ocasionalmente conduce a una infección abortiva. La progresión de lesiones hacia cáncer microinvasor o invasor se asocia con la integración del genoma del HPV en los cromosomas del hospedero. En dicho proceso suele perderse la integridad de E2, con la subsecuente expresión de los oncogenes E6 y E7¹¹.

Patogénesis cervical

La mayoría de los casos de cáncer cervical se desarrolla en la zona de transformación, donde el epitelio columnar del endocervix se une al epitelio estratificado del exocervix. La infección de este tejido con HPV de alto riesgo induce verrugas planas cervicales, que normalmente son asintomáticas y regresan espontáneamente de manera frecuente¹². No obstante, una fracción de estas infecciones genera incremento en la población de células displásicas (conocidas como NIC), que pueden culminar en carcinoma *in situ*¹³. El carcinoma cervical *in situ* puede ser fácilmente tratado de manera local, pero las lesiones que no son tratadas pueden progresar a cáncer invasor para el cual el tratamiento es limitado. La enfermedad invasora ocurre en una minoría de las mujeres infectadas por HPV-AR; el tiempo entre la infección inicial y la aparición del cáncer es típicamente 10 años¹⁴.

La integración de genoma viral al genoma celular es un evento que interrumpe la expresión de los genes E1 y E2, previene la replicación de DNA viral y estimula el crecimiento celular^{15,16}. Aunque la proteína E2 es un factor de

transcripción esencial, también puede funcionar como represor del principal promotor viral^{17,18}. En consecuencia, la pérdida de la función de E2 —debido a la integración del DNA viral— induce una liberación del promotor a partir del cual se expresan las proteínas E6 y E7, principales estímulos oncogénicos codificados por HPV^{19,20}. En ausencia de la integración del genoma viral, la expresión de E6 y E7 puede incrementarse por otros mecanismos como por ejemplo, mutaciones en los sitios de unión a E2²¹.

La proteína E5 es considerada otro oncogén codificado por los HPV-AR, que se expresa en algunos de los casos de CaCu^{22,23}. La comparación filogenética de los genes E5 de varios HPV genitales reveló una correlación entre la secuencia de E5 y el potencial carcinogénico de éste, lo cual sugiere que la proteína E5 pudiera jugar un papel en la carcinogénesis^{24,25}. La progresión ordenada de la historia natural de las lesiones de cervix puede ser mimetizada en células transfectadas con el DNA de los HPV-AR. Los keratinocitos primarios provenientes de cervix poseen un número limitado de divisiones en cultivo y pueden ser inmortalizados eficientemente por la co-expresión de E6 y E7 de los HPV-AR^{26,27}. Adicionalmente, las proteínas E6 estimulan la expresión de la subunidad catalítica de la telomerasa, una DNA polimerasa dependiente de RNA que mantiene los extremos cromosomales en las células somáticas proliferantes²⁸. La capacidad de las proteínas E6 y E7 de interferir con las funciones de p53 y pRb respectivamente, y de influir con la actividad de la telomerasa representan las bases de la inmortalización celular^{29,30}, pues estas mismas vías se encuentran

alteradas en los procesos de immortalización celular independiente a HPV³¹. Las proteínas E6 y E7 también son capaces de interactuar y modular las actividades de otras proteínas celulares, con lo cual contribuyen al efecto carcinogénico³². Notablemente, las proteínas E6 de los HPV-AR se unen a ciertas proteínas que poseen dominios PDZ, incluidas las que supuestamente poseen actividad de supresión tumoral³³⁻³⁶. Los genes E6 y E7 de los HPV-BR no poseen actividad immortalizante y muestran una capacidad débil de interacción con los blancos celulares, lo cual demuestra que los efectos *in vitro* reflejan el potencial oncogénico observado en los pacientes. A pesar de que las células pueden ser immortalizadas por secuencias del HPV, estas células no son tumorigénicas en principio. Sin embargo, el pasaje continuo de dichas células resulta en la adquisición de capacidad transformante debido a la inestabilidad genética derivada de la acción permanente de los oncogenes virales al eliminar varios puntos de control celular en la célula. Ello permite su replicación continua a pesar del daño al material genético, lo que resulta en la acumulación de mutaciones por la interferencia de las proteínas virales con la maquinaria de reparación del DNA y, como consecuencia de estos efectos, la inestabilidad genómica y anomalías cromosómicas son un “hallmark” en los cánceres inducidos por HPV³⁷⁻³⁹. Por lo tanto, algunas de las alteraciones genéticas pueden llevar a la activación de oncogenes celulares, inactivar genes supresores e interrumpir otros mecanismos de control con la final consecuencia de la adquisición del fenotipo tumorigénico en células infectadas con HPV⁴⁰. Eventos similares parecen tener lugar en células de lesiones que están en proceso de progresión en mujeres infectadas persistentemente con HPV-AR.

La infección persistente por el HPV-AR es un factor fundamental en el establecimiento del CaCu; sin embargo, existen otros factores de riesgo que elevan la posibilidad de desarrollarlo (fig. 3). Entre los determinantes de

progresión están la ausencia de programas de *screening* y la poca accesibilidad a los recursos diagnósticos; aunque otros factores, como el genotipo viral, la persistencia de la infección, probablemente la carga viral, la integración del DNA viral en el genoma celular y periodos de inmunosupresión en el organismo contribuyen a la aparición de la enfermedad. La predisposición genética representa 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor. La herencia afecta la susceptibilidad a la infección por HPV, la capacidad para resolverla y el tiempo de desarrollo de la enfermedad¹⁹.

El cáncer cervical evoluciona a partir de lesiones pre-malignas no invasivas, referidas como NICs o lesiones intraepiteliales escamosas (LIEs) (fig. 4).

Histológicamente, las alteraciones precancerosas se gradúan de la siguiente forma:

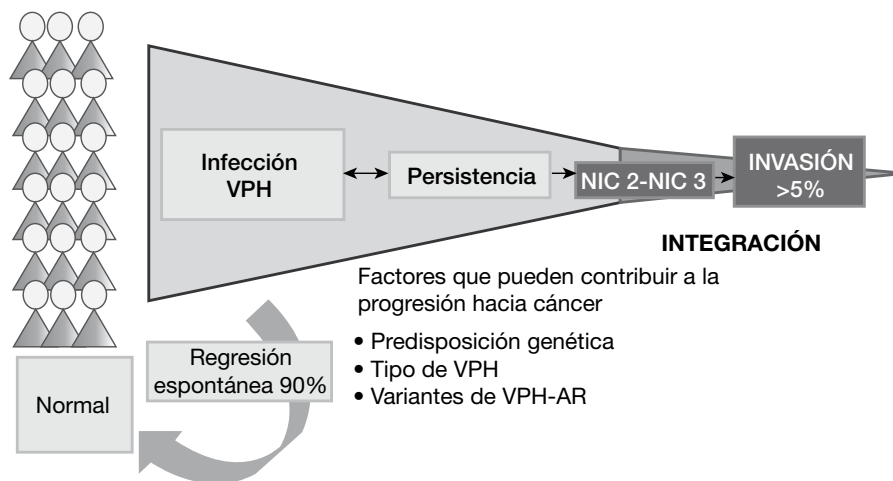
- NIC I: displasia leve
- NIC II: displasia moderada
- NIC III: displasia grave y carcinoma *in situ*

En las extensiones citológicas, las lesiones precancerosas se separan solo en dos grupos:

- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE-BG): corresponden a NIC 1 o condilomas planos
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE-AG): corresponden NIC II o III

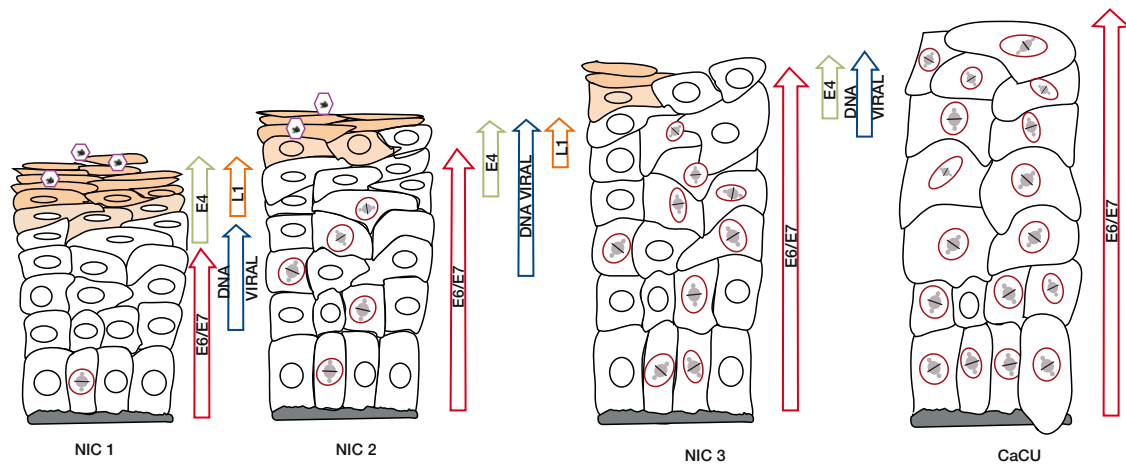
Hasta hoy, es materia de debate si el cáncer cervical generalmente se desarrolla a partir de un epitelio cervical normal infectado —vía una secuencia de lesiones bien reconocidas (NIC I-III) o directamente a través de una vía rápida inducida por lesiones NIC III.

En función del sitio de origen o de la estirpe celular de la cual se origina, el cáncer de cérvix puede ser de tipo epidermoide o escamoso, mixto o adenoescamoso, así como de otras variedades menos frecuentes, como el de células



Normalmente, las infecciones por HPV son aclaradas por el organismo y sólo una pequeña fracción evoluciona hacia lesiones de alto grado (NIC 2/NIC 3) debido a la persistencia de la infección. La acumulación de daños al DNA permite la adquisición del fenotipo maligno con la consecuencia final de desarrollo del CaCu, el cual resulta afectado por diversos factores de riesgo.

Figura 3 Esquema representativo del establecimiento del cáncer cervical.



El proceso carcinogénico inicia con la infección de la célula basal por virus de papiloma humano (HPV). Éste inicia la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 y activa una proliferación celular desmedida (NIC 1). Durante la progresión del cáncer, el patrón de expresión de genes virales cambia. Una vez establecida la infección por HPV las células inician el proceso carcinogénico, el establecimiento de NIC 2 y 3 y la restricción de la producción de viriones infecciosos a áreas cada vez menores del epitelio (representadas en naranja). Finalmente la integración del genoma viral al genoma celular conlleva la sobreexpresión de E6 y E7 (y pérdida de las proteínas E1 y E2). La adquisición del fenotipo maligno implica la expresión de productos adicionales al tumor, tales como metaloproteasas que permiten la invasión de tejidos adyacentes. Adicionalmente, la degradación de proteínas con dominios PDZ por E6 contribuye al establecimiento de la enfermedad y los episomas virales usualmente se pierden.

Figura 4 Evolución de las lesiones intraepiteliales cervicales hacia cáncer y su relación con productos del HPV.

pequeñas. El comportamiento histológico de estos tipos varía. En general, el adenocarcinoma y los carcinomas adenoescamosos son más agresivos que los epidermoides. Los tipos virales más frecuentes en casos de carcinoma invasivo son los HPV 16, 18, 45 y 31, la prevalencia acumulada de estos tipos virales explican 80% de los casos.

Si bien el mecanismo oncogénico inducido por HPV se debe a la expresión conjunta de E6 y E7, existen otros factores que contribuyen al desarrollo carcinogénico entre los que destacan la sobreexpresión, amplificación o pérdida de función de genes.

El gen *c-myc* codifica para una proteína que actúa como regulador transcripcional y se encuentra amplificado en 32-34% de los cánceres de cérvix, lo cual se traduciría en un aumento en el crecimiento y división celular al inducir el paso de G0/G1 a S^{41,42}.

Otra familia de genes que está involucrada en el desarrollo del cáncer es la familia RAS (K-ras, H-ras y N-ras). Ras codifica para una proteína (p21) que se localiza en la parte interna de la membrana y que actúa como un factor intercambiador de GTPasa. Las mutaciones en miembros de la familia Ras son muy frecuentes y provocan aumento en la capacidad de invasión y metástasis, así como disminución de la apoptosis. En cáncer cervical se han encontrado mutaciones en K-ras y H-ras del 10 al 15%⁴³. Garzetti, et al.⁴⁴, encontraron una co-relación de la expresión de ras p21 con el riesgo de metástasis a nódulos linfáticos.

Otro gen supresor de tumores es el inhibidor de la apoptosis *bcl-2* que se encuentra sobre expresado en linfomas y tumores epiteliales⁴⁵. Debido a la función de inhibir apoptosis del producto *bcl-2*, la sobreexpresión de *bcl-2* conlleva la supervivencia celular y ha sido asociada con un fenotipo menos maligno. Dos estudios revelaron sobreexpresión de *bcl-2*

en cáncer cervical en 61-63% y, en ambos casos, estuvo relacionado a una mayor supervivencia celular^{46, 47}.

Además de los factores de crecimiento, la sobreexpresión o amplificación de diversos receptores de factores de crecimiento han sido implicados en el desarrollo del cáncer. De manera particular, el receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR) y Her2/neu han sido estudiados en cáncer cervical. El factor de crecimiento epidérmico es un miembro de la familia de receptores ErbB, una subfamilia relacionada con los receptores tirosina cinasa: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) y Her 4 (ErbB-4). El EGFR se encuentra en la superficie celular y se activa mediante la unión de sus ligandos, incluidos el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α) que inducen una cascada de transducción de varias señales, principalmente la MAPK, AKT y las vías de JNK, que conducen a la síntesis de DNA y a la proliferación celular.

Estas proteínas modulan diversos procesos celulares como la migración celular, la adhesión y proliferación. La sobreexpresión de EGFR usualmente está relacionada con la amplificación de su gen, y confiere una ventaja de crecimiento a las células. Este receptor se encuentra sobre expresado en una gran proporción de carcinomas de cérvix, pero también en tejido normal y lesiones precursoras. Aunque la expresión del EGFR, en tejido normal, se encuentra confinada a los estratos basales y parabasales del epitelio, en lesiones pre-malignas e invasoras, la expresión es más difusa⁴⁸. La sobreexpresión de EGFR correlaciona con un pobre pronóstico y metástasis⁴⁹⁻⁵².

Mientras que la angiogénesis es un proceso en el desarrollo de la masa tumoral debido a la expansión del tumor, la expresión del EGFR conlleva a la síntesis del factor de

crecimiento endotelial (VEGF) que inicia con el proceso angiogénico y promoción tumoral, supervivencia y metástasis.

Una alta tasa vascular en tumores de pacientes ha sido asociada con pobre supervivencia en las cuales la densidad microvascular intratumoral actuó como factor pronóstico⁵³. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es un fuerte estimulante para la formación de capilares sanguíneos y también ha sido asociado al desarrollo de CaCu debido a que sus ligandos se encuentran frecuentemente expresados en líneas celulares derivadas de cáncer cervical⁵⁴.

Referencias

- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003 Feb 6;348(6):518-527.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321-322.
- Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, et al. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology* 2013;445:224-231.
- zur Hausen H, de Villiers EM. Human papillomaviruses. *Annu Rev Microbiol* 1994;48:427-447.
- Rector A, Van Ranst M. Animal papillomaviruses. *Virology* 2013;445:213-223.
- Buck CB, Day PM, Trus BL. The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology* 2013;445:169-174.
- zur Hausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288:F55-78.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F55-70.
- Conway MJ, Meyers C. Replication and Assembly of Human Papillomaviruses. *J Dent Res* 2009;88:307.
- Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005;32:7-15.
- Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994;169(2):235-240.
- Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992 Oct 29;327(18):1272-1278.
- Goldie SJ, Grima D, Kohli M, et al. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer* 2003;106(6):896-904.
- Cullen AP, Reid R, Campion M, et al. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol* 1991 Feb; 65(2):606-612.
- Hopman AH, Smedts F, Dignef W, et al. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities. *J Pathol* 2004;202(1):23-33.
- Bernard HU, Apt D. Transcriptional control and cell type specificity of HPV gene expression. *Arch Dermatol* 1994;130(2):210-215.
- Thierry F, Yaniv M. The BPV1-E2 trans-acting protein can be either an activator or a repressor of the HPV18 regulatory region. *EMBO J* 1987;6(11):3391-3397.
- Berumen J, Ordoñez RM, Lazcano E, et al. Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(17):1325-1330.
- Ordóñez RM, Espinosa AM, Sánchez-González DJ, et al. Enhanced oncogenicity of Asian-American human papillomavirus 16 is associated with impaired E2 repression of E6/E7 oncogene transcription. *J Gen Virol* 2004;85(Pt 6):1433-1444.
- Dong XP, Stubenrauch F, Beyer-Finkler E, et al. Prevalence of deletions of YY1-binding sites in episomal HPV 16 DNA from cervical cancers. *Int J Cancer* 1994;58(6):803-808.
- Chang JL, Tsao YP, Liu DW, et al. The expression of HPV-16 E5 protein in squamous neoplastic changes in the uterine cervix. *J Biomed Sci* 2001;8(2):206-213.
- Hsieh CH, Tsao YP, Wang CH, et al. Sequence variants and functional analysis of human papillomavirus type 16 E5 gene in clinical specimens. *Arch Virol* 2000;145(11):2273-2284.
- Bravo IG, Alonso A. Mucosal human papillomaviruses encode four different E5 proteins whose chemistry and phylogeny correlate with malignant or benign growth. *J Virol* 2004;78(24):13613-13626.
- Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337(1):76-84.
- Bedell MA, Jones KH, Grossman SR, et al. Identification of human papillomavirus type 18 transforming genes in immortalized and primary cells. *J Virol* 1989;63(3):1247-1255.
- Dürst M, Dzarlieva-Petrusevska RT, Boukamp P, et al. Molecular and cytogenetic analysis of immortalized human primary keratinocytes obtained after transfection with human papillomavirus type 16 DNA. *Oncogene* 1987;1(3):251-256.
- Gewin L, Galloway DA. E box-dependent activation of telomerase by human papillomavirus type 16 E6 does not require induction of c-myc. *J Virol* 2001;75(15):7198-7201.
- Oh ST, Kyo S, Laimins LA. Telomerase activation by human papillomavirus type 16 E6 protein: induction of human telomerase reverse transcriptase expression through Myc and GC-rich Sp1 binding sites. *J Virol* 2001;75(12):5559-5566.
- Veldman T, Horikawa I, Barrett JC, et al. Transcriptional activation of the telomerase hTERT gene by human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein. *J Virol* 2001;75(9):4467-4472.
- Vaziri H, Benchimol S. Alternative pathways for the extension of cellular life span: inactivation of p53/pRb and expression of telomerase. *Oncogene* 1999;18(53):7676-7680.
- Antinore MJ, Birrer MJ, Patel D, et al. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. *EMBO J* 1996;15(8):1950-1960.
- Gardiol D, Kühne C, Glaunsinger B, et al. Oncogenic human papillomavirus E6 proteins target the discs large tumour suppressor for proteasome-mediated degradation. *Oncogene* 1999;18(40):5487-5496.
- Glaunsinger BA, Lee SS, Thomas M, et al. Interactions of the PDZ-protein MAGI-1 with adenovirus E4-ORF1 and high-risk papillomavirus E6 oncoproteins. *Oncogene* 2000;19 (46):5270-5280.
- Lee C, Laimins LA. Role of the PDZ domain-binding motif of the oncoprotein E6 in the pathogenesis of human papillomavirus type 31. *J Virol* 2004;78(22):12366-12377.
- Lee SS, Glaunsinger B, Mantovani F, et al. Multi-PDZ domain protein MUPP1 is a cellular target for both adenovirus E4-ORF1 and high-risk papillomavirus type 18 E6 oncoproteins. *J Virol* 2000;74(20):9680-9693.
- Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80(12):3812-3815.

38. Kaur P, McDougall JK. HPV-18 immortalization of human keratinocytes. *Virology* 1989;173(1):302-310.
39. Iftner T, Elbel M, Schopp B, et al. Interference of papillomavirus E6 protein with single-strand break repair by interaction with XRCC1. *EMBO J.* 2002;21(17):4741-4748.
40. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):690-698.
41. Riou G, Barrois M, Le MG, et al. C-myc proto oncogene expression and prognosis in early carcinoma of the cervix. *Lancet* 1987;1(8536):761-763.
42. Bourhis J, Le MG, Barrois M, et al. Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1990;8:1789-1796.
43. Dokianakis DN, Sourvinos G, Sakkas S, et al. Detection of HPV and ras gene mutations in cervical smears from female genital lesions. *Oncol Rep* 1998;5:1195-1198.
44. Garzetti GG, Ciavattini A, Lucarini G, et al. Ras p21 immunostaining in early stage squamous cervical carcinoma: relationship with lymph node involvement and 72 kDa- metalloproteinase index. *Anticancer Res* 1998;18:609-613.
45. Krajewski S, Tanaka A, Takayama S, et al. Investigation of the subcellular distribution of the bcl-2 oncoprotein: residence in the nuclear envelope, endoplasmic reticulum, and outer mitochondrial membranes. *Cancer Res* 1993;53:4701-4714.
46. Tjalma W, Weyler J, Goovaerts G, et al. Prognostic value of bcl-2 expression in patients with operable carcinoma of the cervix. *J Clin Pathol* 1997;50:33-36.
47. Tjalma W, DeCuyper E, Weyler J, et al. Expression of bcl-2 in invasive and in situ carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:113-117.
48. Lakshmi S, Balaraman Nair M, et al. c-erbB-2 oncoprotein and epidermal growth factor receptor in cervical lesions. *Pathobiology* 1997; 65:163-168.
49. Shen L, Shui Y, Wang X, et al. EGFR and HER2 expression in primary cervical cancers and corresponding lymph node metastases: implications for targeted radiotherapy. *BMC Cancer* 2008;8:232.
50. Cho NH, Kim YB, Park TK, et al. P63 and EGFR as prognostic predictors in stage IIB radiation-treated cervical squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;91:343-353.
51. Kersemeakers AM, Fleuren GJ, Kenter GG, et al. Oncogene alterations in carcinomas of the uterine cervix: overexpression of the epidermal growth factor receptor is associated with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 1999;5:577-586.
52. Kim GE, Kim YB, Cho NH, et al. Synchronous coexpression of epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 in carcinomas of the uterine cervix: a potential predictor of poor survival. *Clin Cancer Res* 2004;10:1366-1374.
53. Cooper RA, Wilks DP, Logue JP, et al. High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Clin Cancer Res* 1998;4:2795-2800.
54. Taja-Chayeb L, Chavez-Blanco A, Martínez-Tlahuel J, et al. Expression of platelet derived growth factor family members and the potential role of imatinib mesylate for cervical cancer. *Cancer Cell Int* 2006;6:22.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



Biología molecular para el diagnóstico del cáncer cervicouterino

L. Gutiérrez-Xicoténcatl^a, D. de la Fuente-Villarreal^b y H. Astudillo de la Vega^c

^a Departamento de Interacción Epidemiológica, Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas, Cuernavaca, Mor

^b Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Nuevo León, Departamento de Anatomía Humana, Monterrey, N.L.

^c Laboratorio de Investigación Traslacional y Terapia Celular, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, México, DF.

PALABRAS CLAVE

Cáncer cervicouterino;
Prueba; Diagnóstico;
Citología;
Biomarcadores; Virus del papiloma humano.

Resumen La detección oportuna de cáncer cervicouterino permite identificar lesiones precancerosas por prueba de Papanicolaou, lo cual ha reducido significativamente este padecimiento en países desarrollados. Sin embargo, no ha tenido el mismo efecto en los países en vías de desarrollo como México. El principal problema es la baja calidad del sistema de diagnóstico; por ello se requieren nuevas técnicas más sensibles y específicas. El origen viral del cáncer cervicouterino ha sido demostrado por la presencia del DNA del virus del papiloma humano. La infección persistente de largo plazo con virus del papiloma humano de alto riesgo precipita el desarrollo de lesiones pre neoplásicas, detectadas por Papanicolaou. A pesar de que la citología cervical es de gran utilidad en la detección de cáncer cervicouterino, la identificación de lesiones tempranas y de alto grado sigue siendo una limitante. Las pruebas diagnósticas usualmente poseen sensibilidad alta, pero baja especificidad. Existen métodos para identificar marcadores moleculares de DNA de virus del papiloma humano en un solo paso. Sin embargo, la detección de DNA del virus como indicador de la presencia de éste no determina la existencia de una infección activa, por lo que debe ser acompañada de otro sistema de diagnóstico. Se espera que los nuevos biomarcadores se constituyan en un sistema de diagnóstico temprano y que, en conjunto con el Papanicolaou, permitan incrementar el nivel de detección de lesiones tempranas en pacientes en riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino.

KEYWORDS

Cervical cancer; Test;
Diagnosis; Cytology,
biomarkers; Human

Molecular biology in the diagnosis of cervical cancer

Abstract Timely detection of cervical cancer may identify pre-cancerous lesions by means of Papanicolaou test, which has significantly reduced this disease in developed countries.

papillomavirus.

Nevertheless, it has not achieved the same outcome in developing countries like Mexico. The main issue is the poor quality of the diagnosis system; thus, more sensitive and specific techniques are required. The viral origin of cervical cancer has been evidenced by the presence of DNA of human papillomavirus. Long-term persistent infection with high-risk human papillomavirus enables the development of pre-neoplastic lesions, detected by Papanicolaou. Even though cervical cytology is quite useful in detecting cervical cancer, identification of early and high-grade lesions is still unsatisfactory. In general, diagnostic tests have a high sensitivity, but low specificity. There are methods to identify human papillomavirus DNA in one step. However, DNA detection of the virus as indicator of its presence does not determine the existence of an active infection; thus, it should be complemented by another diagnostic system. It is expected that new biomarkers become an early diagnostic system and that, along with Papanicolaou, allow an increase in the level of detection of early lesions in patients at risk of developing cervical cancer.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

Los programas de detección oportuna de cáncer (DOC), realizados entre probables pacientes de cáncer cervicouterino (CaCu), permiten detectar lesiones precancerosas por prueba de Papanicolaou (Pap), y han reducido significativamente este padecimiento en los países desarrollados. Sin embargo, estos programas no han tenido el mismo efecto en los países en vías de desarrollo, como es el caso de México. El principal problema es la baja calidad del sistema de diagnóstico, ya que se estima que menos del 15% de los casos de CaCu son identificados tempranamente¹. Es por ello que se requiere el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico, que sean más sensibles y específicas para esta neoplasia.

El origen viral del CaCu ha sido demostrado hasta en 99.7% por la presencia del DNA de Papilomavirus Humano (*Human PapillomaVirus*, por sus siglas en inglés)². Los HPV más frecuentes en el desarrollo de CaCu son los tipos 16 y 18 de alto riesgo³. La infección persistente de largo plazo con HPV de alto riesgo precipita el desarrollo de lesiones pre neoplásicas, mismas que son detectadas por Pap. La mayoría de estas lesiones (>70%) son regresivas de manera espontánea y no requieren tratamiento, pero, de cualquier manera, el reto diagnóstico en CaCu reside en el poder identificar tempranamente a las mujeres (~30%) que están en alto riesgo de progresión a cáncer^{4,5}.

A pesar de que la citología cervical es de gran utilidad en la detección de CaCu, la identificación de lesiones tempranas y de alto riesgo sigue siendo una limitante en este sistema. La colposcopia y la citología mediante la tinción de Pap son estándares mundiales (incluido México) para la detección de cáncer cervical.

La citología es un método de tamizaje de lesiones pre-neoplásicas con un porcentaje relativamente alto de falsos negativos, debido en buena medida a los defectos en la toma y análisis de las muestras, ya que con frecuencia se presentan falsos positivos por aplicar criterios citológicos que son demasiado amplios en casos de citologías inflamatorias^{4,6}.

Por su parte, la colposcopia es una prueba bastante inespecífica, dado que la detección se torna positiva ante

cualquier proceso inflamatorio presente en el sitio por causas que pueden ser diferentes a la generación de lesiones por HPV. De modo que se considera poco útil en la identificación de lesiones precursoras, así como en lesiones muy tempranas^{4,7}.

Las pruebas diagnósticas (o de tamizaje) usualmente poseen sensibilidad alta (~100%), pero baja especificidad (30-50%); mientras que las pruebas de pronóstico o progresión de la enfermedad poseen baja sensibilidad y muy alta especificidad, pues únicamente se determinan variaciones en los niveles del marcador de la enfermedad. Hasta el momento, existen diversos marcadores para diferentes tipos de cáncer que son útiles en el diagnóstico de lesiones premalignas, como marcadores de progresión de las lesiones o de respuesta al tratamiento. También es frecuente encontrar niveles elevados de DNA y RNA con mutaciones en oncogenes, inestabilidad de micro satélites, hipermetilación de regiones promotoras y la presencia de DNA viral (si se trata de un caso de origen infeccioso) en el suero de pacientes con cáncer y metástasis⁸.

La presencia de HPV puede ser inferida por medio de morfología, serología y datos clínicos; sin embargo, la llegada de herramientas de biología molecular ha facilitado la detección del DNA de HPV, además de mostrar alta sensibilidad, lo que sugiere que se le puede usar como sistema de tamizaje. Actualmente, existen diferentes técnicas moleculares para la detección del DNA de HPV, entre los que se encuentran la hibridación de DNA, amplificación de la señal positiva y de ácidos nucleicos; hibridación de ácidos nucleicos. Éste último es el método más sensible para la detección de HPV en muestras biológicas, ya que es capaz de identificar varios tipos. Entre los formatos que se pueden utilizar en esta técnica están el *Southern blot*, *Dot blot* e hibridación *in situ*^{4,5,9}. Se considera que el *Southern blot* es el sistema más sensible y específico para detección de DNA de HPV, pero técnicamente es muy complejo para ser empleado a nivel poblacional.

Recientemente, se ha aceptado el uso de pruebas que detectan HPV de alto riesgo (HR-HPV) en mujeres con citología de resultados ambiguos para el seguimiento de las pacientes con lesiones de neoplasia intraepitelial cervical

Tabla 1 Comparación de diferentes pruebas para detección de HPV y su asociación con el desarrollo de lesiones en cérvix uterino

Prueba	Tipo de muestra	Metodología	Sensibilidad	Especificidad	Lesión asociada	Referencias
<i>Papanicolaou</i>	Células cervicales	Determinación de anomalías celulares	50-84%	91-99%	Lesión cervical	Hegde, et al., 2011 Albert, et al., 2012
<i>Colposcopia</i>	Revisión directa y Biopsia	Detección de lesiones visibles	81-95%	24-63%	NIC2+ /Ca <i>in situ</i>	Pretorius & Belinson, 2012 Underwood, et al., 2012
<i>Virapap/ViraType</i>	DNA-HPV	Detección de 7 HR-HPV	43-57%	83-96%	Cáncer invasor	Guerrero, et al., 1992
<i>PCR-restricción</i>	DNA-HPV	Detección y genotipificación de HPV	99.5%	97%	CaCu	Walboomers, et al., 1999
<i>Hybrid Capture® 2 (HC2)</i>	DNA-HPV	Detección de 13 HR-HPV y 5LR-HPV	93-98%	60-85%	NIC2/ NIC3+	Cox, 2009 Meijer, et al., 2009 Arbyn et al., 2006, 2012, 2013 Cuzick, et al., 2006, 2008, 2013 Lazcano et al., 2011 Szarewski, et al., 2012 Bruni, et al., 2013 Stoler et al., 2013
<i>Cervista® HPV</i>	DNA-HPV	Detección de 12 HR-HPV; 1LR-HPV y Tipos 16/18	90-100%	47%	NIC2/ NIC3+	Einstein, et al., 2010 Belinson, et al., 2011 Tao, et al., 2013
<i>INNO-LiPA®</i>	DNA-HPV	Detección de 18 HR-HPV y 10 LR-HPV	98%	79%	NIC3+	Else, et al., 2010 Barzon, et al., 2012
<i>Linear Array® /genotipificación</i>	DNA-HPV	Detección y genotipificación de 25 HR-HPV y 11 LR-HPV	93%	84%	NIC2/ Carcinoma de células escamosas	Comar, et al., 2012 Song, et al., 2012 Tabrizi, et al., 2012 Lee, et al., 2013
<i>AMPLICOR HPV test</i>	DNA-HPV	Detección 13 HR-HPV	92-95%	49-87%	NIC2/ NIC3	Monsonogo, et al., 2005 Mo, et al., 2008 Tabrizi, et al., 2012
<i>COBAS® 4800 HPV</i>	DNA-HPV	Detección de 14 HR-HPV y por separado 16/18	95-98%	85%	NIC2+	Martinez, et al., 2012 Szarewski, et al., 2012 Cuzick, et al., 2013
<i>Abbott Real-Time</i>	DNA-HPV	Detección de 14 HR-HPV Genotipificados	93-95%	47-86%	NIC2+ / NIC3+	Tang, et al., 2009 Halfon, et al., 2010 Wong, et al., 2011 Szarewski, et al., 2012 Cuzick, et al., 2010, 2013

<i>APTIMA® HPV</i>	mRNA-HPV	E6/E7 14 HR-HPV	87-98% 90-100%	63-90% 55-60%	ASC-US NIC2/ NIC3+ LSIL NIC2+/ NIC3+	Arbyn, et al., 2012, 2013 Cuzick, et al., 2013 Stoler, et al., 2013
<i>PreTect® HPV Proofer</i>	mRNA-HPV	E6/E7 5 HR-HPV	71%	95%	NIC2/3+	Szarewski, et al., 2012 Cuzick, et al., 2013
<i>p16^{INK4a}</i>	Células cervicales	Sobre expresión de proteína celular	95%		NIC2+ (35-60 años) HPV+	Carozzi, et al., 2013

(NIC) después de tratamiento y, más recientemente, como prueba de tamizaje¹⁰ (tabla 1)¹¹⁻⁴¹. De esta manera, actualmente existen métodos comerciales con aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration*) para identificación de DNA de HPV, como son el *Hybrid Capture® 2*, o HC2 (*Qiagen, GmbH, Alemania*), y *Cervista® HPV HR Test* (*Hologic, Inc., USA*), las que utilizan amplificación de la señal positiva de hibridación, y permiten la detección de múltiples tipos de HR-HPV en un solo paso^{5,10,42}. La prueba de *Cervista® HR-HPV* y *Cervista® HPV* tipos 16/18 específicas han demostrado ser complementarias con 100% de sensibilidad para la detección de NIC3+ y 98% para NIC2+, entre mujeres con diagnóstico citológico de ASC-US (*Atypical Squamous of Undetermined Significance*, o Escamoso Atípico de Significancia Indeterminada) que son HR-HPV positivas⁴³. Esta prueba fue aprobada por FDA para la detección de mujeres con citología de ASC-US que requieren ser referidas a colposcopia, así como para ser utilizada en conjunto con la citología en mujeres mayores de 30 años.

Actualmente, se han realizado estudios que soportan la utilidad de *Cervista®* para estas indicaciones. Un estudio prospectivo con 1,347 mujeres con ASC-US en USA y un estudio en China con base poblacional de 8,556 mujeres (25-59 años de edad)^{44,45} lo sugieren. Sin embargo, sólo *Hybrid Capture® 2* (HC2) se ha implementado a nivel poblacional para la detección de HPV a nivel mundial. Este sistema detecta 13 tipos de HR-HPV (-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59 y -68) o 5 de bajo riesgo (LR) (-6, -11, -42, -43 y -44) y es semi-cuantitativo por ser capaz de detectar hasta 1pg de DNA de HPV/mL de muestra.

La FDA aprobó la prueba de HC2 para la detección de pacientes referidas a colposcopia, donde presentaron una citología ambigua de ASC-US y para el tamizaje de mujeres ≥ 30 años de edad, en conjunto con la citología¹⁰. Numerosos estudios poblacionales han demostrado el alto valor clínico que tiene la detección de HPV en general. Asimismo, se ha demostrado que la prueba de HC2 es altamente sensible (93-98%) y específica (60-85%) para detectar lesiones de alto grado, lo que la hace ideal para tamizaje, por ser una herramienta útil cuando se combina con la citología para el diagnóstico de lesiones de alto riesgo en mujeres con citología normal, lo que puede incidir en reducir el riesgo a desarrollar CaCu¹⁶⁻²⁷.

De los sistemas que utilizan la amplificación de ácidos nucleicos, existen al menos siete diferentes pruebas que utilizan

el PCR como base, y son ampliamente sensibles y específicas. Los protocolos de HPV-PCR hacen uso de los oligonucleótidos consenso MY09/11 o GP5+/6+, los cuales permiten la detección de un gran número de HPV en una sola reacción y pueden ser genotipificados por polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, *Restriction Fragment Length Polymorphism*). Sin embargo, el sistema no funciona adecuadamente para infecciones múltiples, por lo que se desarrolló la hibridación reversa donde, además de la identificación del DNA viral, también se puede tipificar a los HPV en un solo paso (tabla 1)^{5,11,46}.

Existen diversas variaciones de este sistema como son la prueba INNO-LiPA® (*Line Probe Assay*, *Innogenetics*, Bélgica), CLART® HPV2 (*Genómica*, España), *Clinical Arrays® HPV* (*Genómica*, España) y el *Linear Array®* (*Roche Mol Diagnostics*, USA). Este último (*Linear Array®*) es uno de los sistemas de detección de HPV más completos, ya que incluye hasta 36 sondas en su última versión para tipos de HPV de alto y bajo riesgo⁴⁶. Se ha demostrado que estas pruebas difieren en la sensibilidad: LiPA es capaz de identificar de 10 a 100 copias de DNA de HPV 16 y 18, mientras que *Linear Array®* requiere de 10 a 100 veces más copias de DNA viral para obtener un resultado positivo.

Estos sistemas de genotipificación poseen alta sensibilidad (>95%) para detectar NIC2+, pero baja especificidad para detectar las lesiones de bajo grado, lo que las vuelve herramientas importantes para tamizaje de la infección por HPV a nivel poblacional⁵.

La detección de DNA del HPV como indicador de la presencia del virus no determina la existencia de una infección activa, por lo que debe ser acompañada de otro sistema de diagnóstico. La carga viral del HPV se ha sugerido como un biomarcador de infección persistente porque las anomalías citológicas en lesiones NIC2/3 y CCU son más comunes en pacientes con elevada carga viral⁴⁷. La carga viral se determina por PCR en tiempo real, como un sistema altamente sensible y específico, el cual, además de poder genotipificarse en el mismo ensayo, es altamente reproducible, rápido y puede aplicarse en un gran número de muestras clínicas a la vez.

Dos sistemas de diagnóstico han sido recientemente desarrollados a partir de esta metodología, los cuales han sido empleados en estudios epidemiológicos, el *Abbott Real Time HR-HPV* (*Abbott Mol GmbH & Co. Alemania*) y el *COBAS® 4800 HPV* (*Roche Mol Diagnostics*, USA) (tabla 1).

Ambos sistemas detectan 14 tipos de HR-HPV en una sola reacción y, por medio de un sistema de detección multicolor, pueden diferenciar por separado a los tipos 16 y 18; sin embargo, la sensibilidad de COBAS® 4800 para detección de NIC2 es más alta (95-97%) que la del sistema de Abbott (93-95%), con una especificidad similar para ambas pruebas^{9,23,25}. Ambos sistemas han sido utilizados ampliamente en la población y validados clínicamente para detección de lesiones de alto grado a partir de ASC-US, aunque aún no han sido liberados para su uso comercial por la FDA^{37,39,40}.

La integración parece un proceso importante en la carcinogénesis, ya que genera una infección abortiva (sin replicación viral), con niveles altos de las oncoproteínas E6 y E7, debido a la pérdida de regulación de E2. En las capas superiores del epitelio de lesiones NIC 2/3 y CCU, se presenta una expresión (mRNA) cada vez mayor de los oncogenes E6 y E7 conforme aumenta el grado de lesión. Por lo que E6/E7 pueden ser utilizados como marcadores específicos en el diagnóstico de lesiones precancerosas asociadas a HPV en proceso de progresión. Actualmente, se han desarrollado diversos ensayos comerciales que detectan mRNA de E6/E7, entre los cuales se encuentra el sistema *PreTect*® HPV Proofer (*NorChip AS*, Noruega) y *APTIMA*® HPV (*Gen-Probe*, USA) (tabla 1).

Ambos ensayos detectan mRNA de E6 y E7 por medio de PCR tiempo real, *multiplex*, pero *PreTect*® detecta sólo 5 HR-HPV, mientras que *APTIMA*® detecta 14 tipos HR-HPV en muestras de citología líquida, lo cual correlaciona con la severidad en interpretación citológica y con el diagnóstico histológico. El ensayo de *APTIMA*® tiene sensibilidad semejante (98%), pero mayor especificidad para HR-HPVs que HC2 (90% vs. 85%, respectivamente), para la detección de NIC2+, lo que hace a este sistema un marcador potencial para la detección de NIC2/3^{20,23,27}.

Por más de 30 años se pensó que las lesiones NIC eran una continuidad progresiva de la enfermedad que iba de NIC1 hasta NIC3 y, por lo mismo, que todas estas lesiones se trataban como lesiones pre neoplásicas. Actualmente, se sabe que de la misma forma que las lesiones NIC1 pueden progresar a NIC2/3, las ASC-US y las LSIL son capaces de progresar a NIC2/3, sin pasar por el estadio de NIC1⁴⁸. Hasta el momento, las lesiones NIC1 han sido consideradas como displasias moderadas, resultado de la infección por HPV, y que inducen cambios en las células infectadas del epitelio cervical, derivadas de la producción de partículas virales⁴⁹.

Desde 2002, se estableció que el tratamiento de estas lesiones tempranas HPV positivas (NIC1, ASC-US y LSIL) fuera de la misma manera en el consultorio; esto es, por medio de seguimientos con Pap y colposcopia por hasta dos años. Sin embargo, este procedimiento implica un alto costo en visitas continuas al consultorio, incremento en la carga de trabajo en colposcopia y pérdida de pacientes en el seguimiento, lo que finalmente impide lograr una vigilancia y tratamiento adecuados al 20-30% de las pacientes con este tipo de lesiones tempranas en riesgo de progresión a lesiones de alto grado o CaCu⁴⁸.

De manera que, el alto grado de regresión (>70%) de las lesiones tempranas, la ambigüedad de considerar a las lesiones NIC1 como parte de la historia natural del CaCu, aunados a la falta de homogeneidad para el tratamiento de estas pacientes, ha hecho necesaria la búsqueda de nuevos

marcadores que permitan identificar oportunamente a mujeres con lesiones tempranas del cérvix uterino, que estén en riesgo de progresión hacia cáncer. Múltiples esfuerzos se han realizado para tratar de identificar biomarcadores pro-teicos que permitan detectar oportunamente a mujeres en riesgo de desarrollar CaCu, entre los que se encuentran los siguientes:

- *Proteína p16^{INK4a}*. La proteína p16^{INK4a} es un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, que regula negativamente la proliferación celular y, por ende inhibe la hiperfosforilación de pRb a través de los complejos ciclina D-cdk4/cdk6. En carcinomas cervicales se ha observado que la inactivación de pRb por HPV E7 resulta en la sobreexpresión y acumulación de p16^{INK4a} en las células, por lo que se considera que esta proteína es un marcador subrogado de la expresión de HPV E7, asociada al desarrollo del cáncer^{11,50}. La detección de la sobreexpresión de p16^{INK4a} se realiza por inmunohistoquímica en muestras de citología cervical y en biopsias cervicales incluidas en parafina. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que p16^{INK4a} es un buen marcador para identificar a mujeres HPV positivas con NIC2/3 y no se asocia a lesiones NIC1 (tabla 1)⁴¹.

La desventaja de este marcador es que también se sobreexpresa en otros tipos de cáncer y en lesiones de cérvix no asociadas a la infección por HPV. Sin embargo, su utilización en combinación con citología o histología hace que el diagnóstico sea más exacto. Por lo tanto, este biomarcador puede ser un buen candidato para identificar lesiones NIC1 asociadas a HR-HPV en riesgo de progresión a lesiones de alto grado o cáncer.^{7,11}

- *Ki-67*. Se trata de un marcador de proliferación celular, tanto en células normales como tumorales. En el epitelio estratificado del cérvix uterino normal, este marcador se encuentra confinado a la capa parabasal, pero en lesiones NIC la expresión de Ki-67 se ve incrementada a lo largo del epitelio cervical. De manera que esta proteína es un excelente marcador para determinar el porcentaje de células tumorales que se dividen activamente en el tejido (índice de marcaje de Ki-67), y que correlaciona con el curso clínico de la lesión y la progresión a cáncer. De esta forma, la detección de Ki-67 por inmunocitoquímica, a partir de citología cervical líquida, puede utilizarse para detectar lesiones NIC2/3 asociadas a HPV, lo que ayudaría a canalizar a las pacientes a terapia cuando se encuentran en etapas tempranas de la enfermedad⁴¹. Estudios epidemiológicos en Europa y Estados Unidos han demostrado que Ki-67 puede ser usado en combinación con p16^{INK4a}, lo cual resulta en una sensibilidad del sistema de doble tinción semejante a las pruebas de detección de HPV, pero con una especificidad más alta que la observada en las pruebas para HR-HPV. Sin embargo, para que estos biomarcadores puedan ser usados en la población, se requiere de más estudios poblacionales para validar estos marcadores⁵¹⁻⁵³.

Conclusiones

Pese a los resultados alentadores obtenidos al estudiar los marcadores de DNA, RNA y subrogados, éstos aún no se han utilizado de forma rutinaria para detectar lesiones premalignas o cáncer de forma oportuna. Además de la variedad en costos y de que algunos sistemas de detección requieren de una alta tecnología para su desarrollo, la principal razón ha sido la variabilidad en la especificidad de todos ellos en los diferentes estudios poblacionales.

Al analizar las características de una célula cancerosa, podremos concluir que ésta es una unidad completamente descontrolada, que presenta modificaciones de las proteínas involucradas en los procesos celulares. Por esta razón, es que la mayor parte de los cánceres presentan alteraciones en proteínas como p53, Ras, p16^{INK4}, telomerasas, entre otras. Es necesario detectar patrones de proteínas alteradas en células premalignas y cancerosas, y no un solo marcador; de manera que la combinación de marcadores haga más específicos los sistemas de diagnóstico para CaCu y sus diferentes estadios, pero además deben incrementar la sensibilidad de los sistemas de diagnóstico, de manera que puedan detectarse tempranamente a mujeres en riesgo de desarrollar CaCu.

Los resultados muestran que la detección de DNA de HPV —como sistema de tamizaje— puede ser implementada a nivel poblacional; por lo que se pueda incidir en la detección de lesiones de alto grado (NIC2+) y, con ello, en la reducción de CaCu. No obstante, la decisión de utilizar una prueba específica para la detección de DNA de HPV aún no es clara, ya que existen diferentes pruebas en diferentes formatos, que se han evaluado en la población. Aun así, aún no hay evidencia científica concluyente que permita determinar cuál de todos los sistemas de diagnóstico desarrollados hasta ahora pueden brindar un diagnóstico y pronóstico más certero para la enfermedad. De manera que debe realizarse un análisis sistemático de las diferentes pruebas para detección de DNA de HPV utilizadas en los diversos estudios poblacionales a nivel mundial. Entonces, poder seleccionar la más idónea y el algoritmo a seguir (combinación de las pruebas y tratamiento) dependerá de la reproducibilidad de los datos en las diferentes poblaciones, así como de su sensibilidad y especificidad.

Se espera que los nuevos biomarcadores puedan ser implementados en un sistema de diagnóstico temprano y que, en conjunto con el Pap y la detección de la infección por HPV (DNA, mRNA, proteínas celulares), permitirán incrementar el nivel de detección (del 60% al 85%, aproximadamente), de lesiones tempranas en riesgo de progresar a cáncer que, con los sistemas de diagnóstico actuales, no son identificadas. Igualmente, se espera incidir en la reducción de la tasa de mortalidad por este tipo de cáncer, si la detección se hace oportunamente.

Recomendaciones

1. Se requiere la incorporación de las evidencias de costo-efectividad de nuevas tecnologías a nivel de prevención primaria (vacunas) y secundaria (tamizaje mediante pruebas de biología molecular). (No aplica asentar GRADE)

2. Es necesario evaluar nuevas tecnologías que mejoren el costo-efectividad para el diagnóstico de mujeres en riesgo de desarrollar CaCu. (**Recomendación 1, Evidencia A**).
3. Se espera que los nuevos biomarcadores puedan ser implementados como un sistema de diagnóstico temprano y que en conjunto con Pap y la detección de HPV (DNA, mRNA y proteína), permitan incrementar el nivel de detección del 60% al 85% de lesiones tempranas en pacientes en riesgo de desarrollar CaCu. (**Recomendación 1, Evidencia B**).

Referencias

1. Lazcano-Ponce E, Alonso P, Ruiz-Moreno JA, et al. Recommendations for cervical cancer screening programs in developing countries. The need for equity and technological development. *Salud Pública Mex* 2003;45(Suppl 3):S449-62.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Patol* 1999;189:12-19.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-527.
4. Gutiérrez-Xicoténcatl L, Plett-Torres T, Madrid-González CL, et al. Molecular diagnosis of human papillomavirus in the development of cervical cancer. *Rev Salud Pub* 2009;51:S479-S488.
5. Abreu AL, Souza RP, Gimenes F, et al. A review of methods for detection of human papillomavirus infection. *Virol J* 2012;9:262.
6. Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. *Dis Markers* 2007;23(4):315-330.
7. Gutiérrez-Xicoténcatl L, Plett-Torres T, Chihu-Amparan L, et al. Nuevos biomarcadores para la detección de neoplasia cervical. En *Diplomado SALUD DE LAS MUJERES: Cáncer, biología molecular, genómica y proteómica*. Eds. Elisa Azuara Liceaga, Elizabeth Álvarez Sánchez y Patricio Gariglio Vidal. Ed. Universidad Autónoma de la Ciudad de México 2010. ISBN: 978-607-7798-45-3. Tomo II: pp. 189-204.
8. Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(3):210-219.
9. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012;Suppl 5:F107-116.
10. Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, et al. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F100-106.
11. Hegde D, Shetty H, Shetty PK, et al. Diagnostic value of acetic acid comparing with conventional Pap smear in the detection of colposcopic biopsy-proved CIN. *J Cancer Res Ther* 2011;7(4):454-458.
12. Albert S, Oguntayo O, Samaila M. Comparative study of visual inspection of the cervix using acetic acid (VIA) and Papanicolaou (Pap) smears for cervical cancer screening. *Ecancermedicalscience* 2012;6:262.
13. Pretorius RG, Belinson JL. Colposcopy. *Minerva Ginecol* 2012;64(2):173-180.
14. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119(11):1293-1301.
15. Guerrero E, Daniel RW, Bosch FX, et al. Comparison of ViraPap, Southern hybridization, and polymerase chain reaction methods for human papillomavirus identification in an epidemiological

- investigation of cervical cancer. *J Clin Microbiol* 1992;30(11):2951-2959.
16. Cox JT. History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. *J Clin Virol* 2009;45(Suppl. 1):S3-12.
 17. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516-520.
 18. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24(Suppl. 3):S78-89.
 19. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(S5):F88-99.
 20. Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, et al. The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy. *Int J Cancer* 2013;132(1):101-108.
 21. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-1101.
 22. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26(Suppl. 10):K29-41.
 23. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *Br J Cancer* 2013;108(4):908-913.
 24. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCh): a community-based randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1868-1873.
 25. Szarewski A, Mesher D, Cadman L, et al. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study. *J Clin Microbiol* 2012;50(6):1867-1873.
 26. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789-1799.
 27. Stoler MH, Wright TC Jr, Cuzick J, et al. APTIMA HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):144.e1-8.
 28. Tao K, Yang J, Yang H, et al. Comparative study of the cervista and hybrid capture 2 methods in detecting high-risk human papillomavirus in cervical lesions. *Diagn Cytopathol* 2013 (En prensa).
 29. Else EA, Swoyer R, Zhang Y, et al. Comparison of real-time multiplex human papillomavirus (HPV) PCR assays with INNO-LiPA HPV genotyping extra assay. *J Clin Microbiol* 2011;49(5):1907-1912.
 30. Barzon L, Militello V, Pagni S, et al. Comparison of INNO-LiPA genotyping extra and hybrid capture 2 assays for detection of carcinogenic human papillomavirus genotypes. *J Clin Virol* 2012;55(3):256-261.
 31. Comar M, Iannacone MR, Casalicchio G, et al. Comparison of hybrid capture II, linear array, and a bead-based multiplex genotyping assay for detection of human papillomavirus in women with negative pap test results and atypical squamous cells of undetermined significance. *J Clin Microbiol* 2012;50(12):4041-4046.
 32. Song SH, Hong JH, Kwak SH, et al. Clinical performance assessment of five human papillomavirus DNA tests using liquid-based cytology samples. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(2):408-414.
 33. Tabrizi SN, Stevens MP, Khan ZA, et al. Comparison of PapType to Digene Hybrid Capture 2, Roche linear array, and Amplicor for detection of high-risk human papillomavirus genotypes in women with previous abnormal pap smears. *J Clin Microbiol* 2012;50(8):2796-2798.
 34. Lee HP, Cho W, Bae JM, et al. Comparison of the clinical performance of restriction fragment mass polymorphism (RFMP) and Roche linear array HPV test assays for HPV detection and genotyping. *J Clin Virol* 2013;57(2):130-135.
 35. Monsonego J, Bohbot JM, Pollini G, et al. Performance of the Roche AMPLICOR human papillomavirus (HPV) test in prediction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in women with abnormal PAP smear. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):160-168.
 36. Mo LZ, Monnier-Benoit S, Kantelip B, et al. Comparison of AMPLICOR and Hybrid Capture II assays for high risk HPV detection in normal and abnormal liquid-based cytology: use of INNO-LiPA Genotyping assay to screen the discordant results. *J Clin Virol* 2008;41(2):104-110.
 37. Martínez SB, Palomares JC, Artura A, et al. Comparison of the Cobas 4800 Human Papillomavirus test against a combination of the Amplicor Human Papillomavirus and the Linear Array tests for detection of HPV types 16 and 18 in cervical samples. *J Virol Methods* 2012;180:7-10.
 38. Tang N, Huang S, Erickson B, et al. High-risk HPV detection and concurrent HPV 16 and 18 typing with Abbott RealTime High Risk HPV test. *J Clin Virol* 2009;45(Suppl 1): S25-28.
 39. Halfon P, Benmoura D, Agostini A, et al. Evaluation of the clinical performance of the Abbott RealTime High-Risk HPV for carcinogenic HPV detection. *J Clin Virol* 2010;48(4):246-250.
 40. Wong OG, Lo CK, Szeto E, et al. Efficacy of Abbott Real Time High Risk HPV test in evaluation of atypical squamous cells of undetermined significance from an Asian screening population. *J Clin Virol* 2011;51(2):136-138.
 41. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, et al. NTCC working group. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):168-176.
 42. Hwang SJ, Shroyer KR. Biomarkers of cervical dysplasia and carcinoma. *J Oncol* 2012;2012:m507286.
 43. Johnson LR, Starkey CR, Palmer J, et al. A comparison of two methods to determine the presence of high-risk HPV cervical infections. *Am J Clin Pathol* 2008;130(3):401-408.
 44. Einstein MH, Martens MG, Garcia FA, et al. Clinical validation of the Cervista HPV HR and 16/18 genotyping tests for use in women with ASC-US cytology. *Gynecol Oncol* 2010;118:116-122.
 45. Belinson JL, Wu R, Belinson SE, et al. A population-based clinical trial comparing endocervical high-risk HPV testing using hybrid capture 2 and Cervista from the SHENCCAST II Study. *Am J Clin Pathol* 2011;135:790-795.
 46. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000;38(1):357-361.
 47. Huang Y, Huang MN, Li N, et al. Association between human papillomavirus DNA load and development of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(4):755-760.
 48. Cox JT. Management of women with cervical cancer precursor lesions. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29(4):787-816.
 49. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):340-345.
 50. O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2006;13(1):8-15.

51. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, et al. Triage of Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):505-509.
52. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, et al. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study," *Cancer Cytopathol* 2011;119(3):158-166.
53. Singh M, Mockler D, Akalin A, et al. Immunocytochemical colocalization of P16(INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma. *Cancer Cytopathol* 2012;120(1):26-34.



Patología del cáncer cervicouterino

D. Pérez-Montiel^{a*}, I. Alvarado-Cabrero^b, F. Chablé-Montero^c, J. A. Arrazola-González^d, N. Vilches-Cisneros^e, L. P. Barrón-Rodríguez^f y J. G. Chanona-Vilchis^g

^a Patología, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F

^b Jefa del Departamento de Patología, Hospital de Oncología, CMN "Siglo XX", México, D.F

^c Hospital y Fundación Clínica "Médica Sur", Hospital de Alta Especialidad "Dr. Juan Graham Casasús", México, D.F

^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal

^e Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario, UANL. Directora de Laboratorios del Hospital CIMA, Monterrey, N.L

^f Servicio de Patología, Hospital No. 4 IMSS "Dr. Luis Castelazo Ayala", México, D.F

^g Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F

PALABRAS CLAVE

Histopatología; Tipo; Subtipo; Factores pronósticos; Factores predictivos; Clasificación tumoral; Comportamiento clínico.

Resumen El estudio histopatológico actual debe incluir factores pronósticos y predictivos que den mayores elementos de juicio al clínico y le permitan tomar la mejor decisión terapéutica; a saber, subtipo histológico, tamaño del tumor, profundidad de invasión, bordes quirúrgicos, permeación linfovascular, metástasis ganglionares, entre otros. Así, la información contenida en el informe histopatológico debe ser relevante, estandarizada y redactada de modo sistemático. Desde luego, las clasificaciones internacionales serán de utilidad porque en ellas se asientan los principales tipos (carcinomas epidermoides, adenocarcinomas) y subtipos (epidermoide microinvasor, epidermoide convencional endocervical con invasión temprana, infiltrativo, expansivo, exofítico, etc.). Es trascendental tener en consideración estos datos para identificar el comportamiento clínico de cada tumor, de acuerdo con la biopsia, cono, histerectomía, además de la descripción macroscópica, diagnóstico, grado histológico, infiltración, características del tejido, estatus de bordes quirúrgicos, daño térmico. Por ende, se podrá conformar un diagnóstico más preciso y optar por el tratamiento óptimo.

KEYWORDS

Histopathology; Type; Subtype; Prognostic factors; Predictive

Cervical cancer pathology

Abstract The current histopathological study must include prognostic and predictive factors to give the clinician more tools and enable him/her to make a better therapeutic decision; i.e.

factors; Tumor staging; Clinical behavior.

histological subtype, tumor size, depth of invasion, surgical edges, lymphovascular permeation, node metastases, among others. Thus, the histopathological report information must be relevant, standardized, and systematically drawn up. Certainly, international classifications are useful because they establish the main types (epidermoid carcinomas, adenocarcinomas) and subtypes (microinvasor epidermoid, endocervical conventional epidermoid with early invasion, infiltrative, expansive, exophytic, etc.) of cancer. Having this data is transcendent in order to identify the clinical behavior of every single tumor, according to biopsy, cone, and hysterectomy; besides the macroscopic description, diagnosis, histological grade, infiltration, tissue features, surgical edges status, and thermic damage. Therefore, a more accurate diagnosis will be established, as well as the optimal treatment.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El estudio histopatológico actual no debe limitarse a emitir un diagnóstico de benignidad o malignidad. Deberá incluir factores considerados pronósticos y predictivos que den mayores elementos de juicio al clínico y le permitan tomar la mejor decisión en el manejo de las pacientes.

Dentro de los principales factores pronósticos en cáncer cervicouterino (CaCu) se encuentran el subtipo histológico y hallazgos histopatológicos que deben ser incluidos en el informe histopatológico (tamaño del tumor, profundidad de invasión, bordes quirúrgicos, permeación linfovascular, metástasis ganglionares, etc).

Clasificación histopatológica

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide los carcinomas cervicouterinos en tres grupos principales: carcinomas epidermoides (80-90%), adenocarcinomas y otros tumores (10-20%)¹. A su vez, cada uno de estos tres grupos se compone de diversos subtipos histológicos (tabla 1)². Aun cuando el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma endocervical convencional tienen un comportamiento clínico similar, es importante reconocer los subtipos histológicos, algunos de los cuales muestran diferencias en su comportamiento clínico o respuesta terapéutica³. De modo que la subclasificación histológica correcta de las neoplasias permitirá al oncólogo tomar una decisión terapéutica adecuada⁴.

Por otro lado, es importante resaltar las características que distinguen a los carcinomas microinvasores y a los carcinomas invasores:

Carcinoma epidermoide microinvasor. El carcinoma epidermoide fue previamente etapificado de acuerdo con dos sistemas, el de la Sociedad de Gineco-oncología (SGO) y el de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). La principal diferencia entre ellos era la manera de etapificar la invasión temprana. El sistema SGO definía el estadio IA como igual o menor 3 mm en profundidad de invasión, pero no mayor de 5 mm y 7 mm en extensión, sin invasión linfovascular. Este punto de corte permitía un tratamiento conservador en estas pacientes a diferencia de las que requerían linfadenectomía. Originalmente, el sistema de la FIGO subdividía el estadio I en "invasión mínima"

(menos de 1 mm) e invasión menor de 5 mm en profundidad, sin hacer recomendación alguna con respecto al tratamiento. En la actualidad, los dos sistemas han llegado a un acuerdo y se han unificado, por lo que se utiliza la definición de la SGO para identificar a los carcinomas escamosos estadio IA del cérvix^{5,6}.

Adenocarcinoma endocervical con invasión temprana. La evaluación de invasión temprana en las lesiones glandulares resulta en ocasiones difícil, debido a que un patrón arquitectónico similar al del adenocarcinoma *in situ* puede acompañar la invasión. Las dimensiones que se toman en cuenta son las mismas que para el carcinoma epidermoide microinvasor^{5,6}. Por otro lado, el adenocarcinoma invasor temprano puede adoptar tres patrones morfológicos: infiltrativo, expansivo y exofítico.

Carcinomas invasores

En la siguiente revisión trataremos brevemente algunos subtipos histológicos que tanto gineco-oncólogos y patólogos debemos conocer. En la tabla 1 se muestra la clasificación actual de la OMS².

Carcinoma epidermoide convencional. Representa del 80-90% de los casos de carcinoma cervicouterino invasor¹. Separarlo en queratinizante y no queratinizante no muestra diferencia pronóstica hasta la fecha; aunque algunos autores anteriormente informaron diferencias en respuesta a la radioterapia, esto no ha sido reproducible. Subclasificarlo, además, en carcinoma epidermoide de células grandes y carcinoma epidermoide de células pequeñas, crea confusión al clínico, de modo que son términos que no deben ser utilizados⁷.

Carcinoma epidermoide verrucoso. Es un carcinoma muy bien diferenciado (es decir, muy parecido al tejido que le dio origen), difícil de diagnosticar en biopsia; por lo que es conveniente realizar una biopsia amplia para determinar si existe invasión. Tiene una conducta biológica menos agresiva que el carcinoma epidermoide convencional. No presenta metástasis y si es radiado puede diferenciarse; de modo que el tratamiento de elección debe ser quirúrgico. En pacientes jóvenes, siempre deberá descartarse un condiloma extenso (gigante)^{7,8}.

Carcinoma de células fusiformes. También se le denomina "carcinoma epidermoide sarcomatoide". Igualmente, se ha

Tabla 1 Clasificación histopatológica de tumores epiteliales malignos del cérvix uterino OMS

Carcinomas epidermoides	Glandulares	Otros
Carcinoma epidermoide (CE), de tipo usual	Adenocarcinoma	Tumores neuroendocrinos
Carcinoma epidermoide queratinizante	Adenocarcinoma mucinoso <ul style="list-style-type: none"> – Endocervical – Intestinal – Células de anillo sello – Desviación mínima – Velloglandular 	– Carcinoide
Carcinoma epidermoide no queratinizante	Adenocarcinoma endometriode	– Carcinoide atípico
Carcinoma basaloide	Adenocarcinoma de células claras	– Carcinoma de células pequeñas
Carcinoma verrucoso	Adenocarcinoma seroso	– Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Carcinoma condilomatoso	Adenocarcinoma mesonéfrico	Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma papilar		Carcinoma de células vidriosas
Carcinoma de tipo linfoepitelioma		Carcinoma adenoideo quístico
Epidermoide transcisional		Carcinoma adenoideo basal
Carcinoma de células fusiformes (sarcomatoso)		Carcinoma indiferenciado

descrito en vulva, cérvix y consiste en una masa tumoral de tipo expansivo con un componente de células fusiformes. Estos tumores con frecuencia se presentan como un carcinoma epidermoide convencional o como un componente de células fusiformes, separados o mezclados entre sí^{7,8}.

Carcinoma de tipo linfoepitelial. Es similar al que se presenta en otras localizaciones; sin embargo, tienen mejor pronóstico que los carcinomas convencionales. Es importante mencionar que en cérvix —a diferencia de otros órganos— el diagnóstico debe limitarse a tumores bien delimitados y rodeados por infiltrado linfoplasmacitario denso^{7,8}.

Adenocarcinomas endocervicales. Los adenocarcinomas ocupan el segundo lugar después de los carcinomas epidermoides y, a diferencia de éstos, la frecuencia de relación a infección por virus del papiloma humano (*Human Papilloma-Virus*, por sus siglas en inglés) es menor.

Adenocarcinoma de desviación mínima. Es un subtipo poco frecuente, difícil de diagnosticar en biopsias debido a que son neoplasias muy bien diferenciadas con mínima atipia y ausencia de desmoplasia. El diagnóstico generalmente se realiza en cono o en histerectomía. Este subtipo no se encuentra asociado a infección por HPV. Según algunos reportes, la lesión precursora podría ser la hiperplasia lobular endocervical. Este tipo de adenocarcinomas tiende a presentarse en estadios avanzados y son más agresivos que los adenocarcinomas de tipo endocervical^{9,10}.

Adenocarcinoma villoglandular. Es una neoplasia poco frecuente, asociada a infección por HPV y a anticonceptivos orales. Su pronóstico es mejor que el resto de los

adenocarcinomas debido a su crecimiento superficial y bordes empujantes; no obstante, para realizar el diagnóstico es necesario ver toda la neoplasia para descartar otro componente. No se debe realizar el diagnóstico por biopsia. Es importante; sin embargo, señalar que subyacente a este tipo de adenocarcinoma puede asociarse uno de tipo convencional que tiene la capacidad de metastatizar a ganglios linfáticos⁹⁻¹⁰.

Adenocarcinoma endometriode. Se encuentra formado por glándulas parecidas al adenocarcinoma de endometrio. En bases puramente morfológicas no siempre es posible establecer en sitio de origen: endocérvix vs. endometrio. Se recomienda realizar estudios de inmunohistoquímica debido a las diferencias en el pronóstico y tratamiento⁸⁻¹⁰. Dado que el adenocarcinoma de cérvix y el de endometrio se manejan clínica y quirúrgicamente de formas diferentes, es de suma importancia hacer el diagnóstico diferencial entre éstos. El adenocarcinoma de endometrio y el endocervical pueden ser histológicamente indistinguibles. De tal forma que las herramientas auxiliares en el diagnóstico como la inmunohistoquímica son de gran ayuda en la diferenciación de ambas neoplasias. La diferencia de estas dos entidades se puede realizar con un panel sencillo con receptores de estrógenos, vimentina, antígeno carcinoembrionario y P16, así como hibridación *in situ* para HPV. El adenocarcinoma de endometrio es positivo para vimentina y receptores de estrógenos, mientras que el adenocarcinoma de cérvix es negativo para los anteriores, y positivo para p16, antígeno carcinoembrionario y HPV (fig. 1)¹¹.

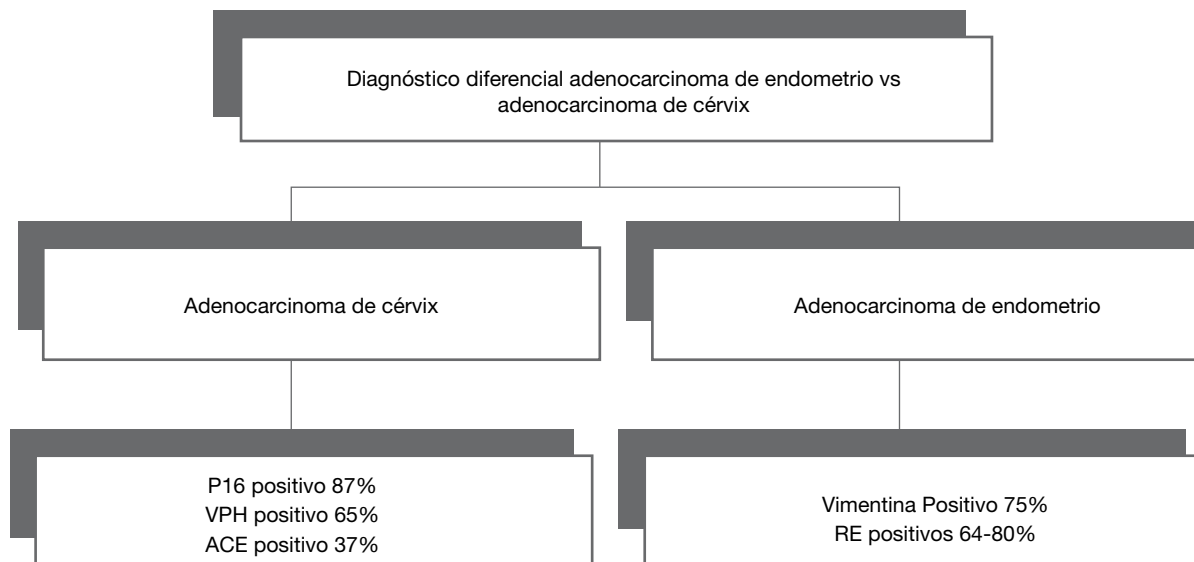


Figura 1 Marcadores de inmunohistoquímica como herramienta auxiliar en el diagnóstico de adenocarcinoma de cérvix vs. adenocarcinoma de endometrio.

Adenocarcinoma seroso. Es una neoplasia de alto grado, con un alto porcentaje de metástasis ganglionares aun en tumores tempranos. Antes de establecer al cérvix como sitio primario es necesario descartar extensión de neoplasias primarias de endometrio o bien metástasis de ovario⁸⁻¹⁰.

Adenocarcinoma de células claras. Son carcinomas muy poco frecuentes y representan cerca del 4% de todos los adenocarcinomas endocervicales¹². Se han descrito dos tipos, pacientes jóvenes con exposición intrauterina a dietilestrol (DES), los cuales han disminuido considerablemente en los últimos años y el de pacientes posmenopáusicas. En este último caso, debe ser excluido un origen endometrial antes de ser considerado como primario de cérvix. Cerca del 85% de los casos se encuentra en estadios I y II al momento del diagnóstico. El pronóstico de pacientes no expuestas al DES tratadas quirúrgicamente en etapas IB y IIB es similar al de los adenocarcinomas convencionales^{8-10,13}.

Carcinoma adenoescamoso. Se define como un tumor que muestra los dos componentes (adenocarcinoma y carcinoma epidermoide) histológicamente reconocibles. Este tipo de neoplasias tiene una gran tendencia a dar metástasis a ganglios linfáticos (dos veces más que el adenocarcinoma de tipo convencional)⁸⁻¹⁰.

Carcinoma de células vidriosas. Son neoplasias poco frecuentes, anteriormente incluidas como subtipo del carcinoma adenoescamoso. Es importante reconocerlo debido a que es más agresivo que los carcinomas convencionales. Su pronóstico, a pesar del tratamiento quirúrgico y la radioterapia, es pobre⁸⁻¹⁰.

Carcinoma/adenoma adenoide basal. Es una neoplasia poco frecuente, generalmente diagnosticada como hallazgo en histerectomía. Tiene un curso clínico indolente, por lo

que algunos autores lo denominan adenoma adenoide basal. No debe confundirse con el carcinoma adenoide quístico, neoplasia semejante histológicamente al de la glándula salival y de comportamiento agresivo⁸⁻¹⁰.

Tumores neuroendocrinos

Son neoplasias poco comunes que pueden ser puras o asociadas a carcinomas epidermoides o adenocarcinomas. Se relacionan principalmente con el HPV 18^{8,9,14}.

Los tumores neuroendocrinos del cérvix se clasifican, al igual que los de pulmón, en carcinoma neuroendocrinos bien y poco diferenciados, el primer grupo incluye al tumor carcinoide y carcinoide atípico. El segundo grupo corresponde al carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes¹². Esta clasificación es únicamente morfológica, la reproducibilidad de la misma es hoy día desconocida y su correlación clínica no es clara. Para fines prácticos (y con la información que hasta hoy disponible de las neoplasias neuroendocrinas del cérvix) se deben considerar como parte de un mismo grupo y utilizar los mismos criterios morfológicos para su diagnóstico^{8,9,14}.

Los carcinomas neuroendocrinos deben ser identificados por el patólogo, ya que su conducta biológica es mucho más agresiva que los carcinomas convencionales. A diferencia de otros carcinomas, los neuroendocrinos presentan metástasis a distancia con mayor frecuencia y se consideran una enfermedad sistémica a diferencia del carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma de cérvix. El diagnóstico se basa en las características histopatológicas. También son útiles los

estudios de inmunohistoquímica con cromogranina A y sinaptofisina, para confirmar el diagnóstico⁷⁻⁹.

El informe histopatológico

El informe histopatológico debe incluir, además del diagnóstico, información que permita al oncólogo tener mayor número de elementos de juicio para ofrecer un tratamiento más adecuado a su paciente, de ahí la importancia de los informes estandarizados en los que la información relevante se incluye de manera sistemática^{15,16}. Estos informes dependerán del espécimen enviado para patología, pero se recomienda lo siguiente:

Biopsia

Descripción macroscópica: tamaño de la biopsia y características del tejido.

Diagnóstico: tipo histológico, infiltración (si la infiltración no es evaluable, especificar la razón). Grado histológico y la presencia de infiltración linfovascular y perineural.

Cono

Descripción macroscópica: tamaño del cono (en tres medidas, siendo de particular importancia la medida de profundidad del cono). Especificar si el espécimen se recibe completo o fragmentado. Si se recibe además cono de seguridad. Características del tejido.

Diagnóstico: tipo histológico, infiltración (medir la infiltración al estroma tanto en profundidad como en extensión). Presencia de infiltración linfovascular. Estatus de los bordes quirúrgicos exocervical y endocervical. Mencionar el daño térmico cuando este sea importante, o bien interfiera con la interpretación histológica.

Histerectomía

Descripción macroscópica: tipo de histerectomía, simple, extrafascial, radical. Presencia o no de rodete vaginal. Tamaño del cérvix, tamaño y localización del tumor. Extensión del tumor al canal endocervical o cavidad uterina.

Diagnóstico: tipo histológico, tamaño del tumor, infiltración a la pared cervical en milímetros y el espesor de la pared cervical. Presencia de permeación linfovascular y perineural. Estado del borde quirúrgico. Si es positivo especificar si es *in situ* o invasor. Presencia o ausencia de infiltración parametrial. En caso de infiltración parametrial, especificar si es a los vasos, al tejido fibroadiposo o ambos.

Informar si hay presencia de ganglios parametrales y estatus de estos.

Informar por separado los ganglios pélvicos derechos, izquierdos y para-cavales.

Determinación de marcadores moleculares aplicados a terapia

En cérvix no existen actualmente marcadores moleculares que nos permitan detectar pacientes candidatos a terapia blanco.

Papel de la citología en el manejo del cáncer cervicouterino

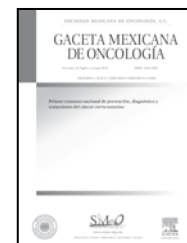
La citología tiene una función cardinal en el tamizaje y detección oportuna de CaCu; sin embargo, en pacientes con carcinoma invasor, ésta disminuye. En caso de sospecha por citología de carcinoma invasor, es obligado el estudio histopatológico para confirmar el diagnóstico.

En caso de seguimiento en pacientes tratadas por carcinoma cervicouterino, las que presenten citología anormal deben ser llevadas a estudio colposcópico y toma de biopsia para confirmar el diagnóstico de recurrencia, antes de normar conducta¹⁷.

Referencias

1. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. 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* 2007;120(4):885-891.
2. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumor of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
3. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer* 2007;Aug 23(7):164.
4. Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, et al. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2-IIb cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):114-120.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 2. 2013.
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):103-104.
7. Park KJ, Soslow RA. Current concepts in cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(5):729-738.
8. Witkiewicz A, Wright T, Ferenczy A, et al. Carcinoma and others tumors of the cervix. In: Blausteins Pathology of the Female Genital Tract. Kurman R, Hedrick Ellenson L and Ronnett BM Eds. 6 edition Springer NY, USA. 2011.
9. McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 2013;62(1):138-160.
10. Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, et al. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 2011;3
11. Jones MW, Onisko A, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemistry and HPV *in situ* hybridization in pathologic distinction between endocervical and endometrial adenocarcinoma: a comparative tissue microarray study of 76 tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(2):380-384.
12. Tumor of the cervix. In Kurman RJ, Ronnett BM, Sherman ME, Wilkinson EJ. Tumors of the cervix, vagina and vulva. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Series 4. ARP 2010.
13. Reich O, Tamussino K, Lahousen M, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognosis in surgically treated stage IB-IIb disease in women not exposed in utero to diethylstilbestrol. *Gynecol Oncol* 2000;76(3):331-335.
14. Harmon ML, Cooper K. Cervical neoplasia in gynecologic pathology from series foundations in diagnostic pathology. Nucci M, Oliva E, eds. Churchill Livingstone Elsevier first edition, 2009.

15. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. *Histopathology* 2013;62(1):176-202.
16. College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of uterine cervix. 2012. http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Cervix_12protocol.pdf
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer Screening. Version 2. 2012.



Vacunas para proteger de la infección por virus de papiloma humano

E. Lazcano-Ponce^{a*}, C. Aranda-Flores^b, R. A. Aguado-Pérez^c, A. Cruz Valdez^d y R. Bojalil^e

^a Director del Centro de Investigación en Salud Poblacional del Instituto Nacional de Salud Pública, México, D.F

^b Director Examen de Oncoginecología del Consejo Mexicano de Ginecología

^c Adscrito al Servicio Ginecología UMAE "Luis Castelazo Ayala", Gineco 4, IMSS

^d Subdirector de Apoyo Académico del Centro de Investigación en Salud Poblacional del Instituto Nacional de Salud Pública, México, D.F

^e Jefe del Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F

PALABRAS CLAVE

Cáncer cervicouterino;
Vacuna;
Carcinogenicidad;
Programa de vacunación;
Problema de salud pública.

Resumen El control del cáncer cervicouterino depende de la identificación del virus del papiloma humano, realización de pruebas moleculares y la administración de vacunas profilácticas. Existen más de 148 tipos del virus del papiloma humano, cuya variabilidad genética se relaciona con su poder de carcinogenicidad. Los tipos 16 y 18 son los más agresivos y causan entre 60% y 70% de todas las lesiones precursoras y los cánceres invasores a nivel mundial. La adquisición de virus de alto riesgo es paralela a la prevalencia. Recientemente, en México y muchos países latinoamericanos se introdujeron programas universales de inmunización con alguna de las dos vacunas disponibles (bivalente y tetravalente) para la profilaxis de las infecciones por virus del papiloma humano. Las vacunas ofrecen un excelente perfil de seguridad; eficacia cercana a 100% para la prevención de lesiones relacionadas con los tipos 16 y 18 en mujeres no expuestas previamente a virus del papiloma humano. Se recomienda que la vacunación se incluya en los programas nacionales de inmunización, considerando que la prevención del cáncer cervical constituye un problema de salud pública prioritario. La introducción de las vacunas debe ser factible, sustentable y tener la más alta cobertura posible. Actualmente, se propone iniciar programas de vacunación en hombres vulnerables a neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal (hombres homosexuales y los que son seropositivos a virus de inmunodeficiencia adquirida).

KEYWORDS

Cervical cancer;
Vaccine;
Carcinogenicity;

Vaccines to protect against human papilloma virus infection

Abstract The control of cervical cancer depends on the identification of human papillomavirus, performance of molecular tests, and administration of prophylactic vaccines. There are

*Autor para correspondencia: Universidad # 655, Col. Santa María Ahuacatlán, Cerrada los Pinos y Caminera, CP. 62100, Cuernavaca, Morelos. Teléfono: 01 777 329 3003, ext. 3101. Correo electrónico: elazcano@insp.mx

Immunization program; Public health issue.

more than 148 types of human papillomavirus, whose genetic variability is related to carcinogenicity. The more aggressive are types 16 and 18; they cause between 60 and 70% out of the total precursor lesions, as well as the invasive cancers worldwide. The acquisition of high risk virus is parallel to the prevalence. Recently, in Mexico and other Latin-American countries, universal immunization programs have been introduced with one or the two vaccines (bivalent and tetravalent) for prophylaxis of human papillomavirus infection. These vaccines have an excellent security profile, nearly 100% efficacy to prevent lesions related to 16 and 18 types in women who were not previously exposed to human papillomavirus. It is recommended that vaccines be included in national immunization programs, regarding that cervical cancer prevention is a critical public health issue. The introduction of vaccines should be feasible, sustainable, and with the highest possible coverage. Nowadays, it is suggested to begin an immunization program in men vulnerable to anal intraepithelial neoplasm and anal cancer (homosexual men and positive to human immunodeficiency virus).

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

La identificación del virus del papiloma humano (*Human PapillomaVirus*, por sus siglas en inglés) como la causa principal y necesaria del cáncer de cuello uterino (CaCu)^{1,2}, así como el desarrollo de pruebas moleculares³ y de vacunas profilácticas⁴ para la detección y prevención de la infección, han abierto nuevas perspectivas para el control de esta neoplasia. La mayoría de las infecciones por HPV son controladas por la respuesta inmune celular. Sólo se registra seroconversión en aproximadamente la mitad de sujetos expuestos, y se desconoce el grado en que la infección natural protege contra infecciones recurrentes o facilita el control inmunológico de las mismas⁵.

Existen más de 148 tipos de HPV, y su variabilidad genética se relaciona con su poder de carcinogenicidad⁶. Los tipos virales en las especies A7 (HPV 18, 39, 45, 59 y 68) y A9 (HPV 16, 31, 33, 35, 52 y 58) incluyen la mayoría de los tipos llamados de alto riesgo. Los tipos 16 y 18 son los más agresivos y causan entre 60% y 70% de todas las lesiones precursoras y los cánceres invasores a nivel mundial⁷, con pocas variaciones regionales^{8,9}, y mucho mayor riesgo que otros tipos oncogénicos¹⁰. Algunas veces, la infección se acompaña de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) con cambios característicos en el núcleo y citoplasma, clasificadas histológicamente en NIC 1, 2 y 3, según el grado de afectación del epitelio¹¹. Las lesiones de NIC 1 son la manifestación de infección reciente por HPV y revierten tan frecuentemente como las infecciones sin manifestaciones celulares¹². La mayoría de las infecciones por HPV desaparece al cabo de tres años posteriores a su adquisición^{13,14}; sin embargo, las producidas por HPV 16 y 18 tienden más a la persistencia y progresión. De estos dos, las infecciones por HPV 16 son más frecuentes; no obstante, las causadas a HPV 18 producen una mayor proporción relativa de adenocarcinomas¹⁵. Las lesiones de NIC 3 son verdaderas lesiones pre-cancerosas y tienen alto riesgo de progresión a cáncer invasor, a pesar de que un porcentaje regresa espontáneamente¹⁶.

La adquisición de virus de alto riesgo es paralela a la prevalencia, según las estadísticas reportadas; esto es, pacientes menores de 25 años de edad tienen mayor riesgo de

adquisición de virus de alto riesgo (4.5% por año) y una tasa de infección permanente (1% por año), en pacientes mayores de 35 años. La ausencia de DNA viral de alto riesgo, al momento de la vacunación, es un factor determinante de la eficacia de la vacuna para evitar lesiones pre-cancerígenas asociadas a estos tipos virales¹⁷.

Consideraciones generales de las vacunas para proteger de la infección por HPV

Los tipos de HPV 16 y 18 son responsables de alrededor de 70% de los casos de cáncer cervical invasor, así como de una alta proporción de cáncer anogenital y un menor porcentaje de neoplasias en cuello y cabeza¹⁸. Recientemente, en México y muchos países latinoamericanos, se introdujeron programas universales de inmunización con alguna de las dos vacunas disponibles para la profilaxis de las infecciones por HPV¹⁹:

- Vacuna bivalente, con dos proteínas antigénicas no infecciosas, para HPV 16 y 18.
- Vacuna tetravalente, con cuatro proteínas antigénicas para HPV 16, 18, 6 y 11. Las dos últimas para la prevención de verrugas genitales y/o papilomatosis respiratoria recurrente.

Principales hallazgos en la investigación de vacunas para proteger de la infección por HPV

Algunas de las características y resultados de eficacia e inmunosseguridad son descritos en las tablas 1 y 2²⁰, referidos puntualmente a continuación:

1. De acuerdo con hallazgos de ensayos clínicos desarrollados en más de 40 áreas geográficas a nivel mundial, incluida una participación importante de México²¹, ambas vacunas ofrecen un excelente perfil de eficacia y seguridad²²⁻²⁴.
2. Eficacia cercana a 100% para la prevención de lesiones relacionadas a HPV 16 y 18 en mujeres no expuestas previamente a HPV.
3. Buena persistencia de anticuerpos cuantificada a los 7²⁵ y 8.4 años²⁶.

Tabla 1 Características de los estudios de FASE III de las vacunas contra VPH.

	Tetravalente	Bivalente	Comentarios
Tipos virales incluidos	6, 11, 16, 18	16, 18	Introducidas desde 2006
Objetivo preventivo	Protección frente a cáncer (CIN 2+) y verrugas genitales	Protección frente a cáncer (CIN 2+)	CIN2+ es la opción subrogada del cáncer cervical en los estudios de fase III
Adyuvante	Sales de aluminio	Sales de Aluminio + AS04	AS04 es un adyuvante destinado a incrementar la respuesta inmunitaria
Seguridad	Seguras	Seguras	En estudios controlados y en seguimiento post introducción masiva
Tolerabilidad	Buena	Buena	El número de segundas o terceras dosis interrumpidas por efectos secundarios es mínimo

Adaptada de Bosch FX, et al²⁰.

4. En mujeres con infección concurrente por HPV 16 o 18, la aplicación de vacunas no ha demostrado efecto terapéutico²⁷, aunque mujeres con seropositividad a HPV 16 y/o 18, en ausencia de infección aguda por HPV (DNA de HPV negativo), también se benefician con el uso de la vacuna²⁸.
5. El máximo costo-beneficio se ha estimado en la aplicación de la vacuna antes de la exposición a HPV; consecuentemente, los programas de vacunación universal deben enfocarse en mujeres adolescentes que aún no han iniciado vida sexual²⁹.
6. La efectividad de la vacunación contra HPV en EUA, después de cuatro años de introducción, ha logrado reducir cerca de 56% la prevalencia de HPV en el grupo de mujeres entre 14 y 19 años, a pesar de las bajas coberturas obtenidas³⁰.
7. Existen innovadores desarrollos tecnológicos con nuevas generaciones de vacunas polivalentes contra HPV, que incluirán una protección contra nueve genotipos^{31,32}.
8. En los estudios de inmunogenicidad de vacunas contra HPV es consistente la observación de un mayor pico de anticuerpos en el séptimo mes del inicio de la vacunación. Posteriormente, se produce un descenso paulatino de los niveles de anticuerpos y, al llegar al mes 24, se estabilizan y se mantienen constantes al menos hasta el mes 60³³.
9. A la fecha no se conoce el nivel mínimo de anticuerpos que se correlacione con protección clínica; pero se ha establecido la correlación entre presencia de anticuerpos y efecto profiláctico. Sin embargo, se ha observado que, en mujeres de 10 a 15 años de edad, los títulos medios geométricos de IgG (GMTs) son al menos dos veces más elevados que en mujeres de 15 a 25 años³⁴.
10. La respuesta inmunológica de las niñas de 9 a 12 años, después de dos dosis de vacuna, es similar o mayor a la obtenida después de tres dosis en mujeres de 16 a 26 años de edad, en quienes se ha probado la eficacia de la vacuna³⁵.
11. En sujetos vacunados con el esquema normal, la aplicación de una dosis extra (cuarta dosis) de vacuna a los 60 meses de la primera vacunación, muestra una rápida y vigorosa respuesta inmunitaria de memoria frente a los cuatro tipos de HPV incluidos en la vacuna, que excede los niveles de GMTs observados al séptimo mes de iniciada la vacunación³⁶, una respuesta similar a la observada con la vacuna contra la hepatitis B³⁷.

Vacunas para proteger de la infección por HPV. Esquemas alternativos con una perspectiva de salud pública

Canadá en primera instancia³⁸ y México³⁹ posteriormente han propuesto que el empleo de un esquema extendido de vacunación inicial (con dos dosis, 0 y 2 meses o 0 y 6 meses) y una tercera dosis a los 60 meses, en niñas de 9-11 años, puede ofrecer: a) mejoras en la respuesta inmune a mediano y largo plazo, además de la máxima protección alrededor del periodo de inicio de relaciones sexuales, y b) ventajas en su administración, ya que es más sencilla la organización de estos esquemas en el marco de las escuelas y, en consecuencia, una mejor oportunidad de equidad, al poder obtener mayor cobertura y adherencia a esquemas completos en población cautiva antes de abandonar la escuela.

En este contexto, el Consejo Nacional de Vacunación en México comisionó al Instituto Nacional de Salud Pública para realizar una evaluación cuidadosa de un esquema de vacunación ampliado: 0, 6 y 60 meses mediante el desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado de inmunogenicidad⁴⁰. Los resultados apuntan a la posibilidad de no ofrecer la tercera dosis si los niveles de inmunogenicidad a los 60 meses así lo permiten.

Como ha sido referido, en México en 2012, se adoptó un esquema universal extendido de vacunación contra el HPV que se enfocó en las niñas con edades entre 10 y 11 años con un programa de vacunación de 0-6-60 meses. El objetivo fue lograr el máximo nivel de protección justo antes de comenzar la actividad sexual, con la hipótesis de que la demora en la administración de la tercera dosis puede permitir

Tabla 2 Principales resultados de protección a eventos primarios de estudios de fase III de vacunas contra VPH

	Tetraivalente	Bivalente	Comentarios
Eficacia NIC 2+ (VPH 16/18)	Probada	Probada	Protección 95% -100%
Eficacia NIC 3+ (VPH 16/18)	Probada	Probada	Protección cercana al 100%. Estimación de la prevención del cáncer cervical del 70%
Eficacia NIVulvar/Nlvaginal (VPH 16/18)	Probada	Comunicado	Protección 95-100%
Eficacia verrugas genitales femeninas (VPH 6/11)	Probada	Tipos virales no incluidos en la vacuna	Sugerencia de protección de grupo en varones de la misma población tras vacunación femenina masiva (>70% hasta 26 años) en Australia.
Eficacia verrugas genitales masculinas (VPH 6/11)	Probada	Tipos virales no incluidos en la vacuna	

Adaptada de Bosch FX, et al²⁰.

que aumente el nivel de anticuerpos. Dicha hipótesis será probada en el seguimiento de este ensayo clínico de inmunogenicidad. Mientras tanto, el Sistema Nacional de Vacunación en México (en sesión del 28 de abril de 2014) aprobó el esquema de 2 dosis de vacunación (0-6 meses) en niñas de 11 años de edad. Este hecho permitirá reducir los costos asociados con la vacunación, aumentar la accesibilidad y en el futuro se puede incrementar la cobertura de vacunación contra el HPV en otros grupos de edad. Este esquema de dos dosis en proceso de aprobación en más de 52 países, sólo será implementado en niñas entre 9 y 14 años. Mujeres de 15 años en adelante, recibirán un esquema de 3 dosis.

Las evaluaciones de distintos esquemas de vacunación^{41,42} y distintas estrategias de aplicación conjunta con otras vacunas en adolescentes podrían sustentar la reducción de los esquemas a dos o a una dosis, lo que facilita la introducción de la vacunación universal contra la infección por HPV en países de la región.

Consideraciones generales para la vacunación para proteger de la infección por HPV en hombres e historia natural de HPV en el sexo masculino

Existe una exposición elevada a HPV desde temprana edad⁴³, de hecho se estima que entre 75% y 80% de mujeres y hombres han adquirido una infección genital por HPV a lo largo de sus vidas⁴⁴. La presencia de HPV en la región anogenital de hombres está directamente relacionada con su conducta sexual; la frecuencia se incrementa ante el antecedente de un mayor número de parejas sexuales, y entre más temprana sea la edad de inicio de vida sexual⁴⁵. El HPV se transmite fácilmente⁴⁶.

La infección es frecuentemente asintomática o subclínica, lo cual permite la transmisión sin el conocimiento del portador y su pareja sexual. La circuncisión y el uso del condón pueden reducir el riesgo de contagio, pero no eliminan el riesgo de contraer una infección por HPV⁴⁷. Se ha documentado que la circuncisión se encuentra asociada

inversamente a la presencia de HPV⁴⁸, incluidos estudios con muestras de hombres mexicanos⁴⁹. La transmisión puede ocurrir por contacto de las áreas del cuerpo no protegidas⁵⁰.

La tasa de la infección por HPV está determinada por la historia de vida sexual de las parejas sexuales⁵¹. La prevalencia en la región genital en hombres se ha estimado entre 60% y 72%.⁵² Un hecho relevante recientemente documentado es que en hombres heterosexuales existe una prevalencia de HPV en canal anal de 12%⁵³. Los hombres tienen una probabilidad de infección por HPV 4.2 veces mayor (IC95% 2.3-7.7) cuando sus parejas femeninas se encuentran infectadas⁵⁴. De acuerdo con estudios longitudinales, la duración media de la infección por algún tipo de HPV en hombres es de 7.5 meses, pero se mantiene por mayor tiempo para el tipo HPV 16 (12.2 meses)⁵⁵.

Prevalencia e incidencia de HPV de bajo riesgo

Una prevalencia muy baja de HPV de bajo riesgo ha sido documentada en hombres en estudios poblacionales, como en el caso del subtipo 6, con 2.1%⁵⁶. Los principales factores de riesgo para contraer condiloma genital son las infecciones por HPV 6 y 11, además de un mayor número de parejas sexuales, tanto para hombres como mujeres⁵⁷. De hecho, los tipos 6 y 11 son responsables de la expresión clínica de dichas lesiones en estudios de cohorte⁵⁸.

Eficacia de la vacuna tetraivalente para proteger de la infección por HPV en hombres

La vacuna tetraivalente ha demostrado amplia eficacia en la prevención de cáncer cervical, vulvar y vaginal, así como de verrugas genitales y lesiones displásicas o precursoras de cáncer anogenital causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18, de acuerdo con hallazgos confirmados recientemente en estudios longitudinales de mujeres vacunadas contra HPV⁵⁹. Programas nacionales de vacunación implementados entre mujeres adolescentes y adultas jóvenes han resultado una estrategia costo-efectiva para disminuir la incidencia de infección por HPV⁶⁰ y verrugas genitales⁶¹ tanto en mujeres como en hombres heterosexuales, esto último como resultado

de una inmunidad de rebaño. Previsiblemente, este efecto no ha sido demostrado para hombres homosexuales, un grupo con elevada prevalencia de infección por HPV o para mujeres fuera del rango de edad para vacunación⁶².

Hasta el momento, se ha demostrado la eficacia de la vacuna tetravalente contra HPV en hombres para la mayor parte de tipos de HPV no oncogénicos que producen verrugas genitales^{63,64}.

Recomendaciones de vacunación para proteger de la infección por HPV (Recomendación 1, Evidencia A)

Las siguientes conclusiones y recomendaciones vigentes fueron tomadas del Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) acerca de inmunizaciones de la OMS (emitida el 23 de mayo de 2014)⁶⁵ y de la Sociedad Americana de Cáncer⁶⁶. Debe considerarse que estas todas responden a la necesidad de establecer políticas públicas, y no necesariamente son aplicables en las decisiones sobre casos individuales, en donde pueden utilizarse criterios más amplios:

- Debido a la magnitud del cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas con la infección con HPV, se recomienda que la vacunación se incluya en los programas nacionales de inmunización, ya que la prevención del cáncer cervical constituye un problema de salud pública prioritario.
- La introducción de las vacunas debe ser factible, sustentable y tener un financiamiento asegurado para alcanzar la más alta cobertura posible, por lo que debe considerarse la relación costo-efectividad de las estrategias.
- Deben utilizarse estrategias que sean compatibles con la infraestructura de abasto y la capacidad de la red fría.
- La vacunación debe introducirse como parte de las estrategias coordinadas de prevención del CaCu y otras enfermedades relacionadas con infección por HPV. Estas incluyen la educación para reducir conductas que incrementan el riesgo de infectarse, la detección y tratamiento del cáncer cervical, así como el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precursoras.
- Las recomendaciones para el escrutinio del cáncer cervical deben seguir siendo las mismas en las mujeres vacunadas.
- La vacunación es más eficaz en las mujeres que no han estado expuestas al HPV, por lo que se sugiere que el grupo blanco primario sean las niñas y adolescentes entre los 9 y 13 años de edad. Las decisiones finales deben basarse en los datos de edad de inicio de las relaciones sexuales y la factibilidad de brindar la vacuna en escuelas, servicios de salud y comunidad.
- Es recomendable la vacunación de adolescentes de mayor edad como segundo grupo prioritario para vacunación siempre que sea factible económicamente, sustentable y costo-efectivo, además de no ser causa de una menor inversión de recursos para vacunar al primer grupo prioritario,

y que la proporción de adolescentes de mayor edad no expuestas al HPV sea significativa.

- Si la introducción se realiza por fases, deben privilegiarse las adolescentes con menor probabilidad de tener acceso al escrutinio de cáncer cervical en la vida adulta.
- La vacunación universal en mujeres de 15 a 26 años de edad de la población general se recomienda como estrategia de “Catch up” cuando existan las condiciones financieras para hacerlo. Esa decisión debe tomarse considerando el riesgo previo de exposición al HPV y el beneficio potencial de la vacuna.
- Actualmente, tampoco se recomienda, la vacunación universal a mujeres mayores de 26 años de edad, ni a varones como parte de las políticas de salud pública⁶⁷.

Recomendaciones del esquema extendido de vacunación para proteger de la infección por HPV en los meses 0, 6 y 6, adoptado en México en abril de 2014 (Recomendación 1, Evidencia B)

- La vacunación como política de salud pública debe promoverse en niñas entre 9 y 13 años, antes del inicio de su vida sexual.
- Dos dosis con un intervalo al menos de 6 meses para niñas hasta ≤ 14 años. Si por alguna razón, el intervalo de la primera y segunda dosis es ≤ 5 meses, una tercera dosis debe administrarse al menos 6 meses después a la primera dosis.
- Se recomiendan tres dosis (0, 1-2, 6 meses) para ≥ 15 años, individuos inmunocomprometidos y aquellos con HIV.
- El esquema de dos dosis es recomendado para vacunas bivalente y tetravalente.
- Este esquema incrementará la cobertura de prevención primaria en la cohorte de niñas vacunadas.
- El esquema de 2 dosis a los 0, 6 meses no se recomienda en adolescentes ≥ 15 años.
- La vacunación debe integrarse al fortalecimiento de las acciones de prevención y control de CaCu mediante de la detección y el tratamiento oportunos y de calidad.
- Se debe incorporar un sistema de vigilancia epidemiológica mediante un laboratorio central, que cuantifique niveles de anticuerpos contra HPV 16 y 18 en la población intervenida, y permita además evaluar la respuesta inmune con dos dosis y estimar el posible efecto de protección.
- Los ahorros generados deberán fortalecer la detección secundaria del CaCu.

Consideraciones a favor del esquema extendido de vacunación 0-6-60 meses

- La inducción de anticuerpos por la vacuna es más alta que la producida por la exposición natural al virus.

- La evidencia disponible señala que dos dosis en niñas entre 9 y 14 años, NO SON INFERIORES a 3 dosis en términos de *inmunogenicidad* y tampoco lo es la eficacia cuando se comparan 2 dosis entre 9-14 años *versus* 3 dosis entre 15 y 24 años.
- La magnitud de la respuesta inmune es inversamente proporcional a la edad en que se aplica la vacuna.
- Sólo se recomiendan dos dosis en el grupo de edad entre 9-14 años.
- El mínimo intervalo para dos dosis será 6 meses y máximo de 12 meses.
- De acuerdo con estudios puente, nada indica que la vacuna será menos efectiva si se administra bajo un esquema de dos dosis. Los estudios que monitorizan los niveles de inmunogenicidad en México buscan determinar la persistencia del nivel de anticuerpos con este esquema alternativo.
- La eficacia depende no sólo de la cantidad sino de la CALIDAD de los anticuerpos que inducen las vacunas.
- Al menos cuatro meses transcurren para generar un proceso de maduración de la afinidad, particularmente de las células B.
- Las células de elevada afinidad contribuyen a promover que las células T logren inducir larga vida a células plasmáticas.
- Una dosis administrada a los cinco años de la primera vacunación tiene una respuesta de anticuerpos más alta que la obtenida durante la vacunación primaria.
- Es más sencillo organizar una estrategia de vacunación inicial con las dosis a los 0 y 6 meses, en niñas de 11 años de edad (quinto año de primaria). Estas niñas pueden ser vacunadas durante las mismas semanas de vacunación en las que actualmente se visitan escuelas para aplicar dosis de refuerzo de otro tipo de vacunas a niñas en sexto año de primaria.
- Se ampliaría la cobertura de vacunación en un tercio, pues con los mismos recursos se vacunarían más niñas. Cuando sea necesario aplicar la tercera dosis, la vacuna tendrá un costo más accesible, por lo que en términos económicos será más costo-efectiva y sustentable.

Consideraciones contra estos regímenes

- Por consideraciones éticas, no existen estudios de eficacia con este esquema para el grupo blanco.

Consideraciones a favor de vacunación para proteger de la infección por HPV en hombres (Recomendación 1, Evidencia A)

- La transmisión del HPV de hombres a mujeres aporta un peso significativo a la enfermedad en las mujeres.
- La vacunación con amplia cobertura para ambos géneros probablemente resultará en una reducción

más rápida y completa de la carga global de enfermedad por HPV en hombres y mujeres.

- Incremento de la posibilidad de inmunidad de rebaño.
- Cobertura a hombres homosexuales.
- Disminución de la incidencia de lesiones asociadas a HPV en hombres, particularmente de las verrugas genitales.

Consideraciones para no incluir en las políticas públicas la vacunación para proteger de la infección por HPV en hombres

- Al alcanzarse una cobertura elevada en mujeres, los hombres iniciarían su vida sexual con mujeres vacunadas contra HPV, con escasas probabilidades de contraer la infección.
- En México, la cobertura de vacunación universal está focalizada a niñas que acuden al cuarto año de primaria, por lo que la cobertura en un amplio grupo de edad es muy baja y limitada.
- La inmunidad de rebaño, fundamento para vacunación de hombres, se ha observado sólo en poblaciones donde la cobertura de vacunación en mujeres es muy elevada.
- La vacunación masiva contra HPV en mujeres (>70% de cobertura) ha tenido un buen efecto de inmunidad de rebaño en la reducción de verrugas genitales en hombres heterosexuales⁶⁸⁻⁷⁰.
- En países que han iniciado la introducción de la vacuna contra HPV con cobertura de edad limitada, por focalización de cohortes de edad, el efecto de inmunidad de rebaño no se observa a corto ni mediano plazo.
- Se han publicado estudios para población de EUA, que establecen una baja relación costo efectividad para recomendar la vacunación para hombres y mujeres con elevadas coberturas⁷¹.
- Otras publicaciones, patrocinadas por la industria farmacéutica, establecen una modesta relación costo-beneficio⁷².
- En México no se conoce el peso de la enfermedad en relación a verrugas genitales.
- No se recomienda como política pública la vacunación de HPV contra hombres porque en este momento no sería costo-efectiva. Para hacerlo, se deben alcanzar coberturas de vacunación contra HPV mayores de 70% en mujeres desde los 11 hasta los 25 años de edad.

Seguridad

Se han referido diversas y severas reacciones adversas por el uso de las vacunas profilácticas. Sin embargo, en marzo de 2014, un comité externo de evaluación de la seguridad coordinado por la OMS refirió que después de haberse aplicado a nivel mundial más de 170 millones de dosis de vacuna contra HPV, la vacuna de referencia es altamente segura.

Esto es, de acuerdo con la revisión sistemática de un meta-análisis para evaluar la eficacia y seguridad de las vacunas profilácticas contra el HPV, se observó que de 83% a

93.4% de las veces se encontraba dolor en el sitio de la inyección; dolor de cabeza y fatiga en 50% a 60%. No se registraron resultados estadísticamente significativos para las alteraciones mencionadas, considerados como efectos adversos severos para ser consideradas (tasa de 0% y 0.1%), por lo que la vacuna se considera altamente segura.⁷³

Propuestas de política pública de vacunación para proteger de la infección por HPV

- Ampliar la cobertura de vacunación de HPV en mujeres desde los 13 hasta los 26 años como estrategia de *Catch up*.
- Iniciar estudios aleatorizados para vacunar a mujeres adultas HPV negativas que se encuentren en programas de tamizaje, basados en pruebas de ADN de HPV de alto riesgo. Esta estrategia contribuirá a disminuir rápidamente la carga de enfermedad.
- Iniciar programas de vacunación en hombres vulnerables a neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal, como son los hombres homosexuales y aquellos que son seropositivos a HIV.

Referencias

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189 (1):12-19.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348 (6):518-527.
- Lörincz AT. Detection of human papillomavirus infection by nucleic acid hybridization. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14(2):451-469.
- Wigle J, Coast E, Watson-Jones D. Human papillomavirus (HPV) vaccine implementation in low and middle-income countries (LMICs): Health system experiences and prospects. *Vaccine* 2013;31(37):3811-3817.
- Mollers M, Vossen JM, Scherpenisse M, et al. Review: current knowledge on the role of HPV antibodies after natural infection and vaccination: implications for monitoring an HPV vaccination program. *J Med Virol* 2013;85(8):1379-1385.
- Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337(1):76-84.
- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128(4):927-935.
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(3):621-632.
- Porras C, Rodríguez AC, Hildesheim A, et al. Human papillomavirus types by age in cervical cancer precursors: predominance of human papillomavirus 16 in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(3):863-865.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1072-1079.
- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F24-33.
- Syrjänen S, Longhato-Filho A, Sarian LO, et al. Competing-risks regression models in analysis of biomarkers as predictors of high-risk human papillomavirus (HPV) infection outcomes and incident CIN in the LAMS cohort. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32(4):406-415.
- Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):513-517.
- Schiffman M, Castle PE, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370 (9590):890-907.
- Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 8(5):303-315.
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(5):425-434.
- Harper D, Paavonen J. Age for HPV vaccination. *Vaccine* 2008;26:7-11.
- Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F12-23.
- Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, et al. New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America. *Salud Pública Mex* 2010;52(6):544-559.
- Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008;98(1):15-21.
- Pérez G, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila M, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. *Int J Cancer* 2008;122(6):1311-1318.
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9574):1693-1702.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvant bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9580):2161-2170.
- Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(3):201-209.
- Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis* 2007;196(8):1153-1162.
- Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(3):390-397.
- Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007;298(7):743-753.
- Paavonen J. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008;24(6):1623-1634.
- Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, et al. Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F157-167.
- Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV

- vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *Infect Dis* 2013;208(3):385-393.
31. Tovar JM, Bazaldua OV. New quadrivalent HPV vaccine developments. *Postgrad Med* 2008;120(4):14-16.
 32. Van de Velde N, Boily MC, Drolet M, et al. Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(22):1712-1723.
 33. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008;26(52):6844-6851.
 34. Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 1):S1-S10.
 35. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118(5):2135-2145.
 36. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25(26):4931-4939.
 37. Stanley M. Prospects for new human papillomavirus vaccines. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(1):70-75.
 38. Franco EL. Bernard Duval: the architect of Quebec's HPV immunization programme. *Public Health Genomics* 2009;12(5-6):261-263.
 39. Lazcano-Ponce E, Salmerón-Castro J, García-Carrancá A, et al. Recommendations for the definition of a policy on vaccination against papillomavirus in Mexico. *Salud Pública Mex* 2009;51(4):336-341.
 40. Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine* (en prensa).
 41. Lamontagne DS, Thiem VD, Huong VM, et al. Immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine among girls 11 to 13 years of age vaccinated using alternative dosing schedules: results 29 to 32 months after third dose. *J Infect Dis* 2013;208(8):1325-1334.
 42. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs. 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(17):1793-1802.
 43. Bearman PS, Moody J. Suicide and friendships among American adolescents. *Am J Public Health* 2004;94(1):89-95.
 44. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011;203(1):49-57.
 45. Bosch FX, Muñoz N, Shah KV. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis* 1997;176(2):353-361.
 46. Flores R, Lu B, Nielson C, et al. Correlates of human papillomavirus viral load with infection site in asymptomatic men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(12):3573-3576.
 47. Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, et al. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: The HPV infection in men study. *J Infect Dis* 2013;208(3):373-384.
 48. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002 Apr 11;346(15):1105-1112.
 49. Albero G, Villa LL, Lazcano-Ponce E, et al. Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: a multinational study. *BMC Infect Dis* 2013 Jan 17;13:18.
 50. Burchell AN, Coutlée F, Tellier PP. Genital transmission of human papillomavirus in recently formed heterosexual couples. *J Infect Dis* 2011 Dec 1;204(11):1723-1729.
 51. Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, et al. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis* 1997 Aug;176(2):353-361.
 52. HPV Study group in men from Brazil, USA and Mexico. Human papillomavirus infection in men residing in Brazil, Mexico, and the USA. *Salud Pública Mex* 2008 Sep-Oct;50(5):408-418.
 53. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011;203(1):49-57.
 54. Morales R, Parada R, Giuliano AR, et al. HPV in female partners increases risk of incident HPV infection acquisition in heterosexual men in rural central Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 Nov;21(11):1956-1965.
 55. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011 Mar 12; 377(9769):932-940.
 56. Petry KU, Luyten A, Justus A, et al. Prevalence of low-risk HPV types and genital warts in women born 1988/89 or 1983/84 - results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC Infect Dis* 2012 Dec 21;12:367. doi: 10.1186/1471-2334-12-367.
 57. Anic GM, Lee JH, Villa LL, et al. Risk factors for incident condyloma in a multinational cohort of men: the HIM study. *J Infect Dis* 2012 Mar 1;205(5):789-793.
 58. Anic GM, Lee JH, Stockwell H, et al. Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J Infect Dis* 2011 Dec 15;204(12):1886-1892.
 59. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013 Apr 3; 105(7):469-474.
 60. Smith MA, Canfell K, Brotherton JM, et al. The predicted impact of vaccination on human papillomavirus infections in Australia. *Int J Cancer* 2008;123(8):1854-1863.
 61. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, et al. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination program for young women. *Sex Transm Infect* 2009 Dec; 85(7): 499-502.
 62. Heiligenberg M, Michael KM, Kramer MA, et al. Seroprevalence and determinants of eight high-risk human papillomavirus types in homosexual men, heterosexual men, and women: a population-based study in Amsterdam. *Sex Transm Dis* 2010 Aug 19;37(11):672-680.
 63. Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, et al. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine* 2013;31(37):3849-3855.
 64. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011 Oct 27;365(17):1576-1585.
 65. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, May 23, 2014-conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 23 May 2014, No.21 2014, 89, 221-286.
 66. Saslow D, Castle P, Cox J, et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7-28.

67. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer del cuello uterino en América Latina. *Salud Pública Mex* 2010;52:544-559.
68. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Australians five years into national human papillomavirus vaccination program: national surveillance data. *BMJ* 2013 Apr 18;346:f2032.
69. Ali H, Guy RJ, Wand H, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis* 2013 Mar 18;13:140.
70. Read TR, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011 Dec; 87(7):544-547.
71. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination program in the United States. *BMJ* 2009;339: b3884.
72. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010 Oct;28(42):6858-6867.
73. Lu B, Kumar A, Castellsague X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: A systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Diseases* 2011;13:1-16.



SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



Métodos de detección oportuna del cáncer cervicouterino

R. Espinosa-Romero^{a*}, R. L. Arreola-Rosales^b, N. Velázquez-Hernández^c y E. R. Rodríguez-Reyes^d

^a Departamento de Citopatología, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F

^b Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI" IMSS, México, D.F

^c Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango

^d IMSS, Gómez Palacio, Durango

PALABRAS CLAVE

Cáncer cervicouterino; Tamizaje; Lesiones precancerosas; Detección; Prevención; Virus del papiloma humano; Infección.

Resumen El objetivo fundamental de la detección del cáncer cervicouterino es prevenir la morbilidad y mortalidad causada por éste. Existe una fuerte asociación entre el virus del papiloma humano y el cáncer cervicouterino. Aunque la mayoría de las infecciones por dicho virus no progresan a cáncer, sólo las persistentes sí tienen un riesgo mayor de desarrollar lesiones precancerosas. Actualmente, la evidencia propone que el tamizaje debe iniciarse a los 21 años de edad. El objetivo no es detectar cáncer, sino lesiones precursoras. Por lo tanto, es importante implementar un programa organizado, constituido por personal de salud comprometido y experimentado en el conocimiento de la prevención, detección, y seguimiento del cáncer cervicouterino. Las estrategias básicas para lograr la detección oportuna del cáncer cervicouterino incluyen realización de citología exfoliativa con cobertura de 80% de la población blanco, adecuado intervalo de la aplicación del tamizaje, capacitación, recaptación y certificación de cada uno de los procesos, control de calidad interno y externo, estandarización de criterios morfológicos e implementación del sistema Bethesda (2001) para el reporte de la citología a nivel nacional y la correlación cito-colpo-histopatológica. Existen otros métodos de diagnóstico de lesiones precursoras y cáncer cervicouterino validados internacionalmente; sin embargo, en México no todos ellos se realizan de manera rutinaria en todo el sector salud debido a su alto costo.

KEYWORDS

Cervical cancer; Screening; Precancerous lesions; Detection;

Methods for the opportune detection of cervical cancer

Abstract The fundamental objective of cervical cancer detection is preventing morbidity and mortality caused by this malignancy. There is a strong association between the human papillomavirus and cervical cancer. Even though most of the infections caused by human papillomavirus

Prevention; Human papillomavirus; Infection.

do not progress to cancer, the persistent ones are at high risk of developing pre cancerous lesions. Nowadays, evidence suggests that screening must be performed since 21 years old. The aim is not detecting cancer, but precursor lesions. Therefore, it is imperative to implement a well-organized health program committed and with expertise on prevention, detection, and follow-up of cervical cancer. Basic strategies to accomplish timely cervical cancer detection comprises 80% coverage of the target population, suitable interval of the screening performance, training, second training, certification of every single procedure, internal and external quality control, morphologic criteria standardization, and Bethesda system implementation (2001) in order to conform the national cytological report and the cyto-colposcopic-histological correlation. There are other internationally approved methods to diagnose precursor lesions and cervical cancer; however, in Mexico not all of them are performed routinely in every health sector because of their high cost.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El objetivo fundamental de la detección del cáncer cervicouterino (CaCu) es prevenir la morbilidad y mortalidad. Actualmente, se ha demostrado la fuerza de asociación entre la presencia del virus del papiloma humano (*Human PapillomaVirus*, por sus siglas en inglés) y CaCu. No obstante, se debe considerar que la mayoría de las infecciones por dicho virus no progresan a cáncer, sólo en las infecciones persistentes porque éstas tienen un riesgo mayor de desarrollar lesiones precancerosas^{1,2}.

Por más de 40 años, el método tradicional de detección oportuna de cáncer cervicouterino (DOC) en México ha sido la citología cervicovaginal (CV) con tinción de Papanicolaou; sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido, esta enfermedad continúa siendo un grave problema de salud pública³. El tamizaje cervical efectivo es el resultado de los siguientes factores: un programa organizado, alta cobertura de la población, repetición del tamizaje, capacitación y el control de la calidad del personal en todas las disciplinas y la eficacia del tratamiento de las anomalías detectadas^{4,5}.

El reporte citológico mediante el sistema Bethesda (modificado en 2001) es el que actualmente se emplea en los programas de detección. En México, la Secretaría de Salud lo implementó a nivel nacional hace aproximadamente diez años. El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) aún utilizan un sistema de clasificación producto de la combinación de otros sistemas anteriores⁶.

El sistema Bethesda incluye tres grandes categorías:

Calidad de la muestra

- Adecuada (presencia o ausencia de células de la zona de transformación).
- Inadecuada (se debe especificar la razón: ausencia de células de la zona de transformación u otros indicadores de calidad).
- Si se observan anomalías celulares, automáticamente deberá considerarse adecuada para evaluación.

Negativa para lesión intraepitelial o malignidad

- Casos que no tienen evidencia de lesión (epitelio normal).

- Presencia de microorganismos específicos: *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp.*, Flora sugestiva de vaginosis bacteriana, bacterias consistentes con *Actinomyces sp.*, cambios celulares consistentes con herpes simple.
- Cambios celulares reactivos asociados a inflamación, radioterapia, dispositivo intrauterino (DIU), células glandulares en pacientes post-histerectomizadas y atrofia.
- Células endometriales en mujeres mayores de 40 años.

Anormalidad en células epiteliales

- Células escamosas atípicas (ASC): con dos subcategorías ASC-US a favor de un proceso reactivo y ASC-H donde no es posible descartar una lesión intraepitelial de alto grado.
- Lesión intraepitelial de bajo grado.
- Lesión intraepitelial de alto grado.
- Carcinoma epidermoide.

La CV tiene una sensibilidad de 50 a 75%, especificidad de 90 a 95% y una tasa de falsos negativos de 54%.⁷ La citología de base líquida no ha demostrado diferencias significativas con la citología convencional para el diagnóstico de lesión intraepitelial (LIE), carcinoma invasor o ambos; cabe señalar que el método en monocapa tiene un costo muy elevado y requiere un tiempo mayor de proceso; además no aumenta el diagnóstico de LIE de alto grado⁸.

El control de calidad que se realiza en todos los programas de detección en citología CV demuestran que sólo los casos negativos y las Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado (LIBG) tienen una consistencia diagnóstica mayor a 50%; en la categoría ASC-US (*borderline*) únicamente 39% de los casos es verdaderamente negativo; más del 50% de las Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado (LIAG) es informada como LIBG, ASC-US o negativa⁹.

La estrategia para la óptima detección debe identificar lesiones precursoras de cáncer cervicouterino e identificar el factor viral oncogénico precursor de malignidad para evitar el sobre tratamiento de infecciones transitorias de lesiones benignas de bajo grado y virus no oncogénicos que no evolucionan a cáncer¹⁰.

Indicaciones de la citología cervicovaginal

La neoplasia cervical se desarrolla en respuesta a una infección por HPV de alto riesgo (oncogénico). Éste origina cambios en el epitelio de la zona de transformación, lo cual da lugar a una metaplasia escamosa que reemplaza al epitelio columnar (esta zona está muy activa durante la adolescencia y la edad adulta temprana).

Actualmente, la evidencia propone que el tamizaje debe iniciarse a los 21 años de edad. Sin embargo, contrastan dos hechos notables, en las pacientes adolescentes sexualmente activas o adultas jóvenes la tasa de infección por HPV es alta (más de 80%) con grados variables de displasia, pero el carcinoma es muy raro, se presenta en 0.1% antes de los 21 años^{11,12}. El objetivo no es detectar cáncer, sino lesiones precursoras. En nuestro país, se desconocen datos estadísticos confiables y actuales de la prevalencia de infección por HPV en mujeres menores de 21 años, así como del porcentaje de las que progresan a cáncer. La única información que

tenemos acerca de la incidencia de cáncer cervicouterino en México según GLOBOCAN 2008 es de 28 por 100 000 mujeres de 25 años y más¹³.

En consecuencia, consideramos relevante implementar un programa organizado, constituido por personal de salud comprometido y experimentado en el conocimiento de la prevención, detección, y seguimiento del CaCu.

Las estrategias básicas para lograr la detección oportuna de CaCu incluyen cobertura de la población blanco, adecuado intervalo de la aplicación del tamizaje, capacitación, recapacitación y certificación de cada uno de los procesos, control de calidad interno y externo, estandarización de criterios morfológicos e implementación del sistema Bethesda 2001 para el reporte de la citología a nivel nacional y la correlación cito-colpo-histopatológica (tabla 1).

La Sociedad Americana contra el Cáncer recomienda que el tamizaje se interrumpa a la edad de 70 años en mujeres sin factores de riesgo y después de tres citologías consecutivas negativas. Pero si existen factores de riesgo, deben

Tabla 1 Recomendaciones del tamizaje

Población	Método	Variables	Comentarios
Inicio: a. A los 21 años de edad b. A los 3 años del inicio de la actividad sexual, independientemente de la edad	Sólo citología		Prueba de HPV no debe utilizarse para el tamizaje o la detección de ASC-US
De los 21 a los 25 años de edad	Sólo citología (toma adecuada), cada 2 años	Citología con ASC-US, LIEBG o mayor, realizar prueba de HPV y colposcopia HPV-positivo con ASC-US o LIEBG o mayor enviar a colposcopia HPV positivo con citología negativa: Opción 1: 12-mo seguimiento con prueba conjunta Opción 2: detección de genotipos de HPV 16 o HPV 16/18 • Si HPV16 o HPV16/18 positivo: referirse a la colposcopia • Si HPV16 o HPV16/18 negativo: seguimiento a los 12 meses con prueba conjunta	Prueba de HPV no debe utilizarse para el tamizaje en este grupo de pacientes
De los 26 a los 70 años de edad	HPV y citología (prueba conjunta)	HPV negativo con citología con ASC-US, enviar a colposcopia, si ésta es negativa control citológico a los 12 meses. Si la citología es negativa, control cada 3 años. Si se detecta LIEAG proceder según la norma. Si se detecta AGC en mujeres de 35 años o mayores se recomienda evaluaciones cervical, endocervical y endometrial y en mujeres menores de 35 años de edad se recomienda, cervical, endocervical y si está clínicamente indicado, evaluación endometrial	La prueba de HPV por sí sola no es recomendable

evaluarse para reiniciar el tamizaje. En pacientes con histerectomía por indicación benigna y sin historia clínica de lesión cervical de alto grado, se puede suspender. Si la histerectomía fue por presencia de NIC grado 2/3 o con historia clínica negativa para lesión intraepitelial que no se puede corroborar, en el programa debe continuar¹¹.

Consideraciones especiales

Las adolescentes o pacientes menores de 21 años pueden tener inmunodeficiencia por otras causas, tales como VIH, trasplante de órganos, uso de esteroides, etc. En ellas, la citología cervical deberá hacerse a los 6 y 12 meses del inicio del diagnóstico; posteriormente se realizará anualmente, de acuerdo con la particularidad de cada caso⁵.

Existen otros métodos de diagnóstico de lesiones precursoras y CaCu validados internacionalmente; sin embargo, en México no todos ellos se realizan de manera rutinaria debido a su alto costo. Los más utilizados son Captura de Híbridos 2 (Qiagen), PRC en Tiempo real (Aptima), PCR (Roche) y PCR (Cervista). Las características y ventajas de cada método se comparan en la tabla 2.

Recomendaciones

- Se debe considerar que cuando la infección por HPV es persistente, existe mayor riesgo de que las lesiones progresen a cáncer. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- El tamizaje cervical efectivo es el resultado de un programa organizado, alta cobertura de la población, repetición del tamizaje, capacitación y el control de la calidad del personal en todas las disciplinas, así como la eficacia del tratamiento de las anomalías detectadas. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- La estrategia para la óptima detección debe identificar lesiones precursoras de cáncer cervicouterino e identificar el factor viral oncogénico precursor de malignidad para evitar el sobre tratamiento de infecciones transitorias de lesiones benignas de bajo grado y virus no oncogénicos que no evolucionan a cáncer. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- Si la histerectomía fue por presencia de NIC grado 2/3 o con historia clínica negativa para lesión intraepitelial que no se puede corroborar, en el

Tabla 2 Métodos diagnósticos de cáncer cervicouterino

Prueba	Tipo de muestra	Uso	Sensibilidad	Especificidad	Lesión asociada
Papanicolaou	Raspados vaginales	Detección de anomalías	50-84%	91.25%	Lesión cervical
Colposcopia	Revisión directa y biopsia	Detección de lesiones visibles	95%	63.75%	NIC-Ca <i>in situ</i>
Virapap/ViraType	DNA-HPV	Detección de 7 HR-HPV	79%	79%	CIN 3- Ca invasor
PCR-restriction	DNA-HPV	Detección y genotipificación	99.5%	97.5%	Cervical cancer
Hybrid capture II (HC2)	DNA-HPV	Detección de 13 HR-HPV y 5LR-HPV	93.3-98.7%	44.9-85.4%	NIC2/3+
Cervista (genotipos 16/18)	DNA-HPV	Detección de 12 HR-HPV y 1LR-HPV Tipos 16/18	90-100%	47%	NIC2/3+
INNO-LiPA	DNA-HPV	Detección de 14 HPV	98.4%	79.4%	HSIL
Linear Array/genotipificación	DNA-HPV	Detección de 25 HR-HPV y 11 LR-HPV	10-100 copias/PCR		Prevalencia de HPV Infections múltiples
AMPLICOR HPV test ¹⁰⁴	HPV DNA	Detección 13 HR-HPV	95.2%	96.7%	NIC2/3
COBAS 4800 HPV	DNA-HPV	Detección de 12 HR-HPV Tipos 16/18	97.5%	84.5%	NIC2+
Abbott Tiempo Real	HPV DNA	Detección de 12 HR-HPV Genotipificados	94.7-95%	31.5-87.2%	NIC2/NIC3+
Gene Prob APTIMA	RNA-HPV	E6/E7 14 HR-HPV	97.5%	90.2%	NIC2/3+
PreTect HPV	RNA-HPV	E6/E7 5 HR-HPV	71.4%	95.2%	NIC2/3+

programa debe continuar¹⁴. **(Recomendación 1, Evidencia A)**

- En pacientes adolescentes o menores de 21 años (que pueden tener inmunodeficiencia por otras causas, tales como VIH, trasplante de órganos, uso de esteroides, etc.), la citología cervical deberá hacerse a los 6 y 12 meses del inicio del diagnóstico; posteriormente se realizará anualmente, de acuerdo con la particularidad de cada caso¹⁵. **(Recomendación 1, Evidencia A)**

Referencias

1. Sharpless KE, King CR, Schnatz PF. Adherence to practice guidelines for atypical glandular cells on cervical cytology. *Cancer Cytopathol* 2013;Jan;121(1):47-53. doi:10.1002/cncy.21211.
2. Muñoz N, Bosch FX, de San José S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
3. Tejada-Tayabas LM, Hernández-Ibarra LE, Pastor-Durango MP. Fortalezas y debilidades del programa para la detección y el control del cáncer cervicouterino. Evaluación cualitativa en San Luis Potosí, México. *Gac Sanit* 2012;26(4):311-316.
4. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):346-355.
5. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012;137:516-542.
6. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop, The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;16:2114-2119.
7. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, et al. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:698-705.
8. Sotelo-Regil-Hallmann R, Flores-Hernández L, Ibarra-Del Río M, et al. Estudio comparativo preliminar entre citología cervicouterina convencional y en monocapa. *GAMO* 2005;4(1):11-14.
9. Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500-1505.
10. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;5:244-265.
11. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. ACOG practice Bulletin 2009;(109):1-12.
12. Sawaya GF, Sung HY, Kearney KA, et al. Advancing age and cervical cancer screening and prognosis. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1499-1504.
13. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer. Systematic Evidence Review No. 25. Rockville (MD): Agency for Health Care Research and Quality; 2002. Available at <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/cerv-cancer.pdf>. Retrieved July 21, 2009.
14. NCCN Guías de Práctica Clínica en Oncología (Lineamientos de la NCCN®)Cáncer Cervical Proyección Versión 2. 2012.
15. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 436: evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in adolescents. *Obstet Gynecol* 2009;113:1422-1425.



Estadificación y evaluación inicial del cáncer cervicouterino

M. Machado-Reyes^{a*}, R. Jiménez-Lima^b, A. Blanco-Salazar^c y N. Chavaro-Vicuña^d

^a Centro Estatal ISSEMYM, Toluca, Estado de México

^b Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F

^c Centro Estatal ISSEMYM, Toluca, Estado de México

^d Hospital ABC Observatorio, México, D.F

PALABRAS CLAVE

Estadificación;
Cáncer;
Cervicouterino;
Pronóstico; Estudios
de imagen; Tamaño
tumoral; Extensión;
Metástasis; Ganglios.

Resumen Uno de los mayores retos en oncología médica es la estadificación del cáncer cervicouterino. El objetivo primario de los sistemas de estadificación es clasificar la extensión de la enfermedad que permita comparar pacientes y métodos de tratamiento entre diferentes centros y dividir a los pacientes en grupos para conocer su pronóstico; no obstante, no constituyen una guía de tratamiento. El pronóstico del cáncer cervicouterino está determinado por el tamaño tumoral, extensión de la invasión miocervical, invasión parametrial, extensión de la pared pelviana, afectación de los ganglios linfáticos y presencia de metástasis a distancia. La percepción de la estadificación de cáncer de cérvix se estima tanto como clínica como quirúrgica. La estadificación quirúrgica es más cuantitativa, mientras la estadificación clínica es menos exacta. Se pueden usar estudios adicionales de imagen de abdomen y pelvis (tomografía computada; resonancia magnética; tomografía por emisión de positrones) donde estén disponibles, para planificar el tratamiento, pero no se aceptan para propósitos de estadificación (se usan para definir con mejor exactitud la extensión de la enfermedad). La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia restringe la incorporación de información obtenida de estudios de imagen modernos. El uso de estudios de imagen para determinar el tamaño del tumor y la extensión local no son indispensables. Sin embargo, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia avala el uso de tomografía computada; resonancia magnética; tomografía por emisión de positrones, y permite el uso de los hallazgos para guiar el tratamiento. No obstante, todavía no ha incorporado la evidencia de metástasis linfáticas obtenidas en estadificación quirúrgica o estudios de imagen avanzada.

KEYWORDS

Staging; Cancer;
Cervical; Prognosis;
Imaging studies; Size;

Staging and initial evaluation of cervical cancer

Abstract One of the major challenges in medical oncology is cervical cancer staging. The primary objective of the staging systems is classifying the disease extension, which allows

*Autor para correspondencia: Av. Hidalgo Pte. No. 600, Col. La Merced Alameda, C.P. 50080, Paseo Colon, esq. Paseo Tollocan s/n, Toluca, Edo. de México. Teléfono: 01 722 276 68 20, ext. 4972/4990. Correo electrónico: mrmrgineonco@hotmail.com

Tumor; Extension;
Metastases; Nodes.

comparing patients and treatment methods among different centers as well as dividing patients into groups in order to know their prognosis; nevertheless, such systems do not constitute a treatment guideline. Cervical cancer prognosis is determined by the tumor size, myocervical invasion extension, parametrial invasion, pelvic wall extension, lymph node affectation, and presence of distal metastases. Perception of cervical cancer staging is regarded as clinical and surgical. The surgical staging is more quantitative; whereas clinical staging is less accurate. Where available, additional imaging studies in abdomen and pelvis (computed tomography; magnetic resonance; positron emission tomography) may be used to plan treatment, but they are not accepted as a means of staging (they are used to more accurately define the disease extension). The International Federation of Gynecology and Obstetrics restricts the inclusion of the data obtained in modern imaging studies. The use of imaging studies to determine the tumor size and local extension are not essential; however, the International Federation of Gynecology and Obstetrics approves the use of computed tomography, magnetic resonance; positron emission tomography; as well as the use of findings to guide the treatment. Nevertheless, it has not incorporated lymph node metastases evidence obtained from surgical staging or advanced imaging studies.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

Uno de los mayores retos en el ámbito de la oncología médica es la estadificación del cáncer cervicouterino (CaCu). El objetivo primario de los sistemas de estadificación es ofrecer una clasificación de la extensión de la enfermedad que permita comparar pacientes y métodos de tratamiento entre diferentes centros y dividir a los pacientes en grupos para conocer su pronóstico; no obstante, su objetivo no es ser considerada como una guía de tratamiento^{1,2}.

La clasificación original data desde 1928, propuesta por un grupo de médicos interesados en manejar una nomenclatura en común. En 1958, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) adoptó esta clasificación y creó su propio sistema de estadificación debido a la necesidad de un instrumento uniforme de clasificación y criterios de nomenclatura comunes. En 1966, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) se unió al esfuerzo de clasificación, creó su propio sistema; de igual forma lo hizo el Comité Unido Americano del Cáncer (AJCC).

El sistema FIGO es el más aceptado en el mundo. Se han realizado cambios graduales con el objetivo de mejorar la validez del sistema de estadificación. La FIGO ha realizado siete actualizaciones desde 1958; los cambios más recientes del 2009 son el consenso entre diferentes sociedades y agencias internacionales, especializadas en investigación y tratamiento de malignidades ginecológicas como la Sociedad Internacional de Cáncer Ginecológico (IGCS), el Intergrupo Ginecológico (GCIG), Sociedad de Oncólogos Ginecológicos (SGO), la Sociedad Internacional de patólogos Ginecológicos (ISGyP) y la AJCC, en el cual se aprobaron dos cambios: el primero fue sobre la subdivisión del tamaño tumoral en la etapa clínica IIA, con corte de 4 cm en diámetro máximo, y en el segundo cambio se eliminó la etapa clínica 0 del sistema de estadificación, por considerarse lesión³⁻⁵.

El pronóstico del CaCu está determinado por el tamaño tumoral, extensión de la invasión miocervical, invasión parametrial, extensión de la pared pelviana, afectación de los ganglios linfáticos y presencia de metástasis a distancia⁶.

Las pacientes con CaCu invasor deben ser evaluadas con una historia clínica y exploración física completas; se debe poner particular atención en la inspección y palpación de los órganos pélvicos con examen bimanual y rectovaginal. El examen clínico debe incluir:

- Examen físico general, para evaluar las cadenas ganglionares supraclaviculares, axilares e inguinales.
- Examen vaginal cuidadoso con espejo para observar cuello uterino, extensión vaginal, fondos de saco, pared vaginal.
- Examen recto-vaginal para valorar afección del espacio rectovaginal, del fondo de saco, del parametrio y de la pared pélvica.

Existe controversia acerca de la percepción de la estadificación de cáncer de cérvix porque se le estima tanto como una estadificación clínica como quirúrgica. La estadificación quirúrgica es más cuantitativa, mientras la estadificación clínica es menos exacta. La estadificación clínica de la FIGO resulta en subestadificación de 20-30% de pacientes en etapa I^{5,7}. La estadificación quirúrgica anterior al tratamiento es el método más preciso para determinar la extensión de la enfermedad⁸. Dado que existen pocos indicios que demuestran que existe mejor supervivencia general con el uso de la estadificación quirúrgica de rutina, ésta se deberá realizar sólo como parte de una prueba clínica. Ochenta por ciento de los cánceres son diagnosticados en países en vía de desarrollo; por lo tanto, los sistemas de estadificación clínica son más aplicables en estos países.

La evaluación precisa no sólo es importante para el pronóstico, sino determinante para un adecuado tratamiento. Debe incluir biometría hemática completa (incluido conteo de plaquetas), así como biopsia de cérvix con revisión patológica y examen de función renal y hepática. Los estudios de imagen no se encuentran disponibles rutinariamente en los países en vías de desarrollo. El sistema de la FIGO se limita a que todas las pacientes estadio clínico IB1 o mayor cuenten con radiografía de tórax, pielografía intravenosa (PIV) y enema de bario según indicación. Estudios adicionales de

imagen de abdomen y pelvis TAC/RM PET-CT (TAC tomografía computada; RM resonancia magnética; PET-CT tomografía por emisión de positrones) donde estén disponibles, se pueden usar para planificar el tratamiento, pero no se aceptan para propósitos de estadificación^{2,9}. La exploración bajo anestesia, la cistoscopia y/o proctoscopia en EC IB2 (o mayor) son opcionales, pero no obligatorios. Se deben realizar en pacientes con tumores voluminosos, particularmente en aquellos en que los hallazgos por (TAC/RM) sugieran invasión a órganos².

La estadificación de la FIGO se basa en tamaño tumoral, afección vaginal o parametrial, extensión hacia recto o vejiga y metástasis a distancia. Los estudios de imagen se usan para definir con exactitud la extensión de la enfermedad. La TAC puede detectar ganglios linfáticos patológicos, mientras que la RM puede determinar tamaño tumoral, profundidad de invasión al estroma, extensión vaginal y extensión al cuerpo uterino con gran exactitud⁷. La FIGO restringe la incorporación de la información obtenida de los estudios de imagen modernos, el uso de estudios de imagen para determinar el tamaño del tumor y la extensión local no son indispensables. Sin embargo, la FIGO avala el uso de TAC, PET, RM y permite el uso de los hallazgos para guiar el tratamiento, aunque aún no ha incorporado la evidencia de metástasis linfáticas obtenidas en estadificación quirúrgica o estudios de imagen avanzada^{1,2,7}.

Errores en la estadificación clínica son consistentemente reportados, lo cual se traduce en una subestadificación del cáncer etapas I-III B que va del 20 al 40%; y en sobreestadificación de etapa IIIB de 64%¹⁰.

Los errores en la estadificación clínica se deben predominantemente a la dificultad para evaluar invasión parametrial, pared pélvica, vejiga, recto, diseminación metastásica, tumores endofíticos, y el tamaño del tumor primario. Aparte de lo impreciso de la estadificación clínica, no incluye la evaluación de metástasis a ganglios linfáticos, que es un importante factor pronóstico y determinante para la planeación del tratamiento^{10,11}.

Para revisar el sistema de estadificación de la FIGO en carcinoma de cérvix, las dos principales cuestiones (estadificación quirúrgica y afección ganglionar) deberían ser consideradas, ya que la estadificación clínica es menos exacta a pesar de los significativos avances en las técnicas de imagen. También la afección ganglionar es reconocida como un factor de mal pronóstico independiente de la extensión de la enfermedad. El comité de la FIGO decidió que la estadificación clínica debe continuar, pero el estado ganglionar durante la estadificación no se realiza ya que no se emplea en todas partes, especialmente en países de bajos recursos. Entre los argumentos más comunes contra el uso TAC o RM como herramientas de estadificación están su alto costo y el ser poco accesibles en muchos países en vías de desarrollo, donde el CaCu es más frecuente (tabla 1)^{9,11}.

Todas las lesiones macroscópicamente visibles —aún con invasión superficial— están asignadas a los carcinomas en estadio IB. La invasión está limitada a una invasión estromal con profundidad máxima de 5 mm y una extensión horizontal que no es >7 mm. La profundidad de la invasión debe ser >5 mm tomada desde la base del epitelio del tejido original —superficial o glandular. La profundidad de la invasión siempre debe medirse en milímetros, aunque sea mínima. El compromiso de espacios vasculares/linfáticos no debe

cambiar la asignación del estadio. En un examen rectal, no hay espacio sin cáncer entre el tumor y la pared pélvica. Se incluyen todos los casos de hidronefrosis o disfunción renal, al menos que se sepa que son el resultado de otra causa.

Un sistema de estadificación debe contar con tres características básicas para consolidar su validez; debe ser confiable, práctico y reproducible. En otras palabras, debe ser flexible y adaptable a los cambios científicos, así como válido, para garantizar que los casos sean asignados a la misma categoría con confiabilidad y se pueda usar en diferentes entornos clínicos; es decir, que sea práctico. Las futuras labores para revisar el sistema de estadificación se deberían orientar a clasificar el estado de la enfermedad basándose definitivamente en evidencia científica actualizada.

Limitantes de la estadificación clínica

Existen diferencias en más del 25% en etapa temprana y en más del 65% en etapa avanzada.

- A. Existe discrepancia interobservador en determinar invasión parametrial y extensión a pared pélvica.
- B. La evaluación clínica proporciona poca información acerca de afección de espacios, un factor que se contempla para factibilidad de una histerectomía radical.
- C. Existe dificultad en la estimación del tamaño real del tumor, especialmente en tumores endocervicales.
- D. No determina la extensión a cuerpo o cavidad uterina, los tumores que afectan cuerpo uterino tienen doble riesgo de metástasis a distancia; la extensión endometrial disminuye la sobrevida a 5 años en estadio EC IB-IIa en 10-20%.
- E. No se evalúa estatus ganglionar variable asociado a supervivencia GL (-) 85-90% vs menos 74% GL (+).

Evaluación inicial del cáncer cervicouterino

El manejo adecuado de la enfermedad durante diagnóstico, estadificación, monitorización de respuesta y tratamiento hasta vigilancia, es crítico para mejorar el pronóstico. Diversas modalidades de imagen como TAC/RM/PET-CT son usadas para el estudio del cáncer de cérvix, para cumplir con un papel significativo en la evaluación del volumen tumoral, detección de afección parametrial, afección pared pélvica, afección a órganos adyacentes, afección linfática y metástasis a distancia¹².

La estrategia terapéutica se integra de acuerdo con datos del examen físico con estudios diagnósticos que típicamente suele incluir TAC y/o RM, los cuales proporcionan información anatómica para evaluación más exacta de:

- a. tamaño del tumor del primario
- b. profundidad de invasión al estroma
- c. estadio de la enfermedad
- d. estado ganglionar, (no es suficientemente exactos)
- e. metástasis a distancia.

Los estudios de imagen se utilizan para definir con mejor exactitud la extensión de la enfermedad; la TAC puede detectar ganglios linfáticos patológicos, mientras que la RM puede determinar el tamaño tumoral, profundidad de invasión al estroma, extensión vaginal, y extensión al cuerpo uterino con gran exactitud^{7,13}.

Tabla 1 Clasificación de la FIGO

FIGO	Características	TNM
	No se puede evaluar tumor primario	TX
	Sin evidencia de tumor primario	T0
	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pre invasor)	Tis
I	Carcinoma limitado al cérvix (no se cuenta la extensión al cuerpo)	T1
IA	Carcinoma infiltrante diagnosticado al microscopio	T1a
IA1	Infiltración del estroma <3 mm de profundidad, extensión superficie >7 mm	T1a1
IA2	Infiltración >3 mm, pero <5 mm en profundidad, con extensión de superficie <7 mm	T1a2
IB	Lesión visible clínicamente, limitada al cérvix	T1b
IB1	Lesión visible clínicamente <4 cm en su diámetro máximo	T1b1
IB2	Lesión visible clínicamente >4 cm en su diámetro máximo	T1b2
II	Carcinoma invade más del útero, no afecta pared pélvica o tercio inferior de vagina	T2
IIA	Sin invasión parametrial	T2a
IIA1	Lesión clínicamente visible <4 cm	T2a1
IIA2	Lesión clínicamente visible >4 cm	T2a2
IIB	Clara invasión a parametrios	T2b
III	Tumor que se extiende a tercio inferior de vagina/ pared pélvica/hidronefrosis/exclusión renal	T3
IIIA	Tumor que invade tercio inferior de vagina / no extensión a pared pélvica	T3a
IIIB	Extensión a pared pélvica/ hidronefrosis / exclusión renal	T3b
IV	El carcinoma se extiende más allá de pelvis verdadera y toma mucosa de recto o vejiga	T4
IVA	Diseminación a órganos subyacentes	
IVB	Diseminación a distancia	
	No se confirma en ganglios regionales	NX
	Sin metástasis en ganglios regionales	N0
IIIB	Metástasis en ganglios regionales	N1
	Sin metástasis a distancia	M0
IVB	Metástasis a distancia	M1

Adaptada de Pecorelli S, et al.³

La FIGO restringe la incorporación de información obtenida de estudios de imagen modernos. El uso de estudios de imagen para determinar el tamaño del tumor y la extensión local no son indispensables. Sin embargo, la FIGO avala el uso de TAC, PET-CT, RM, y permite el uso de los hallazgos para guiar el tratamiento, pero todavía no ha incorporado la evidencia de metástasis linfáticas obtenidas en estadificación quirúrgica o estudios de imagen avanzada^{1,2,7}.

En cuanto a la interrogante de si la imagen es mejor que la palpación, se han utilizado TAC y RM preoperatorias para evaluar el tamaño tumoral y extensión en etapas tempranas. El valor diagnóstico y el impacto en la decisión clínica se han cuestionado después de analizar los resultados y observar que, en etapas clínicas tempranas, las imágenes no son mejores que la palpación. La exactitud diagnóstica, sensibilidad, y especificidad son de 75, 66, y 81%, para la estadificación clínica, de 59, 43, y 71%, para TAC, y de 58, 52 y 63% para RM, respectivamente. Después de estratificar los resultados con TAC y RM, éstos no son mejores que la palpación (exactitud: TAC 61 y 54%, RM 61 y 56%, respectivamente),

además de tener baja sensibilidad para detectar las metástasis linfáticas (36 y 35%, respectivamente)¹⁴.

Tomografía axial computada

La TAC es el método de imagen más utilizado para valorar pacientes con CaCu. En cuanto al estatus ganglionar y la detección de metástasis, a pesar de su buena resolución y excelente descripción de la anatomía, tiene limitación para detectar los pequeños volúmenes de metástasis en ganglios de tamaño normal, así como para determinar hiperplasia vs metástasis en ganglios aumentados de tamaño. La precisión para estadificar el tumor primario se ha reportado en TAC y RM como de 63-69% y 77-90%, respectivamente^{12,15}.

Resonancia magnética

El rol de la RM en la ginecología oncológica ha evolucionado. Ahora es un estudio usado ampliamente para la estadificación

primaria de CaCu. La evaluación óptima de factores pronósticos es superior a la estadificación clínica y TAC, pues ofrece mejor evaluación del tumor primario, invasión estromal, extensión local y regional, especialmente en afección parametrial^{16,17}; así como alta sensibilidad (88.5%) y especificidad de 99.2% para detectar invasión al estroma y extensión vaginal; sin embargo, ésta es bien evaluada clínicamente, por lo que la RM no es crucial en este aspecto.

La invasión parametrial es un factor importante en la evaluación, sobre todo en la preoperatoria, y se reporta exactitud diagnóstica de 90-94%, así como sensibilidad de 71%, especificidad de 94% y valor predictivo negativo (VPN) de 100%. Un alto VPN es generalmente aceptado como indicador de ausencia de afección parametrial^{9,11,12}.

La RM puede determinar la ausencia de afección rectal o vesical con gran seguridad (VPN 100%) y puede obviar el uso de procedimientos invasivos como cistoscopia y rectosigmoidoscopia, especialmente cuando no hay signos de extensión local¹². La detección de afección ganglionar no modifica la estadificación clínica de la FIGO, pero sí modifica radicalmente el pronóstico y el tratamiento, e indica un peor pronóstico dentro de cada etapa clínica con marcada disminución en la supervivencia, especialmente afección para-aórtica, se basa únicamente en tamaño lo más aceptado cuando el diámetro excede 10 mm.

La exactitud y sensibilidad para detección está en rangos de 76-100% y de 36-89%, respectivamente. La baja sensibilidad de la RM resulta de su incapacidad para detectar metástasis en ganglios linfáticos de tamaño normal. La exactitud global de la RM para estadificación de CaCu es de 89.3%^{18,19}. Se ha demostrado que la RM es mejor para visualizar el tumor primario, determinar la afección parametrial y la exactitud en la estadificación global. La TAC tiene mayor variabilidad interobservador cuando se compara con RM, por lo que hoy la RM permanece como la mejor modalidad de imagen para la estadificación inicial del tumor primario²⁰⁻²².

Tomografía por emisión de positrones (PET-CT)

Los estudios de imagen TAC/RM, ampliamente utilizados para estudio inicial de las pacientes, proporcionan información anatómica más exacta del tamaño tumoral y profundidad de invasión al estroma; sin embargo, no son suficientemente exactos para evaluación de afección ganglionar⁶. Recientemente, PET ha mostrado el potencial para delinear adecuadamente la extensión de la enfermedad, particularmente los ganglios linfáticos macroscópicamente no aumentados de tamaño y de sitios distantes, con alta sensibilidad y especificidad. En etapas tempranas PET-CT tiene sensibilidad de 53-73% y especificidad de 90-97%. En etapa avanzada, la sensibilidad es de 75% y 95% de especificidad para detectar afección para-aórtica. PET es una modalidad que proporciona una imagen tridimensional de cambios funcionales en el cuerpo, al rastrear el depósito de moléculas radioactivas en el cuerpo; el trazador radioactivo utilizado con mayor frecuencia es FDG, un análogo de la glucosa que se acumula en los tejidos con actividad metabólica elevada, como el tejido tumoral¹⁷.

Los *scans* híbridos PET-CT permiten adquisición de información del uso de PET y TAC simultáneamente; combinan

información funcional de PET con información estructural y anatómica más precisa de TAC. Se han utilizado al momento de la estadificación, pronóstico, monitorización de respuesta a tratamiento, detección de recurrencias y planificación de tratamiento²³. PET es una alternativa a la imagen morfológica de RM para detectar metástasis a ganglios linfáticos²⁴. En el contexto de la estadificación primaria juega un rol importante en evaluación del estatus ganglionar, particularmente en ganglios no aumentados de tamaño y en sitios distantes²⁵⁻²⁷. Las metástasis ganglionares en enfermedad avanzada son frecuentes, y el PET ha demostrado alta especificidad en este grupo de pacientes, con sensibilidad de 75-100%, especificidad de 87-100%. PET muestra en general mayor sensibilidad y especificidad para detectar metástasis ganglionares en comparación TAC/RM²⁸. PET mejora la estadificación inicial en enfermedad avanzada, muestra sitios no esperados de enfermedad fuera de la pelvis o retroperitoneo, como ganglios supraclaviculares, y por lo tanto, modifica el tratamiento de un número significativo de pacientes.

En contraste, su uso en enfermedad temprana es cuestionable; la mayoría de falsos negativos ocurren en EC I-IIa. El uso de PET/FDG o PET-CT es de valor en estadificación primaria de pacientes con metástasis en ganglios para-aórticos o supraclaviculares detectados por TAC/RM²⁹. El valor clínico del PET/FDG para estadificación primaria es promisorio en CaCu localmente avanzado no tratado²⁵.

Recomendaciones

- La estadificación de las pacientes con CaCu se debe realizar de acuerdo con la novena edición de la Estadificación de la FIGO, dado que es el instrumento de medición que ha demostrado ser válido para la tipificación de la enfermedad. **(Recomendación 1, Evidencia B)**
- En la evaluación del método primario, la RM permanece como la mejor modalidad de imagen para la caracterización inicial del tumor debido a la mejor sensibilidad y especificidad demostrada. **(Recomendación 1, Evidencia B)**
- PET es una alternativa a la imagen morfológica de RM para detectar metástasis a ganglios linfáticos, ya que es más sensible y específico. **(Recomendación 1, Evidencia B)**
- Para la evaluación de los nódulos linfáticos, se ha documentado que el PET es la mejor opción para su caracterización. **(Recomendación 1, Evidencia B)**

Referencias

1. Colombo N, Carinelli S, Marini C. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(7):27-32.
2. NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer, NCCN version 3. 2013.
3. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):107-108.
4. Seung Kim H, Sang Song Y. FIGO staging system revised: what should be considered critically for gynecologic cancer? *J Gynecol Oncol* 2009;20(3):135-136.

5. Petignant P, Loubeyre P. Should we modify the current FIGO staging system for early-stage cervical cancer? *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(7):1015-1017.
6. Son H, Kositwattanarerk A. PET/CT Evaluation of cervical cancer: Spectrum of Disease. *RadioGraphics* 2010;(30):1251-1268.
7. Nicolet V, Carignan L, Bourdon F. MR Imaging of cervical cancer: A practical staging approach. *RadioGraphics* 2000;20(6):1539-1549.
8. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
9. Amendola MA, Hricak H, Mitchell DG, et al. Utilization of diagnostic studies in the pretreatment evaluation of invasive biomarkers in stage 1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116(2):246-252.
10. Hricak H, Gatsonis C, Chi D, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: Results of intergroup study ACR imaging network 6651- GOG.
11. Pecorelli S, Odicino F. Cervical cancer staging. *Cancer J* 2003;9(5):390-394.
12. Bipath S, Glas A, Van der Velden J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecologic Oncol.* 2003;91:59-66.
13. Mitchell D, Snyder B. Early invasive Cervical Cancer: Tumor Delineation by MRI, CT, and clinical Examination, verified by Pathologic Results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup study. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5687-5694.
14. Hancke K, Heilmann V, Straka P. Pretreatment staging of cervical cancer: is imaging better than palpation? Rol of CT and MRI in preoperative staging: single institution results for 255 patients. *Ann Surg Oncol* 2008;(10):2856-2861.
15. Grigsby P. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging* 2008;8:146-155.
16. Magne N, Chargari C. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG/PET. *Cancer treatment Reviews* 2008;34:671-681.
17. CADTH. PET in oncology: A systematic review of clinical effectiveness and indications for use. *CADT Technology Overviews* 2010;1(4):e0128.
18. See Hyung K, Jung L J. Correlation between tumor size and surveillance of lymph node metastasis for IB and IIA cervical cancer by MRI. *European J of Radiol* 2012;81:1945-1950.
19. Nicolet V, Carignan L. MRI of cervical carcinoma: A practical staging approach. *Radiographics* 2000;20(6):1539-1549.
20. Mitchell D, Snyder B. Early invasive Cervical Cancer: Tumor Delineation by MRI, CT, and clinical Examination, verified by Pathologic Results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup study. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5687-5694.
21. Álvarez E, Jiménez M. Role of New Functional MRI Techniques in the diagnosis, Staging, and follow up of Gynecological cancer: Comparison with PET/CT. *Radiology Research and practice.* 2012 article ID 219546;1-11.
22. Liyanage S, Roberts C, Rockall A. MRI and PET scans for primary staging and detection of cervical cancer recurrence. *Women's Health* 2010;6(2):251-269.
23. Patel C, Nazir S. FDG PET/CT of cervical carcinoma. *AJR* 2011;196(5):1225-1233.
24. Reinhart M, Ehrhart-Braun C. Metastatic Lymph Nodes in Patients with cervical cancer: detection with MRI and FDG PET. *Radiology* 2001;(218):776-782.
25. Lai C, Yen T. When and how often should PET scans performed in the management of cervical cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2010;10(7):983-986.
26. Herrera F, Prior John. The Role of PET/CT in cervical cancer. *Frontiers in Oncology* 2013(3):1-10.
27. Kidd E, Siegel B. Lymph Node Staging by PET in cervical cancer: Relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2108-2113.
28. Jae Choi H, Ju Woong. Diagnostic performance of CT, MRI, PET, PET/CT, for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Science* 2010;101(6):1471-1479.
29. Selman T, Mann C. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;178(7):855-861.



Tratamiento de cáncer cervicouterino en estadios clínicos tempranos

A. Torres-Lobatón^{a*}, S. A. Ávila-Romero^b, H. Rico-Olvera^c, A. Caballero-Moreno^d, F. García-Rodríguez^e, R. García-Matus^f, H. Durán-Dangond^g, G. Gómez-Gutiérrez^h, X. Jiménezⁱ y Z. A. Harp-Hasan^e

^a Servicio de Oncología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México, D.F

^b Instituto Nacional de Cancerología; México, D.F

^c Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"; México, D.F

^d Servicio de Tumores Ginecológicos, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F

^e Hospital Juárez de México, México, D.F

^f Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oax

^g Hospital Papagayo, Acapulco, Gro

^h Clínica de Colposcopia, Servicio de Oncología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México, D.F

ⁱ Hospital General de México, México, D.F

PALABRAS CLAVE

Cáncer cervical temprano;
Tratamiento.

Resumen El cáncer de cérvix ocupa el segundo lugar, a nivel mundial, entre los cánceres de la mujer y continúa siendo un importante problema de salud en países en vías de desarrollo como México. La selección de la terapéutica para lesiones preinvasoras e invasoras tempranas depende de la variedad histológica, tamaño del tumor, profundidad de invasión al estroma, invasión al espacio linfovascular y de la presencia o no de metástasis ganglionares. Para el carcinoma *in situ* en pacientes con paridad no satisfecha, la opción es resección con asa electroquirúrgica de la totalidad de la lesión en carcinomas escamosos y conización con bisturí frío o asa diatérmica para adenocarcinomas. Esta última opción puede indicarse en pacientes con estadios Ia1, siempre y cuando no presenten lesiones confluentes y/o afección del espacio linfovascular y no haya lesión en los márgenes de la pieza quirúrgica. En pacientes con paridad satisfecha, posmenopáusicas o pacientes con patología uterina agregada, se realiza histerectomía extrafascial con rodete vaginal de 1 cm. En pacientes candidatas a histerectomía con alto riesgo quirúrgico y cérvix no conizable, se recomienda tratamiento de braquiterapia. Si existe el deseo de preservación de la fertilidad en estadio Ia2, se puede indicar conización cervical más linfadenectomía pélvica o traquelectomía radical, con disección linfática pélvica,

por cirugía abierta o por laparoscopia. Este último procedimiento puede aplicarse en lesiones invasoras de ≤ 2 cm. Sin deseo de preservar la fertilidad, la indicación quirúrgica será histerectomía radical modificada en lesiones de ≤ 2 cm e histerectomía radical clase 3 para el resto de las neoplasias Ib1. Las pacientes en estadio Ia2 y Ib1 con contraindicación quirúrgica o que no acepten la cirugía, pueden considerarse para tratamiento con ciclo pélvico de radioterapia.

KEYWORDS

Early cervical cancer;
Treatment.

Treatment for early-stages cervical cancer

Abstract Cervix cancer is the second most frequent disease worldwide among cancers which affect women. It is still an important health issue in developing countries like Mexico. Choosing the therapeutic approach for preinvasive and early invasive lesions depends on the histological variety, size tumor, depth of invasion to the stroma, invasion to lympho-vascular space, and presence of node metastases. In the case of carcinoma in situ in patients with not-satisfied parity, the alternative is resection of the whole lesion in squamous cell carcinomas with electro-surgical wire loop and cold-knife conization or loop diathermy for adenocarcinomas. This last option may be indicated for patients with Ia1 stage, as long as they do not have confluent lesions and/or lymphovascular space damage, or lesions at the edges of the surgical piece. In patients with satisfied parity, postmenopausal or patients with another uterine pathology, extra-fascial hysterectomy is performed with 1 cm vaginal pessary. In patients, candidate for high-risk hysterectomy and whose cervix cannot be subjected to conization, brachithery is recommended. If the patient wants to preserve fertility in Ia2 stage, a cervical conization may be indicated plus pelvic lymphadenectomy or a radical trachelectomy with pelvic lymph node dissection in open or laparoscopic surgery. This last procedure may be indicated in ≤ 2 cm invasive lesions. When there is no interest in preserving fertility, modified radical hysterectomy is recommended in ≤ 2 cm lesions, and class III radical hysterectomy for the rest of the Ib1 neoplasms. Patients in Ia2 and Ib1 stages, with surgical contraindication or who are not candidate for surgery may be considered for treatment with a cycle of pelvic radiotherapy.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

En países desarrollados, los programas de detección oportuna han disminuido dramáticamente la incidencia global del cáncer cervicouterino (CaCu) y aumentado la proporción de estadios tempranos^{1,2}. En contraste, en países como México, las cifras de lesiones preinvasoras no exceden 40%³ y las etapas invasoras tempranas entre la población carente de seguridad social, apenas alcanzan 39%⁴.

Es de gran importancia si consideramos que el CaCu se presenta en mujeres más jóvenes que el resto de las que padecen una patología oncológica ginecológica, y en quienes deberá mantenerse —en la medida de lo posible— tanto el funcionamiento hormonal como la posibilidad de conservar la capacidad reproductora.

Criterios generales en la selección de la terapéutica

Los criterios para seleccionar el tratamiento aplican en función de los factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad. Se considera factor de riesgo *intermedio* para

recurrencias tumorales tener uno o más de los siguientes reportes de patología:

- invasión profunda del estroma cervical;
- tumor mayor a 4 cm y
- presencia de invasión linfocelular⁵⁻⁷.

Se consideran factores de *alto riesgo*:

- las recurrencias tumorales;
- metástasis ganglionares;
- invasión parametrial y
- tumores en bordes vaginales de sección⁵⁻⁷.

La ausencia de estos hallazgos coloca a la paciente como enferma de *bajo riesgo* para recurrencias tumorales.

La evaluación de los siguientes parámetros influye la selección de la terapéutica inicial:

- a. *Varietades histológicas*. Aunque algunos autores consideran que el adenocarcinoma tiene, en general, un pronóstico menos favorable que el escamoso^{2,5}, no existen diferencias significativas en su evolución cuando se trata de las etapas tempranas del padecimiento. Lo anterior no aplica para los carcinomas neuroendocrinos, cuya evolución es menos favorable aun en estas etapas clínicas^{2,6}.

(El tema relacionado con esta variedad histológica será tratado en otro capítulo)

- b. **Tamaño del tumor, profundidad de invasión al estroma e invasión al espacio linfovascular.** Estos aspectos se consideran factores pronósticos independientes.² Los tumores de 2 cm o menos son de bajo riesgo para el desarrollo de metástasis ganglionares^{7,8} al igual que una invasión estromal <10 mm. Los tumores con invasión 2/3 del estroma o que infiltran el cuerpo uterino tienen un alto riesgo de invasión paracervical y de metástasis ganglionares^{6,7}. La invasión del espacio linfovascular —definida por el número total de focos con invasión de dicho espacio— ha mostrado ser un factor pronóstico independiente, que se vincula al riesgo de desarrollar metástasis ganglionares y de recurrencias tumorales².
- c. **Metástasis ganglionares e invasión parametrial.** Es reconocido ampliamente que el compromiso ganglionar se relaciona directamente con el desarrollo de recurrencias tumorales y diseminación a distancia^{2,7}. La extensión parametrial se considera también un factor de riesgo importante para las recurrencias regionales con afectación en la supervivencia de estas pacientes^{2,6}.
- d. **Márgenes vaginales.** Los márgenes vaginales comprometidos en los especímenes quirúrgicos, producto de los procedimientos quirúrgicos, son un factor pronóstico adverso para pacientes tratadas con cirugía, independientemente de que reciban o no adyuvancia en el posoperatorio^{2,6}.

Tratamiento del carcinoma *in situ* (Estadio 0)

El tratamiento de elección para el adenocarcinoma *in situ* es la histerectomía extrafascial; sin embargo, la mayoría de las pacientes es joven cuando es diagnosticada y desea conservar la fertilidad. Se ha demostrado que con el tratamiento conservador con procedimientos de resección con cono cervical, las tasas de recurrencia o persistencia son bajas con 8% y 21%, respectivamente.⁹⁻¹³

Las opciones de tratamiento para el carcinoma de células escamosas *in situ* son las mismas que se utilizan para otros precánceres (NIC); entre ellas la criocirugía, cirugía con láser, procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP/LEETZ) y cono cervical con bisturí frío. El factor más importante para disminuir la recurrencia/persistencia en estas pacientes son los márgenes negativos¹¹.

En un estudio retrospectivo, Azodi et al.¹², identificaron a 40 pacientes con adenocarcinoma *in situ*, a quienes se les realizó cono cervical. Se identificaron márgenes endocervicales positivos para anomalías escamosas y/o glandulares en 24% de las pacientes sometidas a cono con bisturí frío, 75% de LEEP y 57% de cirugía con láser. Los márgenes ectocervicales fueron positivos en 8% de cono con bisturí frío, 13% de LEEP y 57% de cirugía con láser. El tratamiento definitivo fue en 27 pacientes la histerectomía (a 5 pacientes se les realizó por segunda ocasión el cono cervical). En 44% de las pacientes se observó enfermedad residual, de las cuales 31% tenía márgenes negativos y 56% positivos.

Krivac et al.¹³, en una revisión sistemática, en pacientes con adenocarcinoma de cérvix, que la tasa de enfermedad residual después de cono cervical con márgenes negativos es de 0 a 40% y que ésta incrementa hasta 80% cuando los márgenes son positivos. No obstante, los estudios analizados fueron muy heterogéneos en cuanto al número de pacientes y tiempo de seguimiento. Otra revisión sistemática que incluyó 16 estudios (n= 296) demostró que la tasa de falla al procedimiento de resección fue de 8%.

En un estudio retrospectivo multicéntrico, Soutter et al.¹⁴, analizaron a 84 pacientes con adenocarcinoma *in situ* tratadas con asa diatérmica, bisturí frío, láser o escisión de la zona de transformación. Treinta y un (36.9%) pacientes requirieron histerectomía o cono cervical. La tasa acumulada de recurrencia después del tratamiento fue de 4.3% al año, de 15% a los cuatro años y 16.7% de las pacientes requirieron de tratamiento posterior por anomalías citológicas.

En 2004, Bryson¹⁵ reportó 60 pacientes a quienes se les realizó LEEP, de las cuales a 31 pacientes se les diagnosticó adenocarcinoma y displasia glandular endocervical, a 22 sólo adenocarcinoma y a 9 displasia. Se realizaron 5 histerectomías y 2 conos cervicales en pacientes con márgenes positivos. La mediana de seguimiento fue de 42 meses (rango de 6-107 meses), 22 de los pacientes seguían libres de enfermedad al terminar el periodo de seguimiento.

Tratamiento del cáncer invasor temprano

El tratamiento del cáncer cervical invasor temprano incluye un adecuado abordaje de la lesión primaria y de los focos potenciales de enfermedad metastásica. En la terapéutica primaria se utiliza tanto cirugía como radioterapia (RT).

Estadio IA1

Incluye lesiones diagnosticadas por conización cervical, donde la extensión en profundidad de la neoplasia es ≤ 3 mm con una extensión superficial de hasta 7 mm. El tratamiento de CaCu en esta etapa es fundamentalmente quirúrgico (conservador y radical), dependiendo del deseo de fertilidad de la paciente y de la infiltración linfática y vascular (ILV)².

Wright et al.¹⁶, analizaron a 1,409 mujeres <40 años con CaCu estadio IA1 en un estudio retrospectivo para comparar la histerectomía con el cono cervical. La cohorte incluyó a 841 (60%) sujetos con histerectomía y 568 (40%) con cono cervical. No existieron diferencias en la supervivencia global de las pacientes (p=0.54). A los cinco años de seguimiento, 98% (95% CI 96-99%) de las pacientes con histerectomía y 99% (95% CI 97-99%) de las pacientes con cono cervical seguían vivas.

Bernardini et al.¹⁷, realizaron un estudio observacional en mujeres a quienes se les había realizado previamente traquelectomía radical (TR) con linfadenectomía pélvica. Reportaron que de las 80 pacientes sometidas a tratamiento, 39 intentaron concebir en una mediana de 11 meses posterior al procedimiento (1-85 meses), hubo 22 embarazos en 18 pacientes. De las 39 pacientes, 4 presentaban problemas de fertilidad previos a la TR y 12 después del procedimiento (6 lograron embarazarse), de las 18 pacientes, 6 requirieron

técnicas asistidas de reproducción. 12 de los embarazos llegaron a término, 6 fueron pretérmino por ruptura de membranas y 4 fueron abortos.

En 2010, Abu-Rustum¹⁸ describió las características de 98 pacientes con cáncer cervicouterino con estadios IA1-IB1 que fueron sometidas a traquelectomía radical abdominal (TRA). El tipo histológico más común fue el adenocarcinoma en 54 pacientes (55%), seguido del carcinoma escamoso en 42 pacientes (43%). Treinta y ocho (39%) pacientes tenían invasión linfovascular. La distribución por estadios clínicos fue de 10 (10%) en estadio IA1, 9 (9%) en estadio IA2 y 79 (81%) en estadio IB1. Sólo 16 pacientes tenían ganglios pélvicos positivos. Después de la TRA en 44 pacientes (45%), no se encontró enfermedad residual, en 5 pacientes se demostró displasia y en 3 adenocarcinoma *in situ*. De la muestra total, 27 pacientes requirieron histerectomía o RT a pelvis.

Boss¹⁹ realizó una revisión que incluyó 16 estudios y 355 pacientes sometidas a traquelectomía radical, reportó que 43% de las pacientes intentó concebir durante el periodo de seguimiento y 70% de ellas lo logró al menos una ocasión. Se reportaron 161 embarazos, de los cuales 78 (49%) llegaron a término, 13 (8%) resultaron en abortos y 33 (20%) fueron patos pretérmino.

Por otro lado, Shepherd²⁰ analizó una cohorte de 123 mujeres sometidas a traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica, en el estudio, se observaron 3 (2.7%) pacientes con recurrencia de la enfermedad, la tasa acumulada de embarazos a los 5 años fue de 52.8% y la frecuencia de complicaciones fue baja (4.9%) durante el transoperatorio y aceptable (19.5%) en el postoperatorio.

Para esta etapa clínica se ha reportado una afectación ganglionar que varía del 0.1% con invasión al estroma inferior, a 1 mm y del 0.5% cuando ésta es de 1 a 3 mm, por lo que a estas pacientes se les puede brindar, con paridad no satisfecha, como cervical, siempre y cuando no presenten lesiones confluentes y/o afectación del espacio linfovascular y no haya lesión en los márgenes de la pieza quirúrgica; o bien, realizar histerectomía extrafascial con margen vaginal de 1 cm, cuando la paciente tiene paridad satisfecha^{2,6,16-20}.

En presencia de invasión linfovascular está indicado realizar histerectomía radical modificada, con disección ganglionar pélvica, en pacientes con paridad satisfecha, o bien, como cervical con márgenes libres de tumor más linfadenectomía pélvica, o una traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica para aquellas que desean conservar la función reproductora^{6,16-20}.

No serán candidatas a cirugías conservadoras, pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos de células pequeñas y pacientes con persistencia de infección de HPV o PAP anormales. Las pacientes con contraindicación quirúrgica pueden ser consideradas para tratamiento con braquiterapia⁶.

Estadio IA2

Incluye lesiones diagnosticadas por cono cervical, donde la extensión en profundidad de la neoplasia está entre los 3 a 5 milímetros, con una extensión superficial hasta de 7 mm. En esta etapa clínica, la presencia de metástasis ganglionares puede llegar hasta 7%, y las recurrencias a cánceres invasores a 3.6%². Las opciones de manejo varían en función del deseo de conservar o no la función reproductora.

Helpman²¹ analizó una base de datos canadiense que incluyó a mujeres con CaCu sometidas a traquelectomía vaginal radical (TVR) o histerectomía radical (HR), con diagnóstico histológico de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas. Se analizaron 74 pacientes con adenocarcinoma y 66 pacientes con carcinoma de células escamosas que fueron sometidas a TVR, y 187 casos con adenocarcinoma sometidas a HR. Las pacientes del grupo de TVR fueron significativamente menores en edad (31 vs. 40, $p < 0.001$); por lo contrario, la frecuencia de lesiones de alto grado y la profundidad de invasión del tumor fueron mayores en el grupo de HR (36% vs. 22%, $p = 0.04$ y 5 mm vs. 3 mm, $p < 0.001$). No se encontraron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre el tipo de tratamiento ni el tipo histológico.

Koliopoulos²² realizó una revisión de la literatura en pacientes con CaCu estadio IA2, donde reportó que la tasa de recurrencia después de una traquelectomía es tan baja (0-8%) como en las pacientes que son sometidas a histerectomía. Cerca de 210 mujeres lograron embarazarse; sin embargo, sólo se reportaron 35 niños nacidos vivos. Las tasas de pérdidas del producto en el segundo semestre y de partos prematuros, debidos a la debilidad del cuello uterino, son altas.

Si existe el deseo de preservación de la fertilidad, se puede realizar una conización cervical más linfadenectomía pélvica, o una traquelectomía radical, con disección linfática pélvica, por cirugía abierta o por laparoscopia. Con paridad satisfecha deberá realizarse histerectomía radical modificada con disección ganglionar pélvica por laparotomía o cirugía laparoscópica, de acuerdo con los recursos de la institución^{2,6,21}.

Las pacientes con contraindicación quirúrgica y las que no aceptan cirugía, pero no desean conservar la fertilidad pueden considerarse para tratamiento con ciclo pélvico de RT con dosis total al punto A de 70-80 Gy considerando una tasa de dosis baja fraccionada en 40-70 cGy/h⁶.

Las pacientes con reportes de metástasis ganglionares en especímenes quirúrgicos deben ser consideradas para recibir adyuvancia con RT y quimioterapia (QT)²¹.

Estadio Ib1

Corresponde a las lesiones invasoras limitadas al cérvix con dimensiones hasta 4 cm.

Estadio IIa1

Corresponde a las lesiones invasoras que alcanzan hasta 4 cm en la vagina.

La frecuencia de metástasis ganglionares para estos estadios clínicos varía en función del tamaño del tumor. Lesiones hasta de 2 cm metastatizan hasta en 10%, y lesiones mayores hasta en 20%^{2,8}.

El tratamiento quirúrgico en estadios IB2 y IIA es comparable en supervivencia global y libre de la enfermedad con la RT definitiva, aunque se prefiere la cirugía en mujeres jóvenes que desean conservar la función ovárica. Las opciones terapéuticas incluyen histerectomía radical con linfadenectomía pélvica. La cirugía para conservar la fertilidad está indicada únicamente para casos con lesiones de <2 cm o

menores, en que es posible realizar una traquelectomía radical con disección ganglionar pélvica. Cuando no se desea conservar la fertilidad podrá elegirse cirugía radical o RT a pelvis^{6,7,17,19,23-27}.

Landoni, et al.²⁴, realizaron un estudio prospectivo donde se aleatorizaron 343 mujeres con CaCu en estadios IB y IIA para recibir histerectomía radical (HR) (n=172) vs. RT radical (n=171). Recibieron RT adyuvante posterior a la cirugía aquellas con estadio quirúrgico pT2b o mayor, menos de 3 mm de estroma cervical seguro o ganglios positivos, 62/114 mujeres con diámetro cervical de 4 cm o menores, y 45/55 con diámetro mayor a 4 cm recibieron RT adyuvante. La mediana de seguimiento fue de 78 meses (57/120). No se mostraron diferencias en la supervivencia global y libre de progresión (83% y 74%), respectivamente para ambos grupos. Las tasas de recurrencia fueron similares (26% vs. 25%). En el análisis multivariado los factores de mal pronóstico fueron el diámetro cervical, la linfangiografía positiva y el tipo histológico adenocarcinoma. Las pacientes sometidas a cirugía presentaron una tasa más elevada de complicaciones (28%-12%, p=0.0004).

Plante et al.²⁵, reportaron los resultados obstétricos de 72 pacientes con CaCu en estadios tempranos tratadas con traquelectomía vaginal radical (TVR). Cincuenta y tres (74%) pacientes fueron nuligrávidas. Se presentaron 50 embarazos en 31 mujeres, de las cuales el 66% sólo se embarazó una vez, 19% 2 veces y 16% 3 o más veces. La tasa de abortos espontáneos fue de 16% y 4% en el primer y segundo trimestre, respectivamente. La mayoría de los embarazos llegaron al tercer trimestre (72%), de estos, 2 (8%) fueron partos prematuros (<32 semanas), 5 (14%) nacieron entre las 32 y 36 semanas y 28 (78%) fueron partos a término.

En un estudio publicado en 2007 por Marchiole et al.²⁶, se comparó la morbilidad intraoperatoria y postoperatoria, así como el riesgo de recurrencia en mujeres a quienes se les realizó traquelectomía vaginal radical (TVR) vs. histerectomía vaginal radical (HVR), ambas asociadas con disección laparoscópica de ganglios pélvicos. Se incluyeron 118 pacientes con TVR y 139 pacientes con HVR en estadios clínicos I-IIA (con tamaño tumoral <2 cm diámetro). La tasa de complicaciones durante la cirugía fue similar entre los grupos (2.5% para TVR y 5.8% para HVR); asimismo, para las complicaciones postoperatorias (21.2% para TVR y 19.4% para HVR). La tasa de recurrencia no presentó diferencias: 7 casos (5.2%) para el grupo de TVR y 9 casos (8.5%) para el grupo de HVR).

Raju et al.²⁷ (2012), realizaron un estudio de cohorte en 66 pacientes con CaCu en estadios tempranos (IA2-IB1) candidatas a cirugía menor para conservar la capacidad reproductiva. A 15 pacientes se les realizó traquelectomía vaginal simple (TVS) y 51 traquelectomía vaginal radical (TVR), todos con linfadenectomía pélvica. En 53% de las pacientes con TVS y 29% con TVR no se encontró enfermedad residual después del procedimiento. Los márgenes quirúrgicos limpios se encontraron en 100% de las pacientes con TVS vs. el 94% con TVR. La mediana de seguimiento fue de 96 meses (rango 12-120 meses), 1 paciente presentó recurrencia de la enfermedad durante el periodo de seguimiento (1.5%), 14 mujeres lograron embarazarse con 17 productos vivos. Se observó una tasa de embarazos de 70.8%.

Yu-LiChen⁵ evaluó el resultado de diferentes modalidades de tratamiento en 258 pacientes con adenocarcinoma de

cérvix estadios IB1 - IIA. Las modalidades de tratamiento fueron cirugía radical (n=174), cirugía radical seguida de radioterapia (RT) adyuvante, RT sola o quimioradioterapia concomitante (QTRT) (n=46) y RT o QTRT como tratamiento primario (n=38). Los pacientes con un factor de riesgo mayor en el postoperatorio que se sometieron a cirugía más RT o QTRT tuvieron mayor probabilidad de recurrencia de la enfermedad (2,3 veces, p=0,041) y de muerte relacionada con la enfermedad (2,9-veces, p=0,014), en comparación con el grupo que sólo se sometió a cirugía. En los grupos de cirugía más RT adyuvante o QTRT con 1 factor de riesgo importante vs. sólo RT o QTRT la probabilidad de recurrencia (p=0,32) y muerte (p=0,58) fue similar. Por otro lado, los pacientes con más de un factor de alto riesgo tuvieron mayor probabilidad de recurrencia (2,9 veces, p=0,037) y muerte (3,4 veces, p=0,051), en comparación con el grupo de RT o QTRT como tratamiento primario.

En un estudio de casos y controles, realizado por Díaz et al.²⁸, se comparó a mujeres con CaCu en estadio IB1 y tamaño tumoral <2 cm sometidas a traquelectomía radical (TR) versus histerectomía radical (HR). Se incluyeron 40 pacientes con TR y 110 con HR. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuenta al número de ganglios retirados, tasa de ganglios positivos, histología, involucramiento linfvascular o invasión estromal profunda. La mediana de seguimiento fue de 44 meses. La tasa de supervivencia libre de progresión no fue diferente entre los grupos (96% para traquelectomía y 86% para histerectomía). En el análisis multivariado, la infiltración linfvascular y la invasión estromal profunda fueron factores independientes de predicción (p=0.033 y 0.005, respectivamente).

Keys²⁹ realizó un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con CaCu en estadio clínico IB con tumores voluminosos (>4 cm) para determinar la eficacia de la aplicación de cisplatino a dosis de 40 mg por metro cuadrado de superficie corporal una vez por semana durante un máximo de seis dosis, más radioterapia concomitante a dosis acumulada de radiación pélvica e intracavitaria externa de 75 Gy al punto A (parametrio cervical) y 55 Gy al punto B (pared de la pelvis). A todos los pacientes se les realizó histerectomía adyuvante a las 3-6 semanas posteriores. Ciento ochenta y tres pacientes recibieron Radioterapia (RT) + cisplatino y 186 pacientes recibieron solo RT. El RR de progresión de la enfermedad y muerte al agregar cisplatino semanal fue de 0.51 (IC 95%, 0.34 a 0.75) y 0.54 (IC 95%, 0.34 a 0.86), respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de progresión (p<0.001) y supervivencia global (p=0.008) a 4 años, fueron mayores para el grupo con cisplatino, el cual presentó frecuencias más elevadas de eventos adversos Grado 3 y 4 hematológicos (21% vs. 2%) y gastrointestinales (14% vs. 5%).

Morris et al.³⁰, realizaron un estudio para comparar el efecto de la RT a pelvis y ganglios paraaórticos (45 Gy) vs. RT a pelvis (45 Gy) más 2 ciclos de QT con fluorouracilo y cisplatino (días 1-5 y 22-26 de la radiación) en mujeres con CaCu confinado a pelvis en estadios IIB - IVA o IB y IIA con diámetro tumoral de al menos 5 cm o con involucramiento de ganglios pélvicos. Fueron incluidas 193 pacientes por grupo. La mediana de seguimiento fue de 43 meses. La tasa acumulada de supervivencia a 5 años fue de 73% en el grupo de RTQT y 58% en el grupo de RT (p=0.004) y la de supervivencia libre de enfermedad de 67% en el grupo de RTQT y 40% en el grupo de RT (p<0.001). La tasa de metástasis distales (p<0.001)

y recurrencia locorregional ($p < 0.001$) fue significativamente mayor en el grupo de RT. La tasa de eventos adversos serios fue similar entre los grupos.

Keys³¹ realizó un estudio clínico aleatorizado donde evaluó la histerectomía adyuvante posterior a RT en 256 pacientes con CaCu voluminoso (>4 cm) estadio IB. 124 pacientes recibieron RT intracavitaria y externa y 132 pacientes RT atenuada, seguida de histerectomía extrafascial 25% de las pacientes tenían tumores >7 cm. Los factores pronósticos más pronunciados fueron el tamaño tumoral, edad al diagnóstico y ECOG 2. La presencia de eventos adversos grado 3 y 4 fue similar (10% en ambos grupos), los más frecuentes fueron gastrointestinales y genitourinarios. La incidencia acumulada de recurrencia local a 5 años fue menor en el grupo de histerectomía (27% vs. 14%). No existieron diferencias del RR a la progresión (0.77, $p=0.07$) y muerte ($p=0.26$).

Huguet³², en un estudio de cohorte evaluó a 92 pacientes con CaCu voluminoso estadios IB2, IIA y IIB sin ganglios pélvicos ni paraaórticos que recibieron en el preoperatorio RT pélvica externa a 40.5 Gy por 4.5 semanas y QT a base de 5-fluorouracil y cisplatino concomitante durante las primeras cuatro semanas de radiación. Adicionalmente, 62 pacientes recibieron 20 Gy de braquiterapia uterovaginal. Todas las pacientes se sometieron a histerectomía radical clase II modificada con linfadenectomía pélvica bilateral. La mediana de seguimiento fue de 46 meses. En 43 pacientes se observó tumor residual. La braquiterapia uterovaginal adicional fue el único factor predictivo de respuesta patológica completa ($p=0.019$). La supervivencia libre de progresión a 2 y 5 años fue de 80.4% y 72.2%, respectivamente. Por otro lado, la presencia de tumor residual fue el único factor que disminuyó la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad ($p=0.020$).

En un estudio retrospectivo, Colombo³³ analizó a 102 pacientes con CaCu en estadios IIB-IIA y IB voluminoso, 46 sometidas a histerectomía radical laparoscópica total (HRLT) después de QTRT neoadyuvante y 56 (grupo control) a histerectomía radical abdominal (HRA). No existieron diferencias en las características del tumor, 7 (15%) del grupo de laparoscopia requirieron laparotomía. La pérdida sanguínea (media 200 vs. 400 mL, $p < 0.01$), los días de estancia intrahospitalaria (5 vs. 8 días, $p < 0.01$) y las tasas de morbilidad y complicaciones urinarias ($p=0.04$) fueron menores en el grupo de laparoscopia. La SG y la SLP fueron similares entre los grupos. Se observaron como factores de mejor pronóstico la respuesta patológica completa y enfermedad residual microscópica ($p < 0.01$).

Lesiones de <2 cm y profundidad del estroma de hasta 10 mm pueden ser tributarias de histerectomía radical modificada tipo II de Piver y Rutledge; o tipo B2 de Querleu y Morrow^{2,3,5,34}, con linfadenectomía pélvica por cirugía abierta o por cirugía laparoscópica. Lesiones >2 cm serán candidatas a histerectomía radical tipo III de Piver y Rutledge, o de tipo C de Querleu y Morrow^{2,3,34}, por cirugía abierta o laparoscópica. Las pacientes premenopáusicas requieren de conservación de la función ovárica con ascenso de uno o los dos ovarios. Cuando hay factores pronósticos adversos en los especímenes quirúrgicos, las pacientes serán tributarias de tratamiento adyuvante de RT, o de RT más QT.

Factores de riesgo intermedio para recurrencias tumorales. Estas pacientes serán candidatas a recibir ciclo pélvico de radioterapia^{5,34}.

Factores de alto riesgo para recurrencias tumorales. Estas pacientes son candidatas a tratamiento adyuvante con ciclo pélvico concomitante de RT+QT^{5,35}. Las pacientes en estadios Ib1 y Ila1, no candidatas a cirugía, recibirán ciclo pélvico de RT, como tratamiento de elección^{2,6}.

Conclusiones

Cuando la detección del cáncer cervicouterino se realiza en estadios tempranos es altamente curable, ya que las tasas de recurrencia van del 8-25%, lo cual permite incluso conservar la paridad en pacientes jóvenes con carcinoma en estadios 0 a IA2. Aunque es posible que se requieran técnicas de reproducción asistida o se produzcan abortos después de los tratamientos conservadores como la traquelectomía, la evidencia demuestra una tasa de embarazos de hasta 49%, y la frecuencia de embarazos a término es casi de 80%.

Desafortunadamente, en México 80% de las pacientes con CaCu es diagnosticada en estadios clínicos localmente avanzados, lo que limita su supervivencia y la respuesta al tratamiento.

Recomendaciones

Carcinoma *in situ* (Estadio 0)

- Sin paridad satisfecha. Se recomienda resección con asa electroquirúrgica de la totalidad de la lesión para carcinomas escamosos, y cono cervical con bisturí frío o asa diatérmica para adenocarcinomas. Sólo bajo protocolo, considerar la histerectomía en estas pacientes al completar paridad. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- Con paridad satisfecha sin deseo de histerectomía. El tratamiento es igual al anterior; en pacientes postmenopáusicas o pacientes con patología uterina agregada se realiza histerectomía extrafascial con rodete vaginal de 1 cm. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- Pacientes candidatas a histerectomía con alto riesgo quirúrgico y cérvix no conizable. Se recomienda tratamiento con braquiterapia. **(Recomendación 2, Evidencia B)**

Tratamiento del cáncer invasor temprano

Estadio IA1

- Sin paridad satisfecha. Se recomienda cono cervical, siempre y cuando no presenten lesiones confluentes y/o afección del espacio linfovascular y no haya lesión en los márgenes de la pieza quirúrgica. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- Con paridad satisfecha. Realizar histerectomía extrafascial con margen vaginal de 1 cm. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- En presencia de invasión linfovascular, está indicado realizar histerectomía radical modificada con disección ganglionar pélvica, en pacientes con paridad satisfecha, o bien, cono cervical con márgenes libres de tumor más linfadenectomía pélvica, o traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica para las pacientes que desean conservar la

función reproductora. **(Recomendación 2, Evidencia B)**

- Pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos de células pequeñas no son candidatas a cirugías conservadoras. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- En pacientes con contraindicación quirúrgica, se considera el tratamiento con braquiterapia. **(Recomendación 1, Evidencia A)**

Estadio IA2

- Sin paridad satisfecha. Se recomienda como cervical + linfadenectomía pélvica, o traquelectomía radical con disección linfática pélvica, por cirugía abierta o por laparoscopia, de acuerdo con las posibilidades de la institución. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- Con paridad satisfecha. Se recomienda histerectomía radical modificada con disección ganglionar pélvica por laparotomía o cirugía laparoscópica, de acuerdo con los recursos de la institución. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- En pacientes con contraindicación quirúrgica, pueden considerarse para tratamiento con ciclo pélvico de RT. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- Las pacientes con reportes de metástasis ganglionares en especímenes quirúrgicos deben ser consideradas para recibir adyuvancia con RT y quimioterapia (QT). **(Recomendación 1, Evidencia A)**

Estadio Ib1 y IIa1

- La cirugía para conservar la fertilidad está indicada únicamente casos con lesiones de <2 cm, en que es posible realizar traquelectomía radical con disección ganglionar pélvica. Cuando no se desea conservar la fertilidad podrá elegirse cirugía radical o RT a pelvis. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- Lesiones de <2 cm y profundidad del estroma de hasta 10 mm, se recomienda histerectomía radical modificada tipo II de Piver y Rutledge; o tipo B2 de Querleu y Morrow, con linfadenectomía pélvica por cirugía abierta o por cirugía laparoscópica. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- Lesiones >2 cm serán candidatas a histerectomía radical tipo III de Piver y Rutledge o de tipo C de Querleu y Morrow, por cirugía abierta o laparoscópica. Las pacientes premenopáusicas requieren de conservación de la función ovárica con ascenso de uno o los dos ovarios. Cuando hay factores pronósticos adversos en los especímenes quirúrgicos, las pacientes serán candidatas a tratamiento adyuvante de RT, o de RT más QT. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- En pacientes con factores de riesgo intermedio para recurrencias tumorales, se recomienda ciclo pélvico de radioterapia. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- Pacientes con factores de alto riesgo para recurrencias tumorales son candidatas para recibir tratamiento adyuvante con ciclo pélvico concomitante de RT+QT. Las pacientes no candidatas a cirugía,

recibirán ciclo pélvico de RT, como tratamiento de elección. **(Recomendación 1, Evidencia A)**

Referencias

1. Berger LJ, Ramirez TP. Surgical management of cervical carcinoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012;26:63-78.
2. Hacker FN, Friendlander LM. Cáncer cervical en: Berek SJ, Hacker FN, *Oncología Ginecológica*, 5ª. Ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia (USA). 2010;341-363.
3. Fernández CSB, León AG, Herrera TMC, et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. *Dir Gral Epidem. Secretaría de Salud, México DF. (SINAIS/SINAVE/DGE/Salud)*. 2011;46122.
4. Torres LA, Bustamante JR, Torres RA, et al. Cáncer cervicouterino. Perfil epidemiológico en 1217 pacientes. "SEGURO POPULAR" *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81:71-76.
5. Yu-LiChen, Chih MH, Chi ACH, et al. Impact of various treatment modalities on the outcome of stage Ib1-IIa cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 2011;112:135-139.
6. Cervical Cancer- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2013;MS-4-8.
7. Filippeschi M, Moncini I, Bianchi B, et al. What kind of surgery for cervical carcinoma? *G Chir* 2012;33:139-146.
8. Morales PMA, Torres LA, Oliva PJC, et al. Histerectomía radical modificada en pacientes con cáncer cervicouterino Ib1. *GAMO* 2009;8:135-141.
9. Wright CT, Massad SL, Dunton J Ch, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet and Gynecol* 2007;197(4):340-345.
10. Saslow D, Solomon S, Lawson WH, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Lower Genit Tract Dis* 2012;16:29.
11. Lubrano A, Medina N, Benito V, et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN2-CIN3 in a single institution. *Eur J of Obstet and Gynecol and Reprod Biol* 2012;161:71-74.
12. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1999;73:348-353.
13. Krivak TC, Rose GS, McBroom JW, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:567-575.
14. Soutter WP1, Haidopoulos D, Gornall RJ, et al. Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *BJOG* 2001;108:1184-1189.
15. Bryson P, Stulberg R, Shepherd L, et al. Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS? *Gynecol Oncol* 2004;93:465-468.
16. Wright JD, Nathavith Arana R, Lewin SN, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol* 2010;115(3):585-590.
17. Bernardini M, Barrett J, Seaward G, et al. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1378-1382.
18. Abu-Rustum NR, Sonoda Y. Fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: indications and applications. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1435-1438.
19. Boss EA, Van Golde RJT, Beerendonk CCM, et al. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? *Gynecol Oncol* 2005;99:152-156.
20. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, et al. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with

- early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 2006;113:719-724.
21. Helpman I, Grisaru D, Covens A. Early adenocarcinoma of the cervix: Is radical vaginal trachelectomy safe? *Gynecol Oncol* 2011;123:95-98.
 22. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, et al. Conservative surgical methods for FIGO stage IA1 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol* 2004;93:469-473.
 23. Small W Jr, Strauss JB, Jhingran A, et al. ACR Appropriateness criteria ® definitive therapy for early-stage cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 2012;35:399-405.
 24. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-540.
 25. Plante M, Renaud M-C, Hoskins IA, et al. vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;98:3-10.
 26. Marchiolo P, Benchaib M, Buenerd A, et al. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007;106:132-141.
 27. Raju SK, Papadopoulos AJ, Montalto SA, et al. Fertility-sparing surgery for early cervical cancer-approach to less radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:311-317.
 28. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111:255-260.
 29. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-1161.
 30. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.
 31. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003;89:343-353.
 32. Huguet F, Cojocariu OM, Levy P, et al. Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for bulky stage IB2, IIA, and IIB carcinoma of the uterine cervix with proximal parametrial invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1508-1515.
 33. Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and Bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol* 2009;114:404-440.
 34. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303.
 35. Yi-Ting H, Chun-Chl W, Chien-Sh T, et al. Clinical behaviors and outcomes for adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of cervix treated by radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or chemotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;84:420-427.



Tratamiento en cáncer cervicouterino localmente avanzado

J. Coronel-Martínez^{a*}, L. M. Rivera-Rubí^b, H. Azuara-Forcelledo^c y E. Floriano-Sánchez^d

^a *Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F*

^b *Hospital "Ángeles del Pedregal", México, D.F*

^c *Unidad Coronaria del Hospital de Alta Especialidad "Dr. Juan Graham Casasús", Villahermosa, Tab*

^d *Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F*

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
Cervicouterino;
Quimioradioterapia;
Toxicidad;
Supervivencia global;
Paciente geriátrico;
Patología crónico-degenerativa.

Resumen El cáncer cervicouterino localmente avanzado (etapas IB2 a IVA) es el más frecuente en México. Varios estudios han demostrado que la quimioterapia y radioterapia o quimio-radioterapia en cáncer cervicouterino localmente avanzado son efectivas para prolongar la supervivencia global y el intervalo libre de recurrencia. El beneficio en supervivencia global puede incrementar con la adición de quimioterapia sistémica, después del tratamiento de quimio-radioterapia concomitante. Igualmente, se evalúa la opción de emplear o no la braquiterapia debido a la falta de disponibilidad en los centros de atención médica. Especial atención merecen los casos de cáncer cervicouterino localmente avanzado en pacientes geriátricas y no geriátricas con o sin patologías crónico-degenerativas (diabetes mellitus, síndrome metabólico, obesidad, insuficiencia renal, nefropatía obstructiva). Considerando la toxicidad potencial de cisplatino y el agente estándar de quimioterapia (nefrotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad gastrointestinal y auditiva), se debe considerar el uso de agentes radiosensibilizadores alternativos: vinorelbina oral, gemcitabina, carboplatino.

KEYWORDS

Cervical cancer;
Chemoradiotherapy;
Toxicity; Overall survival;
Geriatric patient; Pathology;
Chronic degenerative disease.

Treatment for locally advanced cervical cancer

Abstract Locally advanced cervical cancer (stages IB2 to IVA) is the most frequent in Mexico. Several studies have demonstrated that chemotherapy and radiotherapy or chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer are effective to lengthen overall survival and the recurrence-free interval. Benefit in overall survival may increase with the addition of systemic chemotherapy, after concomitant chemoradiotherapy. Likewise, the option of using brachithery or not is evaluated because of the lack of its availability in health care institutions. Cervical

cancer in geriatric and non-geriatric patients with or without chronic degenerative diseases (diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, renal failure, obstructive nephropathy) must be regarded carefully. Taking into account cisplatinum potential toxicity and the standard chemotherapy agent (nephrotoxicity, neurotoxicity, gastrointestinal and auditive toxicity), the use of alternative radiosensibilizers (oral vinorelbine, gemcitabine, carboplatine) must be considered.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

En México, el cáncer cervicouterino (CaCu) localmente avanzado (etapas IB2 -IVA) representa hasta 80% de los casos. Durante muchas décadas, la radioterapia fue el tratamiento estándar para esta condición clínica¹; sin embargo, durante 1990 se extendió el uso de quimioterapia asociada a la radioterapia y, finalmente en 1999, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos emitió una observación con respecto al beneficio de la quimio-radioterapia concomitante (Qt-Rt), en comparación con la radioterapia sola, sustentado con varias publicaciones²⁻⁶. Todos estos trabajos, mostraron beneficio absoluto a favor del tratamiento combinado. Estos resultados motivaron la realización de más ensayos clínicos; no obstante, algunos fueron difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad de los grupos. La diversidad de resultados —incluso algunos contradictorios respecto al beneficio de la quimioterapia— justificó el diseño de varios meta-análisis, los cuales finalmente confirmaron el beneficio de la quimio-radioterapia en cáncer cervicouterino localmente avanzado⁷. Se evaluaron esquemas de platino vs. no platino, así como la periodicidad de aplicación (semanal vs. más de una semana) y la intensidad de dosis ($\leq 25 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ de cisplatino vs. más de $25 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$). Los objetivos de estos estudios fueron supervivencia global, intervalo libre de recurrencia y toxicidad. Se concluyó que cisplatino (a dosis mayor de $25 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$) es el mejor esquema radiosensibilizador, ya que reduce 20% el riesgo de muerte⁸⁻¹⁹.

En lo referente a radioterapia, se comparó la dosis $\geq 45 \text{ Gy}$ + braquiterapia, la misma dosis, pero sin braquiterapia y dosis menores a 45 Gy + braquiterapia; el tiempo de duración de la radioterapia (8 semanas o menos vs. más de 8 semanas) también fue evaluado. Los mejores resultados se obtuvieron con las dosis mayores a 45 Gy en un tiempo menor a 8 semanas; por lo tanto, la dosis establecida de radioterapia es 50.4 Gy en 28 sesiones, con técnica de “caja” 4 campos, técnica isocéntrica. La braquiterapia tiene dos modalidades: baja tasa (con cesio 137) a dosis de 35 Gy y alta tasa (con iridio 192), 04 aplicaciones de 6 Gy cada uno, dos veces por semana.

Al sumar el total de pacientes participantes en los ensayos clínicos realizados, se alcanza la cifra de 4818 pacientes, en las que el tratamiento, basado en quimioterapia / radioterapia simultáneo, muestra claro beneficio en supervivencia global, así como en intervalo libre de recurrencia, con toxicidad aceptable. Concretamente, se observa 6% de beneficio en supervivencia global y 8% en intervalo libre de recurrencia a 5 años²⁰.

¿Es útil la quimioterapia adyuvante después de quimioterapia-radioterapia definitiva?

Desde 1999 se han publicado trabajos que demuestran beneficio de hasta 19% en supervivencia global a 5 años, con la adición de quimioterapia después del tratamiento concomitante. Un estudio fase II, publicado en 2005, analizó un total de 83 pacientes, etapas IB2 - IIB y aleatorizadas para recibir radioterapia + cisplatino o radioterapia + cisplatino/gemcitabina. En este estudio, las pacientes no recibieron braquiterapia, sino que fueron sometidas a histerectomía^{2,21}. Asimismo, se evaluó la respuesta patológica: 55% para el grupo de cisplatino vs. 77.5% para las pacientes de gemcitabina/cisplatino ($p=0.0201$)²³. Un trabajo publicado en 2011, con la combinación de cisplatino/gemcitabina refuerza la evidencia del beneficio de administrar quimioterapia después del tratamiento concomitante^{21,22}, y aunque la frecuencia de toxicidades fue mayor en el grupo de combinación, es notable el beneficio en supervivencia a favor del grupo experimental.

¿Existen opciones a la braquiterapia?

Hay trabajos publicados que evalúan el uso de braquiterapia versus histerectomía después de quimio-radioterapia, cuyos resultados son similares en supervivencia global y periodo libre de recurrencia. En 2013, se publicó un ensayo clínico, en el que se comparó braquiterapia vs. histerectomía después de quimioterapia/radioterapia. En este estudio se incluyeron 211 pacientes en etapas IB2-IIB, las cuales fueron tratadas con cisplatino/gemcitabina concomitante con radioterapia externa, posteriormente fueron aleatorizadas para recibir braquiterapia o histerectomía. Si bien el estudio falló en demostrar que la histerectomía es superior a la braquiterapia, una correcta interpretación muestra que la histerectomía es una alternativa en lugares donde no se cuenta con equipos de braquiterapia²⁴.

¿Se debe individualizar el tratamiento en pacientes geriátricos y con co-morbilidades?

Dos problemas emergentes se presentan ahora en el escenario de la atención a la salud nacional: uno es el aumento de la población geriátrica y otro el aumento de la frecuencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Estos problemas imponen una variable más a la paciente con CaCu, ya que ahora surgen las pacientes geriátricas con CaCu, así como pacientes no geriátricas, pero que por sus co-morbilidades (paciente frágil) tienen limitaciones

para recibir el tratamiento estándar. Este ha sido el tema en algunos ensayos clínicos, que si bien no son muy grandes, si sientan las bases para ensayos más extensos. En 2004, se presentó una publicación en la que se incluyeron pacientes en etapas IIIB y IVA, con nefropatía obstructiva, lo que las colocaba en condición de fragilidad. Entonces, fueron tratadas con radioterapia y gemcitabina como radiosensibilizador, y aunque sólo se incluyeron 9 pacientes, es uno de los primeros trabajos que evidenció a otra droga como radiosensibilizador, especialmente en pacientes en las que el cisplatino se encuentra contraindicado²⁵. En un trabajo publicado en 2008²⁶ se evaluó carboplatino asociado a radioterapia. Se incluyeron 59 pacientes en etapas IB2 a IIIB, geriátricas y/o con co-morbilidades. El esquema fue bien tolerado con mínima toxicidad grado 3-4; sin embargo, no se comparó con un grupo control, por lo que los resultados no son concluyentes.

En un trabajo recientemente publicado²⁷, se evaluó a pacientes geriátricas y/o con co-morbilidades. Se trató de un estudio comparativo entre cisplatino y vinorelbina oral. Se incluyeron 40 pacientes en total con carcinoma de cérvix uterino localmente avanzado. Los resultados del estudio muestran que vinorelbina oral es activo y bien tolerado, pero que también se puede aplicar cisplatino a este tipo de pacientes con seguridad. Si bien la toxicidad es menor para el grupo de vinorelbina oral, se requiere de un estudio con una "n" más grande para confirmar resultados.

Conclusiones

Con la evidencia disponible y revisada en varios meta-análisis se concluye que:

1. El tratamiento estándar para cáncer cervicouterino localmente avanzado es cisplatino a dosis de 40 mg/m², día 1 cada 07 días, asociado a radioterapia: con dosis máxima de 50 Gy y braquiterapia (8500-9.000 cGy).
2. El tratamiento combinado incrementa la supervivencia global e intervalo libre de recurrencia.
3. La toxicidad es manejable y no es frecuente la de grado 3-4.

Controversias

1. Definir la importancia de la quimioterapia sistémica adyuvante, después de quimioterapia /radioterapia definitiva.
2. Definir el mejor tratamiento para pacientes geriátricas y/o frágiles.
3. Consideración de la histerectomía después de quimioterapia/radioterapia como alternativa a braquiterapia en situaciones específicas.

Recomendaciones

- El cáncer cervicouterino IB2-IVA debe ser tratado con radioterapia: 50 Gy en 25 fracciones, concomitante con cisplatino 40 mg/m² (dosis máxima 70 mg), día 1 cada 07 días, seguida de braquiterapia: 35 Gy, si es de baja tasa o 4 aplicaciones de 6 Gy cada una si es de alta tasa, con cesio 137 e iridio

192, respectivamente. **(Recomendación 1, Evidencia A)**

- Pacientes con CaCu localmente avanzado y buen estado funcional pueden recibir el beneficio de radiosensibilización con cisplatino/gemcitabina y adyuvancia con el mismo esquema, si se cuenta con el recurso. Se deberán realizar ensayos clínicos que repliquen los resultados hasta hora existentes. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- La histerectomía es una opción a la braquiterapia, después de quimio/radioterapia en centros donde no se cuente con equipo de braquiterapia. Es importante considerar la capacidad del cirujano oncólogo y el tiempo de terminado el tratamiento concomitante a la cirugía, que no debe ser mayor a 6 semanas. **(Recomendación 1, Evidencia B)**
- Para pacientes geriátricas y pacientes frágiles, a las que no es posible ofrecer el tratamiento estándar, vinorelbina oral a 60 mg/m², día 1 cada 7 días durante el tiempo de radioterapia o gemcitabina: 125mg/m² (máximo 200 mg) día 1 cada 07 días, durante el tiempo de radioterapia, son una opción. **(Recomendación 1, Evidencia B)**

Referencias

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(35):79-91.
2. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(15):1154-1161.
3. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with plevic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-1143.
4. Peters WA, Liu PY, Barrett RGW. Cisplatin, 5-Fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high risk, early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a Phase III inter group study. Presented at Soc Gynecol Oncol 30th Annual Meeting, San Francisco, CA, February 5-9, 1999.
5. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-1153.
6. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomised comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea in stage IIB/IVA in carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348.
7. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaides E, et al. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007;33:24-38.
8. Chen H-W, Jei J, Wei L. A randomized trial of hyperthermo-radiochemotherapy for uterine cervix cancer. *Chinese J Oncol* 1997;24:249-251.
9. Thomas G, Dembo A, Ackerman I, et al. A randomized trial of standard versus partially hyper-fractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998;69:137-145.
10. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radio-therapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: A randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1226-1232.

11. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:8289-8295.
12. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20:966-972.
13. Onishi H, Yamaguchi M, Kuriyama K, et al. Effect of concurrent intra-arterial infusion of platinum drugs for patients with stage III or IV uterine cervical cancer treated with radiotherapy. *Cancer J Sci Am* 2000;6:40-45.
14. Kantardzić N, Beslija S, Begić D. Comparison of parameters of myelotoxicity in patients treated with concomitant chemotherapy and radiotherapy versus radiotherapy alone. *Med Arh* 2004;58:19-22.
15. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-1613.
16. Cikaric S, Petrovic-Stupar S, Marjanov I. Radiotherapy vs. radiotherapy-chemotherapy of advanced cervical cancer: Regression of tumour, early and late sequelae, relapses of disease and 3 years survival (the third phase). *Eur J Cancer* 2005;3:266:(suppl).
17. Garipağaoğlu M, Kayıkçıoğlu F, Köse MF, et al. Adding concurrent low dose continuous infusion of cisplatin to radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: A prospective randomized pilot study. *Br J Radiol* 2004;77:581-587.
18. Roberts KB, Urdaneta N, Vera R, et al. Interim results of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2000;90:206-223.
19. Lal P, Saibish Kumar E, Tiwari A. Chemoradiation versus radiotherapy alone in locally advanced carcinoma of the uterine cervix: An ongoing phase III trial. Presented at the 23rd Annual Meeting of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Amsterdam, the Netherlands. 2004; October 24-28 (abstr 673).
20. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic Review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:5802-5812.
21. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2055-2060.
22. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29:1678-1685.
23. Dueñas-González A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniel C, et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):817-823.
24. Cetina L, González-Enciso A, Cantú D, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. *Ann Oncol* 2013; 24(8):2043-2047.
25. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, et al. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs* 2004;15(8):761-766.
26. Cetina L, Garcia-Arias A, Uribe MJ, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer 200. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29(6):608-612.
27. Coronel JA, Cetina L, Cantú D, et al. A randomized comparison of cisplatin and oral vinorelbine as radiosensitizers in aged or comorbid locally advanced cervical cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(5):884-889.



Tratamiento adyuvante y neoadyuvante en cáncer cervicouterino

A. Dueñas-González^{a*}, C. Cano-Blanco^b, I. Cruz-Esquivel^c y C. B. Flores de la Torre^c

^a Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM/ Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F

^b ISSSTE "1º de Octubre", México, D.F

^c Centro Estatal de Oncología, SSA, Campeche, Camp.

PALABRAS CLAVE

Cáncer
cervicouterino;
Quimioterapia;
Adyuvante;
Neoadyuvante;
Enfermedad
localmente avanzada;
Recurrencia; Factores
de riesgo.

Resumen El tratamiento adyuvante a la histerectomía radical en estadios clínicos tempranos se indica de acuerdo con el riesgo de recaída. Las pacientes en alto riesgo requieren quimiorradioterapia concomitante; las pacientes con riesgo intermedio requieren radioterapia adyuvante, aunque actualmente, un estudio está investigando si la quimiorradioterapia concomitante es superior a la radiación sola en este grupo de pacientes. Las pacientes con riesgo bajo no requieren tratamiento adyuvante. La radioterapia adyuvante o postoperatoria (con o sin quimioterapia concomitante) contempla la radiación pélvica externa. No hay consenso acerca de cuándo emplear braquiterapia (*vaginal cuft*) posterior a la radiación externa, aunque se puede utilizar sobre todo cuando existen márgenes positivos. Las pacientes en estadios localmente avanzados (IB2-IVA) se tratan con QT/RT como modalidad definitiva, el uso de QT adyuvante no está aún determinado aunque existen sugerencias que la QT adyuvante puede ser de utilidad. Actualmente, este aspecto se está investigando en un estudio aleatorizado fase III. La QT neoadyuvante, comparada con la cirugía de inicio en etapas tempranas IB1 a IIA, se ha empleado con la finalidad de disminuir el volumen tumoral, incrementar la reseccabilidad (márgenes negativos), omitir RT y erradicar metástasis a distancia. Sin embargo, la eficacia de la QT neoadyuvante no se ha determinado al compararla con la eficacia de la cirugía. En pacientes con enfermedad localmente avanzada, la QT neoadyuvante no ha mostrado eficacia clínica.

KEYWORDS

Cervical cancer;
Adjuvant;
Neoadjuvant;
Chemotherapy; Early
stage disease; Locally
advanced disease;
Relapse risk factors.

Adjuvant and neoadjuvant treatment for cervical cancer

Abstract Adjuvant treatment to radical hysterectomy in early clinical stages is indicated according to the risk of relapse. High-risk patients require concomitant chemoradiotherapy while intermediate-risk patients require adjuvant radiotherapy, although a study is currently investigating whether concomitant chemoradiation is superior to radiation alone in this group of patients. Low-risk patients do not require adjuvant therapy. Adjuvant or postoperative radiotherapy (with or without concomitant chemotherapy) comprises external pelvic radiation. There is no consensus on the exact moment to use brachytherapy (*vaginal cuft*) after external

radiation, but it can be used especially when there are positive margins. For patients with locally advanced disease (IB2-IVA) treated with definitive CT/RT, the usefulness of adjuvant chemotherapy is not yet determined, but there are suggestions that adjuvant chemotherapy could be useful. This aspect is currently being investigated in a randomized phase III study. Neoadjuvant chemotherapy for early stages (IB1 to II), has been employed in order to reduce the tumor volume, increase resectability (negative margins), avoid RT and eradicate distant metastases; however, when compared to surgery alone in randomized trials, it has failed to show higher efficacy. In patients with locally advanced disease neoadjuvant CT has shown no clinical efficacy.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Tratamiento adyuvante en enfermedad temprana

Los pacientes en etapas tempranas de cáncer cervical y con factores de riesgo presentes (tumores voluminosos, invasión estromal profunda, invasión linfovascular, ganglios linfáticos positivos, invasión parametrial, márgenes positivos y, probablemente, un tipo histológico agresivo) cursan con mayor riesgo de recaída que los que no tienen algún factor de recurrencia^{1,2}.

El tratamiento adyuvante se indica después de histerectomía radical, dependiendo del grupo de riesgo y con base en la propuesta que hace Wolfson³.

Riesgo alto. Pacientes con alguno o más de los siguientes factores: ganglios pélvicos positivos, invasión parametrial o márgenes quirúrgicos (parametrial/vaginal) positivos. Probabilidad de recurrencia de 50%-60%.

La adyuvancia con radioterapia (RT) concomitante con quimioterapia (QT/RT) con o sin braquiterapia está indicada para pacientes con etapas IA2, IB1, o IIA1 con factores de riesgo alto. Esta recomendación se basa principalmente en el estudio GOG-109⁴, con 243 pacientes con EC IA2, IB y II A. Ciento veintisiete recibieron QT/RT con 5-Fluorouracilo 1000 mg/m², por 4 días; y cisplatino 70 mg/m² día, cada 21 días, con 2 ciclos concomitantes y dos ciclos adyuvantes. A 126 pacientes se les brindó RT. El tratamiento con QT/RT mostró incremento del periodo libre de progresión en 80% vs. 63%, así como un incremento en la supervivencia global (SG) en 81% vs. 71%. La toxicidad hematológica fue mayor en la concomitancia (16% vs. 1%) y la toxicidad gastrointestinal (5% vs. 1%). No se documentó toxicidad tardía. El tiempo de seguimiento medio varía entre 29 y 42 meses. En el análisis multivariado de la RT vs. QT/RT, el HR fue de 2.01 (p<0.003) para supervivencia libre de progresión (SLP), y de 1.96 (p<0.005) para SG.

Riesgo intermedio. Tumores sin extensión extracervical, márgenes parametriales negativos, ausencia de metástasis ganglionar y combinación de los siguientes factores:

Permeación linfovascular	Invasión estromal	Tamaño tumoral
+	tercio profundo	cualquier
+	tercio medio	≥2 cm
+	tercio superficial	≥5 cm
-	tercio medio o profundo	≥4 cm

Probabilidad de recurrencia de 30%.

La adyuvancia con radioterapia (RT) con o sin braquiterapia está indicada para pacientes con etapas IA2, IB1, o IIA1 con factores de riesgo intermedio. Esta recomendación se basa principalmente en el estudio GOG 92⁵ que incluyó 277 pacientes en estadio EC I, sometidas a histerectomía radical y linfadenectomía de las cuales 137 recibieron RT y 140 pacientes no tratamiento adyuvante. A dos años, los rangos de recurrencia fueron de 88% para adyuvancia con RT vs. 79% para el grupo sin adyuvancia. El estudio indicó que la RT disminuye significativamente el número de recurrencias en 44% (p=0.019). En 2005, Monk et al.⁶, realizaron una revisión retrospectiva de los datos publicados por Peters⁴, en los que se mencionan los factores histológicos y factores clínicos que podrían predecir la probabilidad de recurrencia. Al revisar la hipótesis, se informó sobre una mayor supervivencia de 80% a 5 años en el grupo de QT/RT, contra 66% para el grupo de RT sola, lo que confirma los resultados anteriores.

Dado el beneficio de la QT/RT en pacientes de alto riesgo, actualmente, el estudio GOG-0263 está en curso para determinar si los pacientes de riesgo intermedio se benefician de la quimiorradioterapia concomitante adyuvante. En este ensayo el grupo experimental recibe un régimen de paclitaxel 135 mg/m² d1 y cisplatino 25mg/m² d1-3 vía intravenosa cada 4 semanas con la radiación pélvica, mientras que el grupo de control se le asigna sólo a la radiación pélvica⁷.

Riesgo bajo. Tumores menores a 4 cm, invasión estromal mínima cervical, ausencia de invasión linfovascular, ausencia de extensión extracervical, márgenes parametriales negativos, ausencia de metástasis ganglionar. Pacientes en esta categoría no requieren tratamiento adyuvante³.

La observación es adecuada para pacientes en etapas tempranas IA2, IB1, IIA1 con factor de riesgo bajo.

La braquiterapia vaginal (*vaginal cuff*) puede considerarse en pacientes subóptimamente operadas, con márgenes quirúrgicos cercanos o positivos, tumores con invasión al tercio interno o tumores grandes, involucro parametrial o vaginal y/o extensa permeación linfovascular⁸.

Tratamiento adyuvante en estadios localmente avanzados

Entre pacientes con estadios localmente avanzados (IB2-IVA) tratadas con QT/RT como modalidad definitiva, el uso de QT adyuvante no está aún determinado. Existen sugerencias que indican que QT adyuvante después del tratamiento

definitivo con QT/RT puede ser de utilidad. La primera de ellas se publicó en 1999. Fue un estudio aleatorizado en el que las pacientes recibieron RT pélvica estándar con o sin seis ciclos de epirrubicina. El primer ciclo durante la RT, y en los cinco subsecuentes como adyuvante. La diferencia en el porcentaje global de supervivencia a 10 años fue de 13%, a favor del grupo de epirrubicina⁹. En un segundo estudio que utilizó cisplatino/gemcitabina durante RT + dos ciclos de QT adyuvante, en comparación con cisplatino concurrente a RT, sin terapia adyuvante, se demostró superioridad significativa en las tasas de SLP y SG a 3 años en el grupo de la combinación (concurrente y adyuvante)¹⁰. Actualmente se está llevando a cabo un estudio de fase III, que compara QT + cisplatino semanal, con o sin 4 ciclos de carboplatino paclitaxel adyuvante⁷. Los resultados de este estudio probablemente sean lo suficientemente concisos para emitir una recomendación.

Tratamiento neoadyuvante en etapas tempranas

La QT neoadyuvante, comparada con la cirugía de inicio en etapas tempranas IB1 a IIA, se ha empleado con la finalidad de disminuir el volumen tumoral, incrementar la resecabilidad (márgenes negativos), omitir RT y erradicar metástasis a distancia. Sin embargo, la eficacia de la QT neoadyuvante no se ha determinado al compararla con la eficacia de la cirugía. Existen seis estudios aleatorizados y cuatro estudios observacionales que no han mostrado superioridad comparada con cirugía sola. Por otra parte, dos meta-análisis demostraron beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de recurrencia (SLR), sobrevida global (SG) e incremento en respuestas, pero estos estudios tienen serias limitaciones metodológicas por su gran heterogeneidad, poblaciones pequeñas, falta de definición de criterios para considerar cirugía o RT, limitada evaluación de la respuesta a QT.

La QT neoadyuvante no ha logrado disminuir el uso de RT adyuvante ni la morbilidad de esta modalidad terapéutica, dado que no ha modificado favorablemente los factores de riesgo. Sólo un estudio demostró disminución en los factores de riesgo intermedio, pero no se tradujo en menor uso de RT. En todos los estudios analizados se observa incremento en el uso de RT en las pacientes que recibieron QT neoadyuvante¹¹⁻¹⁵.

Quimioterapia neoadyuvante en estadios localmente avanzados

En pacientes con enfermedad localmente avanzada, la QT neoadyuvante no ha mostrado resultados consistentes por su gran heterogeneidad. En el análisis de 18 estudios donde se empleó cisplatino semanal a dosis mayores de 25 mg/m², hubo disminución en el riesgo de muerte por cáncer. En una segunda revisión, solamente cinco estudios de los antes mencionados mantuvieron el beneficio en la disminución del riesgo de muerte por cáncer. Por lo anterior, la eficacia de la QT neoadyuvante tendrá que ser confirmada en ensayos clínicos aleatorizados para obtener resultados consistentes y reproducibles¹⁵⁻¹⁷.

Recomendaciones

En la adyuvancia administrada en etapas tempranas del posoperatorio de histerectomía radical con linfadenectomía pélvica, se recomienda:

- El tratamiento de base en la etapa clínica (FIGO) y en los factores de riesgo de recurrencia.
- El tiempo óptimo para recibir el tratamiento comience en las primeras seis semanas.
- EC IB1 IIA1 con manejo quirúrgico o EC IB2 IIA2 con manejo quirúrgico.
- En riesgo bajo. Observación. (**Recomendación 1, Evidencia A**)
- En riesgo intermedio. RT (**Recomendación 1, Evidencia A**)
- QT/RT concomitante. (**Recomendación 2, Evidencia B**)
- Riesgo Alto. QT/RT concomitante basada en cisplatino 40 mg/m² semanal por seis semanas. (**Recomendación 1, Evidencia A**)
- Braquiterapia (BT). La braquiterapia vaginal (*vaginal cuff*) puede considerarse en pacientes subópticamente operadas, con márgenes quirúrgicos cercanos o positivos, tumores con invasión al tercio interno o tumores grandes, involucro parametrial o vaginal y/o extensa permeación linfocelular. (**Recomendación 2, Evidencia B**)

En adyuvancia en etapas localmente avanzadas posterior a QT/RT como tratamiento definitivo:

- Actualmente no se recomienda. (**Recomendación 2, Evidencia D**)
- Sólo bajo protocolo de estudio. (**Recomendación 2, Evidencia D**)

Actualmente, el empleo de QT:

- No está indicado (**Recomendación 2, evidencia D**)
- Podría llevarse a cabo en el escenario de un estudio clínico aleatorizado.
- Debe valorarse en situaciones especiales.
- Debe considerarse diferimiento de inicio de RT 90 días o no accesibilidad a dicho tratamiento.
- Debe considerarse en pacientes embarazadas en etapas clínicas IB2-IVA.

Referencias

1. Behtash N, Zarchi MK, Deldar M. Preoperative prognostic factors and effects of adjuvant therapy on outcomes of early stage cervical cancer in Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009;10:613-618.
2. Kasuya G, Ogawa K, Iraha S, et al. Postoperative radiotherapy for uterine cervical cancer: impact of lymph node and histological type on survival. *Anticancer Res* 2013;33(5):2199-2204.
3. Wolfson AH, Varia MA, Moore D, et al. ACR Appropriateness Criteria® role of adjuvant therapy in the management of early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(1):256-262.
4. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-1613.
5. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected

- patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177-183.
6. Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):721-728.
 7. Dueñas-González A, Cetina L, Coronel J, et al. New pharmacotherapy options for cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(1):51-60.
 8. Small W Jr, Beriwal S, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 2012;11(1):58-67.
 9. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2055-2060.
 10. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1678-1685.
 11. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(2):115-124.
 12. Kim HS, Kim JY, Park NH, et al. Matched-case comparison for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy before surgery in FIGO stage IB1-IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):217-224.
 13. Behtash N, Nazari Z, Ayatollahi H, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery compared to radical surgery alone in bulky stage IB-IIA cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1226-1230.
 14. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, et al. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):362-369.
 15. Eddy GL Sr. Neoadjuvant chemotherapy before surgery in cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;(21):93-99.
 16. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39(17):2470-2486.
 17. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD001774.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



Cáncer cervicouterino: tratamiento de la enfermedad persistente, recurrente o metastásica

J. A. Serrano-Olvera^{a*}, P. Cortés-Esteban^b, A. Poitevin-Chacón^c, A. Maffuz-Aziz^d, C. Duran-Gil^e, A. Güemes-Meza^f, J.M. Medina-Castro^f, G. Morgan-Villela^g, P. Escudero De los Ríos^g, R. Gerson-Cwilich^h y A. A. Erazo Valle-Solísⁱ

^a Oncología Médica, Centro Médico ABC, México, D.F

^b Oncología Médica, Centro Médico "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F

^c Radio-oncología, Médica Sur, México, D.F

^d Cirugía Oncológica, Centro Médico ABC; México, D.F

^e Oncología Médica; ISSSTESON, Hermosillo, Sonora

^f Cirugía Oncológica, ISSSTE, Irapuato, Guanajuato

^g Oncología Médica; Guadalajara, Jalisco

^h Oncología Médica, Centro Médico ABC; México, DF;

ⁱ Subdirección de Enseñanza, Centro Médico "20 de Noviembre", ISSSTE; México, DF.

PALABRAS CLAVE

Cáncer cervicouterino;
Persistencia;
Recurrencia;
Metástasis.

Resumen La enfermedad persistente o recurrente del cáncer cervicouterino oscila entre 25 y 70%, dependiendo de la etapa clínica inicial; mientras que la enfermedad metastásica se registra en 8-17% de los casos al diagnóstico. La supervivencia para las pacientes con recurrencia ganglionar es de 24 semanas, mientras que la expectativa es menor en quienes desarrollan metástasis viscerales. La selección del tratamiento para la recurrencia del carcinoma cervicouterino debe considerar el tipo de tratamiento primario, el sitio de recurrencia (local, regional o a distancia), el intervalo libre de enfermedad, los síntomas de la paciente, el estado físico funcional y el grado de beneficio que puede ofrecer el tratamiento propuesto.

KEYWORDS

Cervical cancer;
Persistent; Recurrent;
Metastatic disease.

Cervical cancer: Treatment of persistent, recurrent or metastatic disease

Abstract Persistent or recurrent disease cervical cancer varies between 25 and 70%, depending on the initial clinical stage; whereas metastatic disease occurs in 8-17% cases at diagnosis.

*Autor para correspondencia: Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC, Sur 128 # 143, colonia las Américas, México D.F. Delegación Álvaro Obregón. CP 01120, Teléfono: 55 52723345. Celular: 5554374105. FAX: 55 52728430. Correo electrónico: serranoolvera@gmail.com

Survival for those with nodal recurrence is 24 weeks, while the expectation is lower in those patients who develop visceral metastases. Treatment choice for recurrence of cervical carcinoma should consider the type of primary treatment, site of recurrence (local, regional or distant), disease-free interval, the patient's symptoms, functional performance, and the degree of benefit that can deliver the proposed treatment.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Panorama de la enfermedad recurrente/persistente

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento multidisciplinario, la mayor parte de los casos con cáncer cervicouterino son detectados en etapas avanzadas, donde una alta proporción desarrollará persistencia o recurrencia de la enfermedad (25-70%); además, entre el 8-17% de los casos son identificados en fase metastásica al diagnóstico inicial.

La enfermedad recurrente se define como el recrecimiento local del tumor o el desarrollo de metástasis a distancia, seis meses o más, después de la regresión completa de la lesión tratada; en tanto que si se detecta dentro de los primeros seis meses después de completar el tratamiento primario, se le denomina persistencia¹. Se estima que la edad promedio de las mujeres con recurrencia es de 40-45 años. En relación con el estadio clínico inicial, la frecuencia de la enfermedad recurrente es: etapa IB, cercana al 10%; etapa IIA, 17%; IIB, 23%; III, 42% y IVA, 74%².

La mayor parte de los casos con recurrencia se presenta en un plazo de 18 a 24 meses después del diagnóstico. Se estima que 58% de los casos es identificado en el primer año y hasta 76% en los primeros dos años de seguimiento². Se ha informado que la mediana de supervivencia para las pacientes con recurrencia ganglionar es de 24 semanas, mientras que la expectativa es menor en quienes desarrollan metástasis viscerales (12 semanas)³. Los síntomas más frecuentes relacionados con la recurrencia son pérdida de peso, edema de extremidad inferior, dolor pélvico o de la extremidad inferior, sangrado vaginal y aumento del tamaño de los ganglios supraclaviculares².

La selección del tratamiento para la recurrencia del carcinoma cervicouterino debe considerar el tipo de tratamiento primario, sitio de recurrencia (local, regional o a distancia), intervalo libre de enfermedad, síntomas de la paciente, estado físico funcional y grado de beneficio que puede ofrecer el tratamiento propuesto.

Patrones anatómicos de la enfermedad recurrente

La enfermedad persistente o recurrente puede ser identificada en cuatro patrones:

1. Persistencia o recurrencia en el sitio primario (lesión central)¹.
2. Recurrencia a la pared lateral pélvica, con extensión de la neoplasia, la pared lateral pélvica a través de los tejidos blandos y hasta los huesos de la pelvis¹.

3. Recurrencia ganglionar locorregional, donde se pueden afectar los linfo-nodos del segundo relevo, entre ellos: los ganglios sacros, iliacos comunes, o inguinales¹.
4. Metástasis a distancia, en este escenario se incluye la afectación de los ganglios retroperitoneales (frecuencia 81%) o supraclaviculares (21%), metástasis pulmonares (7%), hepáticas o carcinomatosis peritoneal (8% generalmente vista sólo en casos con adenocarcinoma) y la diseminación ósea (16%)^{2,3}.

Tratamiento de la recurrencia locorregional

Después de cirugía primaria

Dos modalidades terapéuticas han sido propuestas para tratar la enfermedad persistente o recurrente local: 1) radioterapia sola y 2) radioquimioterapia.

Radioterapia sola

En el *MD Anderson Cancer Center*⁴, se evaluaron 50 casos divididos en cuatro grupos: 1) afectación de la mucosa, 2) extensión paravaginal, 3) central con extensión a la pared pélvica y 4) enfermedad limitada a la pared pélvica; el tratamiento consistió en radioterapia hipofraccionada. La supervivencia media fue 18 meses y la tasa de supervivencia a 5 años fue 33%; sin embargo, la tasa de supervivencia fue mayor entre las mujeres de los grupos 1 y 2 (69%) en comparación con el grupo 3 (18%); también fue mejor en aquellas con carcinoma epidermoide frente al adenocarcinoma, 51% vs. 14%. En el otro reporte⁵ valoraron el efecto de la radioterapia externa en 26 casos; la supervivencia global a 5 años fue 28% y la supervivencia libre de recurrencia 24%; para los casos con recurrencia central la supervivencia fue 42%, en comparación con 10% en aquellas con recurrencia a la pared pélvica.

De acuerdo con el sistema GRADE estos reportes han sido calificados como **Recomendación 2, Evidencia C**. La quimiorradioterapia es la modalidad terapéutica recomendada para la enfermedad recurrente o persistente después de cirugía. No recomendamos la radioterapia sola; excepto en casos donde la comorbilidad no permita llevar a cabo la radioquimioterapia.

Quimiorradioterapia

Por otra parte, la radioquimioterapia ha sido explorada en el tratamiento de la enfermedad recurrente después de cirugía primaria⁶. Un estudio retrospectivo⁷ valoró el papel de

la radioterapia, quimioterapia y/o braquiterapia en 24 casos; en el análisis se detectó supervivencia libre de recurrencia local a 5 años 37%, supervivencia libre de enfermedad 33% y supervivencia global 34%. Maneo A, et al.⁸ aplicaron radioterapia externa 50 Gy-70 Gy concomitante con 3 ciclos de quimioterapia con 5-fluorouracilo (1000 mg/m² d1-4) y carboplatino (75 mg/m² d1-4) en 10 mujeres con recurrencia central, 14 con afectación lateral pélvica, 4 vaginal y 7 con metástasis a los ganglios para-aórticos. La tasa de respuesta objetiva fue 74%, supervivencia a 2 años 44% y a 3 años 25%. Por otra parte, Smaniotto D, et al.⁹ emplearon dos ciclos de 5-FU y mitomicina C simultáneamente a la radioterapia/braquiterapia en 33 casos; la supervivencia global a 3 años, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de progresión local fue 59.7%, 48.1% y 51.7%, respectivamente. Otro estudio retrospectivo ha informado resultados similares en 44 pacientes tratadas mediante radioterapia 64,8 Gy dosis total, 10 de éstas con braquiterapia, asociada a platino simultáneo con seguimiento de 27 meses. Se reportó toxicidad hematológica grado 3-4, respuesta completa de 33% y supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de 44% y 41%, respectivamente¹⁰.

Recurrencia local después de radioquimioterapia primaria

Histerectomía radical

Coleman RL, et al.¹¹ observaron tasa de supervivencia global a 5 y 10 años en 72% y 60%, respectivamente entre 50 casos; sin embargo, 21/50 pacientes (42%) cursaron con alguna complicación posoperatoria severa, las más frecuentes fueron fístula vesico-vaginal o rectovaginal (28%), daño ureteral (22%) y disfunción vesical (20%). Rutledge, et al.¹² informaron supervivencia libre de recurrencia a 5 años en 84%, 49% y 25% para casos con recurrencia central, extensión pélvica y lateral pélvica, respectivamente. Entre 34 casos, Maneo A, et al.¹³ informaron tasa de supervivencia a 5 años de 49%; en este análisis se detectó que las etapas FIGO IB-IIA al diagnóstico, ausencia de involucro parametrial, tamaño de la enfermedad recurrente < 4 cm y el tiempo a la recurrencia fueron factores relacionados a mejor pronóstico.

De acuerdo con el sistema GRADE estos reportes han sido calificados como **Recomendación 2, Evidencia D**. La histerectomía radical debe ser considerada sólo en casos seleccionados con enfermedad recurrente de localización central, exofíticos, menores a 2 cm, lesión móvil, parametrios libres (clínicamente y mediante resonancia magnética nuclear) con confirmación histológica de la recurrencia; además, la técnica de radioterapia empleada inicialmente debe ser considerada para seleccionar a las potenciales candidatas a histerectomía radical después de radioquimioterapia.

Exenteración pélvica

La exenteración pélvica debe ser considerada una modalidad terapéutica en casos seleccionados (recurrencia central de pequeño volumen con intento curativo)^{2,6}. La tasa de morbilidad con la exenteración alcanza 70%, las

complicaciones tempranas más frecuentes son sangrado, sepsis, eventos tromboembólicos, obstrucción intestinal, fístulas, infección urinaria recurrente y falla renal²; sin embargo, las cifras en morbilidad y mortalidad han mejorado notablemente en las últimas décadas (morbilidad 50% y mortalidad 10-15%), mientras que la tasa de supervivencia a 5 años oscila entre 41-66%. La tabla 1 resume la experiencia de algunas instituciones nacionales e internacionales, acerca de la exenteración pélvica en cáncer cervicouterino recurrente¹⁴⁻¹⁸.

Factores clínicos relacionados al pronóstico de supervivencia tras la exenteración son el intervalo libre de recurrencia mayor de 12 meses^{15,19}, márgenes de resección negativos, ausencia de extensión a la pared lateral pélvica, ausencia de afectación rectal¹⁶, edad menor a 35 años, afectación de 3 o menos ganglios, y la ausencia de hidronefrosis.¹⁹

Se recomienda seleccionar los casos potenciales a exenteración pélvica de acuerdo a los factores clínicos descritos previamente. Es indispensable descartar la presencia de enfermedad metastásica a distancia a través de tomografía axial computada o PET/CT. (**Recomendación 1, Evidencia B**)

Quimioterapia pre-exenteración

La quimioterapia pre-exenterativa intenta mejorar la tasa de resecabilidad y el pronóstico en mujeres no candidatas a exenteración pélvica. Un estudio sugirió que ésta es una alternativa terapéutica, ya que induce tasa de respuesta de 53% y cerca de 50% de respuesta patológica completa en aquellas sometidas a exenteración²⁰. Otro análisis retrospectivo de 61 casos con enfermedad recurrente (30 tratadas con exenteración pélvica y 31 con quimioterapia pre-exenterativa) no detectó diferencias en la supervivencia global ni libre de enfermedad en ambos grupos; no obstante, tampoco se identificaron diferencias en las complicaciones posoperatorias²¹. *La quimioterapia pre-exenterativa no debe ser considerada una forma estándar de tratamiento. Se recomienda diseñar un ensayo clínico aleatorizado para evaluar su eficacia y seguridad.* (**Recomendación 2, Evidencia C**)

Reirradiación

La reirradiación se considera cuando la localización de la recurrencia es muy cercana a los vasos ilíacos o bien por alta morbilidad quirúrgica asociada. Puede administrarse en forma hipofraccionada mediante radioterapia externa con modalidad de intensidad modulada, radioterapia robótica guiada por imagen (Cyberknife), en arco (tomoterapia), con acelerador de electrones en modalidad intraoperatoria o con braquiterapia. Los resultados del Hospital de Cáncer de Shanghai, en 50 pacientes con recurrencia de cáncer cervicouterino muestran supervivencia global de 90.5%, 63.6% y 56.1%, a uno, dos y tres años de respectivamente; mientras que la toxicidad asociada se ha reportado en grado 2²².

Radioterapia intraoperatoria

Se refiere a la radioterapia focal en una sola dosis al lecho quirúrgico posterior a la resección completa del tumor, a

Tabla 1 Experiencia clínica de exenteración pélvica en cáncer cervicouterino recurrente.

	Tanaka S Japón, 2013	Terán MA México, 2003	Yoo HJ Corea, 2012	Torres México, 2009	Schmidt AM Suiza, 2012
Periodo de estudio	2002-2011	1984-1989	2000-2011	1990-2006	30 años
Núm. pacientes	12	42	61	126	282
Edad promedio (años)	46 (34-63)	45.1 (24-70)	61 (29-77)	45 (27-72)	50 (23-79)
Tipo de exenteración					
• Anterior	8 (66.6%)	22 (52.4%)	17 (28%)	51 (40.4%)	14 (4.9%)
• Posterior	1 (8.3%)	0	2 (3%)	3 (2.3%)	6 (2.1%)
• Total	3 (25%)	20 (47.6%)	42 (69%)	72 (57.1%)	262 (92.9%)
Tiempo quirúrgico (hrs.)	8.1 (4.4-11.3)	Anterior: 5.7 Total: 6.07	10 (9-17)	4.30 (2.45-6.30)	NR
Sangrado transoperatorio (mL)	2,537 (1565-5572)	Anterior: 1257 Total: 1897	1089 (150-6200)	1,100 (300-7,500)	NR
Complicaciones		50%	44%		51%
• Tempranas	83.3%	4 (9.5%)	10 (16%)	59.5%	
• Intermedias		7 (16.6%)			
• Tardías		6 (14.3%)	22 (36%)		
Supervivencia a 5 años	42.2%	66%	56%	NR	41%
Mortalidad operatoria (%)	0	2 (4.7%)	0	8 (6.3%)	14 (4.9%)

NR: No reportado

áreas con márgenes quirúrgicos cercanos, para maximizar la dosis de radioterapia y minimizar la radiación a tejidos normales. Se administran de 10-12 Gy, máximo 15-20 Gy, dependiendo de la dosis previa administrada de radioterapia externa. Esta técnica puede acompañarse de radioterapia externa o braquiterapia. Cuando se sobreponen los campos de radiación la dosis acumulada no debe exceder 80 Gy. Las pacientes elegibles son aquellas con enfermedad en la pared lateral pélvica o gran tamaño tumoral, con un intervalo libre de enfermedad mayor a 6 meses y con estado funcional que permite una exenteración si la requieren²³.

Braquiterapia

Se aplica en forma intracavitaria o intersticial, ésta última generalmente cuando hay infiltración parametrial o paravaginal. Se usa el concepto GEC-ESTRO (*Groupe Européen de radiothérapie- european society for therapeutic radiation oncology*) para definir el blanco a tratar, mediante resonancia magnética u otro método de imagen. El estudio danés, con 28 pacientes, mostró un control local actuarial a 2 años de 92%, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de 59% y 74%, respectivamente, sin complicaciones grado 4-5²⁴.

Radioterapia estereotáxica extracraneal

Se refiere a la radioterapia externa que administra una alta dosis de radiación muy precisa a un volumen extracraneal dentro del cuerpo, como dosis única o un número pequeño de fracciones. Tiene alta tasa de control de las metástasis tratadas (>80%), la toxicidad es baja. Puede usarse con metástasis aisladas y con intervalo libre de enfermedad mayor a 6 meses, así como una a tres metástasis pequeñas²⁵.

El volumen a tratar no debe exceder 5 cm y la dosis promedio es de 36 Gy en 6 fracciones durante 3 semanas²⁶. En el estudio de Guckenberger, 19 pacientes se beneficiaron de esta técnica, asociada o no a radioterapia externa, las dosis variaron de 5-10 Gy en tres fracciones. La supervivencia global fue de 25 meses, supervivencia global a 2 y 3 años de 59% y 34% respectivamente; hubo 2 casos de toxicidad grado 4 con fístula e íleo intestinal²⁷.

Se recomienda emplear estas modalidades de radiación sólo en centros especializados bajo protocolo de investigación. **(Recomendación 2, Evidencia C)**

Tratamiento de la recurrencia a la pared pélvica

La afectación de la pared lateral pélvica ha sido asociada con pobre pronóstico y es considerada una contraindicación para intentar la exenteración pélvica; la expectativa de supervivencia es limitada²⁸⁻³⁰.

La resección endopélvica extendida lateralmente (LEER, por sus siglas en inglés) ha sido propuesta como el tratamiento para aquellas mujeres con recurrencia que afecta la pared pélvica. La LEER ha sido asociada con tasa de supervivencia a 5 años de 62% en los casos donde se logra resección R0; sin embargo, la tasa de morbilidad alcanza hasta 70%. Potenciales candidatas para este procedimiento operatorio son las pacientes con tamaño tumoral menor a 5 cm e intervalo libre de enfermedad mayor a cinco meses²⁸⁻³¹.

No se recomienda realizar este tipo de procedimientos debido al nivel bajo de la información científica. **(Recomendación 2, Evidencia D)**

Resección quirúrgica de metástasis a distancia

La resección quirúrgica de metástasis a distancia está indicada sólo en los casos en donde el tumor primario se encuentra controlado y cuando son lesiones metastásicas preferentemente en único sitio y quirúrgicamente reseables. La información disponible se limita a la resección de metástasis pulmonares.

La resección de metástasis pulmonares a partir de diversas neoplasias ginecológicas (incluido cáncer del cuello uterino) ha sido reportada en una serie de 103 casos en quienes la tasa de supervivencia a 5 y 10 años se registró en 46.8% y 34.3%, respectivamente³². La metastasectomía pulmonar por cáncer cervicouterino fue reportada por Yamamoto, et al.³³ en 29 casos, con mediana de edad 60 años (32-77), intervalo libre de enfermedad 42 meses (11-97), 17 casos tuvieron lesión única y los 12 restantes entre 2 y 6 lesiones. Se informó resección en cuña para 8 casos, segmentectomía en 2, y lobectomía en 19 pacientes. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue 32.9%; los factores pronóstico estadísticamente significativos en el análisis multivariado fueron menos de 2 metástasis y variedad histológica epidermoide. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue 42.2% vs. 0% con menos de 2 y 3-4 metástasis, respectivamente; mientras que con histología escamosa se estimó tasa de 47.4% vs. 0% en aquellas con variedad adenoescamosa y adenocarcinoma.

La resección de metástasis puede ser considerada en casos seleccionados con menos de 2 lesiones, variedad epidermoide e intervalo libre de enfermedad mayor a 12 meses. Dichos casos deberán ser referidos a centros especializados. (Recomendación 1, Evidencia C)

Quimioterapia para enfermedad recurrente o avanzada, no susceptible de cirugía ni radioterapia

En los últimos 23 años, diversos ensayos clínicos comparativos y aleatorizados han sido diseñados y conducidos para

evaluar el papel de la quimioterapia en cáncer cervicouterino avanzado o recurrente. En la tabla 2 se muestran los ensayos clínicos fase III más relevantes de los últimos 28 años y que han modificado la conducta terapéutica.

Primera línea

Cisplatino es el agente estándar del tratamiento, ya sea solo o combinado. Como agente único induce tasas de respuesta entre 18 y 38%, tiempo a la progresión de tres meses y supervivencia global de 7 meses, dependiendo de la dosis. La dosis recomendada es 50 mg/m²³⁴. Los resultados del estudio GOG-169 mostraron que la combinación paclitaxel/cisplatino fue superior a cisplatino solo en relación a la tasa de respuesta (36 vs. 19%), supervivencia libre de progresión (4.8 vs. 2.4 meses), pero la supervivencia global no fue diferente en los grupos, 8.8 vs. 9.7 meses³⁵. Por otra parte, el estudio GOG 179 mostró que la combinación topotecan/cisplatino fue mejor que cisplatino solo en cuanto a supervivencia libre de progresión (4.6 vs. 2.9 y 4.6 meses) y supervivencia global (9.4 vs. 6.5, respectivamente). La tasa de respuesta objetiva fue mayor en el grupo con topotecan frente a cisplatino solo (27 vs. 13%)³⁶.

El estudio GOG 204 valoró la eficacia y seguridad en cuatro combinaciones de quimioterapia: 1) cisplatino/paclitaxel (n=118), 2) cisplatino/vinorelbina (n=117), 3) cisplatino/gemcitabina (n=119) y 4) cisplatino/topotecan (n=118). Los cuatro grupos mostraron eficacia similar en términos de supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta (tabla 2). La toxicidad asociada a cada combinación fue semejante entre ellas, pero se observaron variaciones en relación a la frecuencia de los algunos efectos grado 3: leucopenia (mayor con topotecan y menor con gemcitabina), neutropenia (mayor con topotecan y menor con gemcitabina), infección sin neutropenia (mayor con paclitaxel), neutropenia febril (mayor con vinorelbina). Una tendencia a la mejor eficacia de paclitaxel/cisplatino fue observada en relación a tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global³⁷.

El cisplatino ha sido sustituido por carboplatino, ya que éste se relaciona con un perfil de efectos tóxicos menor; sin

Tabla 2 Esquemas de quimioterapia combinada probados en ensayos clínicos fase III.

Autor/Estudio	Esquema	Núm. Pts.	TRO (%)	SLP (meses)	SG (meses)
Bonomi P GOG 43	Cisplatino 50 mg/m ²	150	20.7	3.7	7.1
	Cisplatino 100 mg/m ²	166	31.4	4.6	7.0
	Cisplatino 20 mg/m ² /d, d1-5	128	25.0	3.9	6.1
Moore DH (GOG 169)	Paclitaxel/Cisplatino	130	36	4.8	9.7
	Cisplatino	134	19	2.8	8.8
Long III HJ (GOG 179)	Topotecan/Cisplatino	147	27	4.6	9.4
	Cisplatino	146	13	2.9	6.5
	MVAC*	63	-	-	-
Monk BJ (GOG 204)	Cisplatino/Paclitaxel	118	29.1	5.8	12.9
	Cisplatino/Vinorelbina	117	25.9	3.9	10.0
	Cisplatino/Gemcitabina	119	22.3	4.7	10.3
	Cisplatino/Topotecan	118	23.4	4.5	10.2

*Suspendido prematuramente por el número de muertes tóxicas relacionadas. TRO: Tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global

embargo, hasta el momento no hay resultados de estudios clínicos comparativos que avalen dicho supuesto. Ahora sólo contamos con las observaciones generadas a partir de un pequeño estudio retrospectivo, donde 14 casos recibieron cisplatino/paclitaxel y 48 pacientes fueron tratadas con carboplatino/paclitaxel; los autores no observaron diferencia en cuanto a la tasa de respuesta y supervivencia global³⁸.

La Red Cochrane llevó a cabo el meta-análisis de 26 estudios comparativos, fase II y/o fase III, acerca del tratamiento con quimioterapia en cáncer cervicouterino recurrente o metastásico³⁹. Los resultados del análisis mostraron que la quimioterapia combinada genera mayor tasa de respuesta, en comparación con el empleo de agente único, pero no se detectó diferencia entre aquellas tratadas con quimioterapia basada o no en cisplatino. La respuesta fue menor en aquellas tratadas con cisplatino y paclitaxel en relación a otros esquemas basados en cisplatino. Se informó menor tasa de respuesta en aquellas con recurrencia limitada a la pelvis que habían sido tratadas previamente con radioterapia, en comparación con aquellas que tuvieron enfermedad recurrente fuera de la pelvis. No hubo suficiente información para realizar el meta-análisis de supervivencia global y libre de progresión. Por otra parte, se detectó menor riesgo de desarrollar neutropenia, trombocitopenia, infección, grado 3 y 4, en quienes recibieron agente único, en comparación con quimioterapia combinada. No hubo diferencia en relación a disfunción renal ni neuropatía grado 3 y 4, entre agente único y quimioterapia combinada.

Para la enfermedad metastásica a distancia se recomienda la quimioterapia basada en cisplatino y la segunda droga antineoplásica se debe seleccionar de acuerdo a la comorbilidad existente y a la disponibilidad de cada institución. **(Recomendación 1, Evidencia A)**

Segunda línea

Es indispensable considerar diversos factores para determinar la conveniencia de establecer la segunda línea de quimioterapia: 1) el estado físico funcional (ECOG 0-3), 2) adecuado estado hematológico, hepático, renal y neurológico, 3) sitio(s) anatómico(s) ocupados por la enfermedad tumoral y 4) el esquema de quimioterapia empleado como primera línea⁴⁰⁻⁴². La National Comprehensive Cancer Network⁶ recomienda emplear monodroga: docetaxel, gemcitabina, ifosfamida, irinotecan, mitomicina, topotecan, pemetrexed, vinorelbina o bevacizumab.

La eficacia de agentes antitumorales distintos a los análogos del platino ha sido explorada en escasos ensayos clínicos fase II^{40,42-44} con limitado número de pacientes, donde se ha observado tasa de respuesta que oscila entre 0% y 28.6%, mientras que la proporción de casos con estabilidad de la enfermedad varía de 27.2% a 53.4%; supervivencia libre de progresión 2.5-5.0 meses y supervivencia global 7.0-9.4 meses. La administración repetida de regímenes de quimioterapia basados en platino se relaciona con tasa de respuesta de 42% (36% en casos pretratados con quimio/radioterapia), intervalo libre de progresión 11.1 meses y supervivencia global 11 meses. Tanioka, et al.⁴⁵ han informado que un intervalo libre de progresión mayor a 12 meses, estado físico funcional 0 y tamaño tumoral < 3 cm son factores predictores de la respuesta, en tanto que el intervalo libre de

progresión > 6 meses y estado físico funcional 0 son factores pronóstico de la supervivencia en mujeres que han recibido dos o más esquemas de quimioterapia basados en platino.

La aplicación de esquemas combinados de quimioterapia (con o sin sales platinadas) ha sido evaluada en dos estudios fase II^{41,46}. Torfs, et al.⁴⁶ analizaron la eficacia de paclitaxel/carboplatino en la segunda línea de tratamiento como dosis densa en 19 casos o en aplicación semanal en 4 pacientes; la tasa de respuesta fue 61% para aquellas con dosis densa y 29% en la semanal⁴⁶. Por otro lado, la combinación de docetaxel y gemcitabina fue analizada en 50 pacientes, 29 con enfermedad fuera de la pelvis radiada (grupo 1) y 21 dentro de la pelvis radiada (grupo 2). En el primer grupo se observó tasa de respuesta de 21.4% y supervivencia media de 7.3 meses; comparativamente, en el segundo grupo estos parámetros fueron 9.5%, 7.9 meses, respectivamente⁴¹.

Se recomienda utilizar monodroga o combinación de dos fármacos en pacientes con buen estado funcional. La selección del o los agentes dependerá del tratamiento previamente utilizado y de la comorbilidad existente. **(Recomendación 2, Evidencia C)**

Tercera línea de quimioterapia

La literatura es limitada acerca del empleo de la tercera línea de tratamiento en cáncer cervicouterino metastásico o recurrente. De modo que este escenario parecer ser idóneo para explorar la eficacia de agentes biológicos. Dos ensayos han reportado su experiencia con el uso de imatinib⁴⁷ o gefitinib⁴⁸; ninguno de estos estudios reportó casos con respuesta al agente farmacológico. Coronel, et al.⁴² valoraron la actividad de topotecan semanal como segunda o tercera línea de tratamiento, no hubo casos con respuesta y estabilización en 27.7% de las 18 pacientes evaluables, el intervalo libre de progresión fue 3.5 meses.

Ante la ausencia de ensayos clínicos para tercera línea de quimioterapia, se recomienda el mejor cuidado de soporte para estos casos, o bien su inclusión en un ensayo clínico. **(Recomendación 2, Evidencia D)**

Recomendaciones

- La quimiorradioterapia es la modalidad terapéutica recomendada para la enfermedad recurrente o persistente después de cirugía. No recomendamos la radioterapia sola; excepto en casos donde la comorbilidad no permita llevar a cabo la radioquimioterapia. **(Recomendación 2, Evidencia C)**
- La histerectomía radical debe ser considerada solo en casos seleccionados con enfermedad recurrente de localización central, exofíticos, menores a 2 cm, lesión móvil, parametrios libres (clínicamente y mediante resonancia magnética nuclear) con confirmación histológica de la recurrencia; además, la técnica de radioterapia empleada inicialmente debe ser considerada para seleccionar a las potenciales candidatas a histerectomía radical después de radioquimioterapia. **(Recomendación 2, Evidencia D)**

- Se recomienda seleccionar los casos potenciales a exenteración pélvica de acuerdo a los factores clínicos descritos previamente. Es indispensable descartar la presencia de enfermedad metastásica a distancia a través de tomografía axial computada o PET/CT. **(Recomendación 1, Evidencia B)**
- La quimioterapia pre-exenterativa no debe ser considerada una forma estándar de tratamiento. Se recomienda diseñar un ensayo clínico aleatorizado para evaluar su eficacia y seguridad. **(Recomendación 2, Evidencia C)**
- La resección de metástasis puede ser considerada en casos seleccionados con menos de 2 lesiones, variedad epidermoide e intervalo libre de enfermedad mayor a 12 meses. Dichos casos deberán ser referidos a centros especializados. **(Recomendación 1, Evidencia C)**
- Para la enfermedad metastásica a distancia se recomienda la quimioterapia basada en cisplatino y la segunda droga antineoplásica se debe seleccionar de acuerdo a la comorbilidad existente y a la disponibilidad de cada institución. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- Se recomienda utilizar monodroga o combinación de dos fármacos en pacientes con buen estado funcional. La selección del o los agentes dependerá del tratamiento previamente utilizado y de la comorbilidad existente. **(Recomendación 2, Evidencia C)**
- Ante la ausencia de ensayos clínicos para tercera línea de quimioterapia, se recomienda el mejor cuidado de soporte para estos casos, o bien su inclusión en un ensayo clínico. **(Recomendación 2, Evidencia D)**

Referencias

- Choi JI, Kim SH, Seong CK, et al. Recurrent uterine cervical carcinoma: spectrum of imaging findings. *Korean J Radiol* 2000;1:198-207.
- Peiritti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni et al. Management or recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol* 2012;21:e59-e66.
- Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical carcinoma. *Oncologist* 2002;7:342-347.
- Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, et al. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:241-246.
- Hille A, Weiss E, Hess CF. Therapeutic outcomes and prognostic factors in the radiotherapy of recurrences of cervical carcinoma following surgery. *Strahlenther Onkol* 2003;179:742-747.
- NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology. Cervical Cancer, version 2, 2013. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en <http://www.nccn.org>
- Windschall A, Ott OJ, Sauer R, et al. Radiation therapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2005;181:545-550.
- Maneo A, Landoni F, Cormio G, et al. Concurrent carboplatin/5-Fluorouracil and radiotherapy for recurrent cervical carcinoma. *Ann Oncol* 1999;10:803-807.
- Smaniotto D, D'Agostino G, Luzi S, et al. Concurrent 5-Fluorouracil, mitomycin C and radiation with or without brachytherapy in recurrent cervical cancer: a scoring system to predict clinical response and outcome. *Tumori* 2005;9:295-301.
- Lee YS, Kim YS, Kim JH, et al. Feasibility and outcome of concurrent chemoradiotherapy for recurrent cervical carcinoma after initial surgery. *Tumori* 2010;96:553-559.
- Coleman RL, Keeney ED, Freedman RS, et al. Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1994;55:29-35.
- Rutledge S, Carey MS, Prichard H, et al. Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? *Gynecol Oncol* 1994;52:353-359.
- Maneo A, Landoni F, Cormio G, et al. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:295-301.
- Tanaka S, Nagase S, Kaiho-Sakuma M, et al. Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; febrero 13, en prensa.
- Terán-Porcayo MA, Zeichner-Gancz I, Gómez-Del Castillo RAC, et al. Pelvic exenteration for recurrent or persistent cervical cancer. *Med Oncol* 2006;23:219-223.
- Yoo HJ, Lim MC, Seo SS, et al. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at national cancer center in Korea. *J Gynecol Oncol* 2012;23: 242-250.
- Torres-Lobatón A, Lara-Gutiérrez C, Román-Bassaure E, et al. Cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación. Experiencia con 126 exenteraciones pélvicas. *GAMO* 2009;8:159-165.
- Schmidt AM, Imesch P, Fink D, et al. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:604-609.
- Torres-Lobatón A, Lara-Gutiérrez C, Torres-Rojo A, et al. Exenteraciones pélvicas por cáncer cervicouterino: factores pronósticos. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:598-604.
- López Graniel C, Dolores R, Cetina L, et al. Pre-exenterative chemotherapy, a novel therapeutic approach for patients with persistent or recurrent cervical cancer. *BMC Cancer* 2005;5:118.
- Landoni F, Zanagnolo V, Rosenberg PG, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to pelvic exenteration in patients with recurrent cervical cancer: single-institution experience. *Gynecol Oncol* 2013;130:69-74.
- Liu SP, Huang X, Ka GH, et al. 3D radiation therapy or intensity modulated radiotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer. The Shanghai Cancer Hospital Experience. *PLoS ONE* 2012;7:e40299.
- Barney BM, Petersen IA, Dowdy SC, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT) in the management of locally advanced or recurrent cervical cancer. *Radiat Oncol* 2013;8:80.
- Fokdal L, Tanderup K, Nielsen SK, et al. Image and laparoscopic guided interstitial brachytherapy for locally advanced primary or recurrent gynaecological cancer using the adaptive GEC ESTRO target concept. *Radiother Oncol* 2011;100:473-479.
- Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28-37.
- Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, et al. Robotic-image guided reirradiation of lateral pelvic recurrences: preliminary results. *Radiat Oncol* 2011;6:77.
- Guckenberger M, Bachmann J, Wulf J, et al. Stereotactic body radiotherapy for local boost irradiation in unfavourable locally recurrent gynaecological cancer. *Radiother Oncol* 2010;94:53-59.
- Höckel M. Laterally extended endopelvic resection: surgical treatment of infrailiac pelvic wall recurrences of gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:306-312.
- Hockel M. Laterally extended endopelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gynecol Oncol* 2003;91:369-377.

30. Höckel M, Horm LC, Eienkel J. (Laterally) extended endopelvic resection: surgical treatment of locally advanced and recurrent cancer of the uterine cervix and vagina based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol* 2012;127:297-302.
31. Andikyan V, Khoury-Collado F, Sonoda Y, et al. Extended pelvic resections for recurrent or persistent uterine and cervical malignancies: an update on out of the box surgery. *Gynecol Oncol* 2012;125:404-408.
32. Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2004-2007.
33. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, et al. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1179-1182.
34. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3:1079-1085.
35. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3113-3119.
36. Long III HJ, Bundy BN, Grendys EC, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-4633.
37. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649-4655.
38. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gyn Oncol* 2007;105:299-303.
39. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, et al. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD006469.
40. Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;127:451-455.
41. Symonds RP, Davidson SE, Chan S, et al. SCOTCERV: A phase II trial of docetaxel and gemcitabine and second line chemotherapy in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123:105-109.
42. Coronel J, Cetina L, Candelaria M, et al. Weekly topotecan as second- and third-line treatment in patients with recurrent or metastatic cervical cancer. *Med Oncol* 2009;26:210-214.
43. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, et al. Evaluation of Pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer and gynecologic malignancies) Group. *Ann Oncol* 2010;21:61-66.
44. Irvin WP, Price FV, Bailey H, et al. A phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1998;82:328-333.
45. Tanioka M, Katsumata N, Yonemori K, et al. Second platinum therapy in patients with uterine cervical cancer previously treated with platinum chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:337-342.
46. Torfs S, Cadron I, Amant F, et al. Evaluation of paclitaxel/carboplatin in a dose-dense or weekly regimen in 66 patients with recurrent or primary metastatic cervical cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:1332-1340.
47. Candelaria M, Arias-Bonfill D, Chávez-Blanco A, et al. Lack in efficacy for imatinib mesylate as second line treatment of recurrent or metastatic cervical cancer expressing platelet-derived growth factor receptor alpha. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1632-1637.
48. Goncalves A, Fabbro M, Lhómme C, et al. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:42-46.



Terapias blanco en cáncer cervicouterino

L. Cetina-Pérez^{a*}, M. I. Enríquez-Aceves^b, E. M. Gómez-García^c y J. Martínez-Cedillo^d

^a División de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F

^b Oncología Médica, Hospital Regional ISSSTE, León Gto

^c Oncología Médica, Unidad Funcional de Ginecología, Centro Oncológico Estatal ISSEMYM

^d Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F

PALABRAS CLAVE

Cáncer cervicouterino; Anticuerpos monoclonales; Terapias blanco; Mutaciones; Genes; Quimioterapia.

Resumen El cáncer cervicouterino en etapas avanzadas o metastásicas, recurrentes y persistentes en pacientes no candidatas a cirugía ni radioterapia tiene muy pobre pronóstico, aun con los mejores tratamientos citotóxicos (cisplatino en combinación con paclitaxel, gemcitabina, topotecan o vinorelbina). De modo que la necesidad de investigar nuevas drogas es prioritaria para mejorar la supervivencia y calidad de vida de las pacientes. Se ha confirmado que el cáncer cervicouterino expresa ciertos genes (EGFR, HER2, ALK, BRAF, FLT3, JAK2, VEGFR2 (KDR), KIT, PDGFRA y RET) que pueden ser tratados con terapia blanco. Sin embargo, la controversia existente en torno a ello hace necesarios estudios de alteraciones moleculares en esta enfermedad. Dos agentes han demostrado resultados promisorios en estudios aleatorizados: el anticuerpo monoclonal bevacizumab, combinado con quimioterapia en los dobletes de (cisplatino-paclitaxel o topotecan-paclitaxel) y, aunque con limitantes, el pazopanib. Los resultados de algunos estudios sugieren que gefinitib, erlotinib y lapatinib no son activos para cáncer cervicouterino. Una de las probables explicaciones sería que en esta neoplasia no se reportan mutaciones puntuales en los exones 18-21 del gen EGFR. Igualmente, se deberán mostrar los resultados de los anti EGFR (cetuximab, panitumab, nimotuzumab) en estudios clínicos concluyentes metodológicamente. Es necesario continuar investigaciones con otros medicamentos como m-TOR, inhibidores de PARP y agentes de inmunoterapia.

KEYWORDS

Cervical cancer; Monoclonal antibodies; Targeted therapies; Mutations; Genes; Chemotherapy.

Targeted therapies in cervical cancer

Abstract Cervical cancer in advanced, metastatic, recurrent, and persistent stages in patients who are not candidate for surgery or radiotherapy has a rather poor prognosis, even if the patients are under the best cytotoxic treatments (cisplatin in combination with paclitaxel, gemcitabine, topotecan, or vinorelbine). Thus, the need for research of new drugs is decisive to

*Autor para correspondencia: Av. San Fernando, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080. Teléfono: 54 85 1237. Correo electrónico: micentalucely@yahoo.com

improve the survival and the quality of life of the patients. It has been confirmed that cervical cancer expresses certain genes (EGFR, HER2, ALK, BRAF, FLT3, JAK2, VEGFR2 (KDR), KIT, PDGFR, and RET) which may be treated with targeted therapies. Nevertheless, the existing controversy underlines the need to perform clinical trials on molecular alterations in this disease. Two agents have demonstrated promising results in randomized studies: the monoclonal antibody bevacizumab, combined with doublet chemotherapy (cisplatin-paclitaxel or topotecan-paclitaxel) and, in spite of its limited efficacy, pazopanib. Some outcomes in certain trials suggest that gefitinib, erlotinib, and lapatinib are not active for cervical cancer. One of the likely reasons is that no mutations in exons 18-21 of the EGFR gene are reported in this neoplasm. Likewise, conclusive results in methodologically sound clinical trials with anti-EGFR agents must be shown (cetuximab, panitumumab, nimotuzumab). It is also vital to continue the research on other drugs like m-TOR, PARP inhibitors, and immunotherapy agents.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) en etapas avanzadas o metastásicas, recurrentes y persistentes en pacientes no candidatas a cirugía ni radioterapia tiene muy pobre pronóstico, aún con los mejores tratamientos citotóxicos, como se demostró en el estudio del Gynecology Oncology Group (GOG)- 204 a base de dobles (cisplatino seguido de paclitaxel, gemcitabina, topotecan o vinorelbina), lo cual resulta en una mediana de supervivencia entre 10 y 12.9 meses¹⁻⁵, que es poco satisfactoria y hace clara la necesidad de investigar nuevas drogas para estas pacientes, con el objetivo de mejorar su supervivencia y su calidad de vida.

Desde la innovación e introducción de los blancos moleculares como un abordaje “racional inteligente” para el tratamiento del cáncer, y a pesar de las grandes expectativas, aún existen controversias debido a que, por razones desconocidas, algunos casos tienen resultados espectaculares en una pequeña proporción de los tumores sólidos, probablemente por el llamado “fenómeno de adicción génica”, el cual resulta una excepción más que una regla⁶.

Sin embargo, en el CaCu aún es necesario investigar su perfil genético, ya que aunque algunos autores como Sanger, et al.⁷ han reportado resultados donde la frecuencia de mutaciones encontradas en CaCu fueron BRCA2 (8%), FBXW7 (8%), K-RAS (8%), MSH2 (8%), PI3KA (31%), PTEN (8%), RB1 (8%), STK11 (23%) y TP53 (23%), los datos siguen siendo insuficientes. Se han utilizado algunas terapias blanco contra algunos genes más comunes en otros tipos de tumores, tales como son el EGFR, HER2, ALK, BRAF, FLT3, JAK2, VEGFR2 (KDR), KIT, PDGFR y RET; no obstante, estos datos se obtuvieron de sólo 13 muestras de tumores primarios, por lo que nuevamente la evidencia aún no es contundente. De este modo, se concluye que son necesarios estudios de alteraciones moleculares en esta enfermedad.

Estos nuevos agentes biológicos modulan diferentes vías de señalización, entre los que se encuentran: los inhibidores de la angiogénesis, blancos del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), del ciclo celular, metaloproteinasas, ciclo-oxigenasa-2 (COX-2), blancos de rapamicina (mTOR), o proteosoma^{8,9}.

Blancos del factor receptor de crecimiento epidérmico

Los blancos biológicos del factor del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) aprobados para CaCu (también conocidos como HER1) son glicoproteínas de 170Kd y uno de los cuatro miembros de la familia HER que son activados por su ligando (factor de crecimiento epidérmico) a través de la homo o hetero-dimerización, lo cual, deja una autofosforilación del receptor, seguido del reclutamiento de algunas proteínas a nivel intracelular. Este adaptador de proteínas avanza río abajo mediante el uso de las vías de señalización de Ras/Raf/Mitogeno activador de cinasas (MAPK) o la vía de Fosfadilinositol 4-5 bifosfonato 3 cinasa (PI3K), mientras la fosfolipasa C γ y el transductor de señal y activador de transcripción (STAT), además de otros factores de la transcripción se unen directamente al receptor.

PI3K puede unirse también directamente a cualquiera de los receptores de erbB (HER-2, HER-3 y HER 4) o heterodímeros de EGFR. La activación de los receptores sigue tres posibles rutas: 1) reciclado, 2) degradación liso-somal y 3) translocación nuclear. Una vez en el núcleo, EGFR puede comportarse tanto como un factor de transcripción verdadero o como un coregulador de otros genes transactivadores. Ambas vías resultan en la activación nuclear de los genes asociados con proliferación celular, evasión de la apoptosis y metástasis^{10,11}. Interesantemente, al menos tres de los oncogenes tempranos del HPV, E5, E6 y los productos de E7 dejan una sobrerregulación de EGFR en el CaCu por ambos mecanismos tanto transcripcionales como postranscripcionales¹².

En CaCu, los rangos de expresión de EGFR oscilan desde 6-90%, dependiendo de la metodología del estudio. La sobre-expresión ha sido asociada con pobre pronóstico en algunos estudios; sin embargo, en otros no se han reproducido estos resultados¹³. Por otro lado, el significado de la expresión del EGFR no está claramente entendido, aunque algunos datos sugieren que es un potencial blanco molecular.

Actualmente, hay dos vías farmacológicas diferentes de los inhibidores de EGFR: los inhibidores de tirosin cinasa y los anticuerpos monoclonales anti-EGFR.

Al respecto, Goncalves, et al.¹⁴ reportaron en un estudio multicéntrico, abierto de 30 pacientes, la eficacia y la

tolerabilidad de genitinib 500 mg/día en segunda o tercera línea de tratamiento en CaCu con enfermedad locorregional recurrente o metastásico. En este estudio, genitinib fue bien tolerado y los eventos adversos ocurrieron principalmente en piel y gastrointestinal. En cuanto a eficacia, 28 pacientes fueron evaluables, no se documentaron respuestas objetivas; sin embargo, reportó 6 (20%) con enfermedad estable (EE), con una mediana de duración de 111.5 días, una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 37 días y una mediana de supervivencia global (SG) de 107 días. La correlación de la expresión del EGFR y la actividad tumoral no fue establecida, aunque pareciera que no existe correlación en este hecho.

Erlotinib, otra molécula pequeña que inhibe EGFR, fue administrado a 150 mg/día hasta progresión de la enfermedad o máxima tolerancia. Un total de 28 pacientes con CaCu de células escamosas fueron incluido en este estudio. De éstas, 18 pacientes tuvieron un régimen previo de quimioterapia, 7 dos regímenes y 24 tuvieron radioterapia primaria. No se observaron respuestas objetivas, aunque 16% presentó EE y solamente una paciente tuvo una SLP de 6 meses o más (4%). Erlotinib fue bien tolerado y los eventos adversos más comúnmente reportados fueron toxicidad gastrointestinal, fatiga y *rash*¹⁵.

Erlotinib también ha sido evaluado en asociación al cisplatino como radiosensibilizador en cáncer cervicouterino localmente avanzado (CCLA). Este estudio fase I probó erlotinib a dosis de 50/100/150 mg combinado con cisplatino (40 mg/m², semanalmente, 5 ciclos) y radioterapia convencional. Fueron incluidas 15 pacientes y, globalmente, fue bien tolerada la combinación. Los autores concluyen que la máxima dosis tolerada es de 150 mg¹⁶. En un estudio subsecuente fase II, los autores reportan respuestas completas (RC) de 91.3% en 23 pacientes con CLA (IIB-IIIB) con este esquema. El régimen fue bien tolerado con toxicidad grado 3, específicamente diarrea y *rash* en 3 (12%) y 5 (20%) de los pacientes, respectivamente¹⁷. El rango de RC se encuentra dentro de los rangos obtenidos con quimio-radioterapia y con una mediana de seguimiento de 9 meses (3-25 meses). Aunque el seguimiento del estudio es muy corto, es necesario mencionar que ninguno de los 23 pacientes había progresado.

Lapatinib, un blanco molecular dual de los receptores de tirosin cinasa (TK) inhibe bloqueando ambos receptores del EFG (HER1 y HER2) y también se ha sido utilizado en CaCu. En un estudio doble ciego, aleatorizado, que compara lapatinib con pazopanib (inhibidor de TK angiogenesis) y un tercer brazo con la combinación de ambos; sin embargo, este tercer grupo fue descontinuado en el análisis interino por falta de eficacia. Los rangos de respuesta fueron de 5% para lapatinib vs 9% para pazopanib, con una mediana de SG de 44.1 vs 49.7 semanas, respectivamente. La diferencia en cuanto a la SG no fue estadísticamente significativa (es importante mencionar que este estudio no fue diseñado para SG). El estudio demostró el beneficio de pazopanib en pacientes con CaCu avanzado y recurrente al documentar mejoría en la SLP con una mediana de 18.1 semanas, comparado con lapatinib 17.1, la diferencia fue estadísticamente significativa, lo cual sentó las bases para seguir explorando la eficacia de pazopanib¹⁸.

Los pocos estudios con que se cuenta, el tamaño de muestra de éstos y los resultados obtenidos sugieren que

gefitinib, erlotinib y lapatinib no son activos para CaCu. Una de las probables explicaciones sería que en el CaCu no se reportan mutaciones puntuales en los exones 18-21 del gen EGFR^{19,20}, por la falta del fenómeno de adición génica observada en otros tipos de cáncer como el de pulmón de células no pequeñas, que responden a estos agentes.

Anticuerpos monoclonales en contra del EGFR son estudiados también en CaCu

Cetuximab fue estudiado por el GOG como agente único a dosis convencionales en un estudio fase II con pacientes con CaCu recurrente y persistente. El tratamiento fue bien tolerado y 5 pacientes (14.3%) tuvieron EE; sin embargo, no se observaron respuestas objetivas en 35 pacientes evaluables²¹. Otro estudio fase II, multicéntrico, probó la combinación con quimioterapia paliativa a base de cisplatino y topotecan a dosis convencionales. Cetuximab fue añadido a dosis inicial de 400 mg/m², seguido de dosis subsecuentes semanales de 250 mg/m² en pacientes con enfermedad avanzada y pretratadas. El estudio fue detenido en la paciente 18, de 44 planeadas debido a la toxicidad excesiva, principalmente mielosupresión. Aunque no se reportaron respuestas clínicas completas, si se reportaron respuestas parciales en 6 pacientes (32%) y EE en otras 6 (32%)²². Un tercer estudio con una muestra mayor, (69 pacientes elegibles) con CaCu recibieron cisplatino a 30 mg/m² en el día 1 y 8, combinado con una dosis estándar de cetuximab. Las respuestas fueron bajas de 9% y 16% sin o con algún tratamiento previo respectivamente²³. Desafortunadamente, el K ras mutado (buen predictor de respuesta en cáncer colorrectal) fue encontrado solamente en 13.9% de los pacientes con adenocarcinoma de cervix y en 0.7% de los cánceres epidermoides²⁴. Por lo tanto, se descartó el uso de este predictor en CaCu. Es necesario mencionar que el papel de cetuximab combinado con QT necesita de mayor exploración. Cetuximab también ha sido utilizado para el CLA como radiosensibilizador²⁵. Actualmente, un estudio aleatorizado, fase II, compara el cisplatino semanal vs. cisplatino cetuximab en CCLA (estudio NCT00957411); mientras el estudio NCT00292955 es un estudio fase II de un grupo, en el cual, cetuximab es administrado antes, durante y después de la quimio-radioterapia.

Panitumumab y nimotuzumab —otros dos anticuerpos monoclonales anti-EGFR— actualmente se encuentran en estudio clínico en combinación con cisplatino y radioterapia en pacientes con CCLA: panitumumab en un estudio fase II de un solo brazo (NCT01158248), mientras nimotuzumab en un estudio aleatorizado, fase II (NCT01301612).

Existe un estudio fase II con nimotuzumab + gemcitabina en monodroga en pacientes con cáncer cervicouterino recurrente y persistente pretratadas con 2 o 3 líneas de quimioterapia, cuyos resultados alentadores y de baja toxicidad (*In press*)²⁶. Para demostrar la eficacia de este medicamento en CaCu, actualmente se está dirigiendo un estudio fase III aleatorizado, doble ciego, con nimotuzumab y quimioterapia con cisplatino y vinorelbina a dosis convencionales (NCT02083211). Los resultados de estos estudios son ansiosamente esperados.

Terapia anti-angiogénica en CaCu

La angiogénesis tiene una función crítica en el crecimiento y supervivencia de las células tumorales en una variedad de cánceres y, por tanto, se considera muy atractiva como terapia blanco. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un papel pivote en el control de la angiogénesis, en el crecimiento del tumor y en las metástasis²⁵.

El incremento de la producción de VEGF en CaCu es multifactorial. Existe evidencia que sugiere que el HPV (*Human Papillomavirus*) estimula directamente la producción de VEGF. La sobre-regulación de la oncoproteína E6 se asocia con la producción de VEG. E6 parece promover a VEGF de manera independiente a p53. Además, HPV 16 E6 y E7 han demostrado disminuir la regulación de los inhibidores de la angiogénesis como la trombospodina-1 y mas-pin²⁷⁻³⁰.

Recientemente, se han reportado estudios pre-clínicos en CaCu con el anticuerpo monoclonal bevacizumab, usado para el cáncer de colon, pulmón, mama y cáncer de células renales. En un estudio retrospectivo, de 6 mujeres con enfermedad metastásica (quienes recibieron 5 fluorouracilo y luego bevacizumab) se demostró 67% de beneficio clínico con una mediana del tiempo de progresión de 4.3 meses³¹.

Con base en los reportes previos, un estudio fase II del GOG evaluó la eficacia y tolerabilidad de bevacizumab. Éste fue administrado a 15 mg/kg intravenoso cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o intolerancia al mismo por toxicidad. El estudio reportó respuestas parciales (RP) 5 (10.9%) y 11 (23.9%) de EE de 46 pacientes estudiadas, lo cual se tradujo en una mediana de SLP y SG de 3.4 y 7.9 meses, respectivamente. El tratamiento fue bien tolerado. Se registraron 8 eventos relacionados con toxicidad hematológica grado 3, cinco pacientes presentaron trombosis venosa profunda, y hubo un episodio de sangrado transvaginal grado 4 y una fístula urinaria grado 4. Otros eventos grado 3 incluyeron hipertensión arterial, que no requirió que la terapia se descontinuará. La actividad de bevacizumab, observada en este estudio fue importante y superior a la actividad por cualquier otro agente estudiado por la GOG en pacientes con CaCu³². Estos resultados del GOG dieron pauta al estudio fase III en CCLA, en el cual se analizaron cuatro regímenes de tratamiento paliativo, 2 con quimioterapia en duplete basado o no en platino y 2 con los esquemas anteriores + bevacizumab. El grupo 1 "estándar" consistió en cisplatino/ paclitaxel; grupo 2, cisplatino/ paclitaxel seguido de bevacizumab; grupo 3, paclitaxel/ topotecan (sin cisplatino) y el grupo 4 paclitaxel/ topotecan seguido de bevacizumab. En este estudio (reportado recientemente) se demostró incremento en la supervivencia global de 17 vs 13.3 meses superior a favor del grupo de QT en combinación con bevacizumab. Demostró también un incremento de la SLP a favor de este grupo de 8.2 vs 5.3 meses. La toxicidad fue mayor en los grupos con bevacizumab; sin embargo, fue tolerable³³.

Dos ensayos adicionales han estudiado el uso de bevacizumab como radiosensibilizador, el estudio NCT00545792, seguido de radioterapia pélvica. Finalmente, el Grupo Oncológico de Radioterapia (RTOG) ha completado un estudio fase II en el cual utilizó el bevacizumab seguido de radioterapia y cisplatino en pacientes con CCLA en estadios clínicos IIB y IIIB, en el cual se demostró una SG de 81.3% y SVLE de 67.8% a 3 años, con toxicidad tolerable, no mencionan eventos tromboticos ni fístulas³⁴.

La terapia anti-angiogénica no ha sido limitada a bevacizumab. Pazopanib es un inhibidor de TK de segunda generación en contra del VEGFR-1, -2, and -3, PDGFR-alfa, PDGFR-beta y c-kit. Los estudios preclínicos demostraron una excelente actividad anti-angiogénica y antitumoral³⁵. La actividad del pazopanib fue comparada con lapatinib (un inhibidor de HER1 y HER2 TK) y la combinación de ambos en 230 pacientes con CaCu recurrente en primera y segunda línea de quimioterapia, ya comentado en párrafos anteriores³⁶.

Cediranib es una molécula pequeña oral biodisponible, que potencialmente inhibe la actividad de las TK y de los receptores de VEGF 1 (VEGFR-1; Flt-1), VEGFR-2 (KDR) y VEGFR-3 (Flt-4), el cual media la angiogénesis y la linfa-angiogénesis³⁷. Actualmente está siendo evaluada en un estudio aleatorizado fase II que compara carbopaltino paclitaxel con o sin cediranib en (cáncer cervicouterino avanzado) ACC (NCT01229930).

Brivanib es un inhibidor dual de TK que muestra selectividad en contra de VEGFR-2 y EGFR³⁸. Es otra molécula pequeña inhibidora de la angiogénesis, que actualmente esta siendo explorada en un estudio fase II para pacientes ACC (NCT01267253).

Otros inhibidores de tirosina- cinasas

Imatinib (un agente inhibidor de BCR-ABL, c-KIT, PDGFR TK) ha sido probado en CaCu persistente y recurrente. Además de que todos los pacientes expresaron PDGFR- alfa en > 10% de todas las células malignas, cuatro coexpresaron PDGFR-beta; sin embargo, no tuvieron respuestas³⁹. Sorafenib —multi-inhibidor de TK— está siendo evaluado en un estudio fase I-II en combinación con quimiorradioterapia en CLA (NCT00510250). Un estudio fase II de sunitinib, otro multi-inhibidor de TK (NCT00389974) fue evaluado y completado en CCA, los resultados están pendientes.

Inhibidores de mTOR

El mTOR juega un papel importante en la vía de PI3 cinasa/ AKT, involucrada en la proliferación del tumor y en la angiogénesis. Inhiben la expresión de VEGF en la célula endotelial; también induce la proliferación endotelial celular. Estos incluyen deforolimus, everolimus, rapa-mycin (sirolimus) y temsirolimus⁴⁰. Datos recientes muestran que la alta expresión p-mTOR está asociada con resistencia a radioterapia; por lo tanto, inhibir mTOR podría ser un blanco terapéutico en CaCu⁴¹. Temsirolimus fue probado en un estudio fase I con topotecan en neoplasias ginecológicas. Esta combinación (topotecan 1 mg/m² y temsirolimus 25 mg, ambos en los días 1, 8 y 15 de 28 en pacientes sin RT previa) podría ser un tratamiento potencial; no obstante, la principal toxicidad reportada fue mielosupresión severa en pacientes con RT previa⁴².

Inhibidores de PARP

Poli (adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerases (PARP) son clave para reparar las bases dañadas. La inhibición farmacológica de PARP induce muerte celular en tumores con mutaciones en ciertas vías de reparación del DNA, tales

como la vía del BRCA de doble cadena. Los inhibidores de PARP han demostrado sucesos terapéuticos importantes en pacientes con cáncer de mama, ovario con con mutaciones de BRCA 1/2, así como en el tratamiento de las pacientes de mama triple negativo⁴³. Aunque las mutaciones de BRCA1/2 son poco comunes en CaCu, datos preclínicos sugieren que los inhibidores de PARP potencian el efecto de la RT en diversos tumores como, pulmón, colorectal, cabeza y cuello, glioma, próstata y CaCu^{44,45}. Recientemente, un estudio fase I-II de veliparib con paclitaxel (NCT01281852), así como otro fase II de veliparib con topotecan seguido de G-CSF/pegG-CSF (NCT01266447) se están llevando a cabo en CCA. Olaparib seguido de paclitaxel también está siendo evaluado en neoplasias ginecológicas. (NCT01237067).

Drogas epigenéticas

La terapia epigenética del cáncer es una modalidad promisoriosa bajo desarrollo, particularmente con el uso de metiltransferasas del DNA (DNMT) y desacetilasa de histonas (HDAC), utilizada sola o en combinación. A la fecha, dos inhibidores de HDAC (vorinostat y depsipeptide) han sido aprobados para el linfoma cutáneo de células T; mientras que dos inhibidores de DNMT, decitabine y azacitidine han sido aprobados para síndromes mielodisplásicos⁴⁶. En CaCu se han establecido alteraciones epigenéticas. Se sabe que las oncoproteínas de E6/ E7 del HPV interactúan con enzimas de DNMT y HDAC, lo cual además de la transformación celular, podría participar en la inactivación transcripcional de un número alto de genes supresores⁴⁷. Estudios tempranos con inhibidores de DNMT solo o en combinación con cisplatino en CCA han demostrado modesta actividad anti-neoplásica; sin embargo, la mielosupresión ha sido una limitante^{48,49}. Existe información limitada de los inhibidores de HDAC para CaCu, incluida la estabilización sostenida en una paciente tratada en un estudio fase I de inhibidores de HDAC MS-275, y mayor respuesta en paciente con CaCu refractaria tratada con HDAC y epirrubicina^{50,51}. Hidralazina, un agente antihipertensivo reposicionado como un inhibidor de la metilación del DNA⁵², en combinación con el ácido valproico, muestra un efecto inhibitorio de crecimiento *in vitro* e *in vivo*, quimiosensibiliza un efecto sinérgico sobre la expresión global de genes^{53,54} y sobrerregula la expresión de antígeno humano de clase I leucocitario y antígeno específico citotóxico T de la respuesta linfocitaria en células de CaCu⁵⁵. En un estudio piloto se examinó la combinación de hidralazina y valproato con cisplatino en 18 pacientes con CCLA y se demostraron respuestas clínicas completas en 100%, después de RT⁵⁶, lo cual confirma la radiosensibilización observada de las drogas epigenéticas en modelos experimentales⁵⁷.

Un estudio fase III en primera línea en CCA evaluó la combinación de cisplatino+ topotecan (CT) con o sin hidralazina y ácido valproico (HV) en 36 pacientes de quienes 17 fueron asignadas a CT + HV y 19 a CT + placebo. El tratamiento fue bien tolerado, pero con mayor toxicidad hematológica en el grupo experimental. Hubo un incremento de respuesta y EE en el grupo de HV y a una mediana de seguimiento de 7 meses (rango, 1-22 meses), con una mediana de SLP de 6 meses para el grupo de CT + placebo y 10 meses para el grupo de CT + HV ($p = 0.0384$, dos colas)⁵⁸. Aunque estos son

resultados preliminares, este estudio representa el primer estudio clínico aleatorizado que demuestra una ventaja significativa en SLP a favor del tratamiento epigenético con el tratamiento de CT en CCA. Estos resultados sugieren que el tratamiento epigenético podría jugar un papel importante en el CaCu; no obstante, es necesario confirmar estos resultados con otros estudios clínicos que son requeridos para confirmar su eficacia.

Agentes de inmunoterapia en CaCu

Existen pocos agentes misceláneos que activan la respuesta inmune con objetivo terapéutico en cáncer cervical; sin embargo, éstos se encuentran en un estadio temprano de desarrollo en CaCu. Estos incluyen mapatumumab, un anticuerpo monoclonal que activa el factor de necrosis tumoral e induce un ligando receptor-1 de apoptosis (TRAIL-R1)⁵⁹. Entre otros, se encuentra bryosta-tin-1, un compuesto natural que actúa en el receptor 4 de *Toll-like* receptor 4 (TLR-4) l, que induce citoquinas y quemocinas en células dendríticas, incluso la interleucina 12, con administración sistémica⁶⁰.

Conclusiones

El CaCu es una enfermedad prevenible, muy frecuente en todo el mundo, de predominio en países de recursos limitados. Actualmente, en México, las políticas de salud contra el CaCu incluyen la vacunación contra el HPV y la detección oportuna de CaCu; sin embargo, los resultados de estas acciones serán tangibles a largo plazo. Por lo tanto, deberá continuarse la búsqueda de mejores métodos diagnósticos y de tratamiento en CCLA Y CCA con el objetivo de incrementar las respuestas, la SG y la SLE, sin afectar la calidad de vida de las pacientes.

Existen varios estudios clínicos de predominio fase I-II, que investigan los blancos moleculares como radiosensibilizadores en CCLA o en combinación con quimioterapia sistémica en CCA. La mayoría de estos estudios clínicos con tamaños de muestra limitada, no reportó respuestas completas ni parciales.

Dos agentes, en particular, han demostrado resultados promisorios en estudios aleatorizados: el anticuerpo monoclonal bevacizumab combinado con quimioterapia en los dobletes de (cisplatino, paclitaxel o topotecan, paclitaxel) y con sus limitantes el pazopanib, pero serán necesarios otros estudios que demuestren la consistencia de los estudios previos. Por otro lado, se deberán mostrar los resultados de los anti EGFR (cetuximab, panitumumab, nimotuzumab) en estudios clínicos concluyentes metodológicamente.

Otros medicamentos; tales como los epigenéticos deberán demostrar la consistencia en SG y SLE en estudios clínicos con mayor soporte metodológico.

Es necesario continuar investigaciones con otros medicamentos como m-TOR, inhibidores de PARP y agentes de inmunoterapia.

Declaración de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses, ni ha recibido pago alguno por este capítulo del consenso.

Recomendaciones

- Los pocos estudios con los que se cuenta, el tamaño de muestra de éstos y los resultados obtenidos sugieren que gefinitib, erlotinib y lapatinib no son activos para CaCu. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- En resumen, la angiogénesis es la vía más promisoriosa y explotada en CaCu. Los anticuerpos monoclonales como cetuximab, en combinación con la QT en estudios con limitaciones en el tamaño de muestra demuestran respuestas interesantes; sin embargo, resultó muy tóxico. **(Recomendación 1, Evidencia B)**
- Pazopanib es un anticuerpo que aún debería explorarse. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- En la actualidad, bevacizumab es recomendado debido a los resultados obtenidos en un estudio fase III, el cual demostró resultados alentadores en SG y SLP **(Recomendación 1, Evidencia A)**; sin embargo, resultó con datos de toxicidad que deberán explorarse con otros estudios clínicos, junto con su consistencia clínica y reproducibilidad. Deberán esperarse los resultados de los estudios de nimotuzumab, cediranib y brivanib. **(Recomendación 1, Evidencia A)**
- La modalidad de QTRT concomitante con algunos anticuerpos monoclonales como bevacizumab aun debería explorarse **(Recomendación 1, Evidencia C)**
- Imatinib es un agente que no demostró respuestas en CaCu. **(Recomendación 1, Evidencia C)**
- Otros agentes como los inhibidores de m-Tor, inhibidores de PARP y drogas epigenéticas actualmente no pueden recomendarse como tratamiento para CaCu, se requiere de estudios clínicos para su evaluación. **(Recomendación 2, Evidencia C)**

Referencias

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Dueñas-González A, Cetina L, Coronel J, et al. Pharmacotherapy options for locally advanced and advanced cervical cancer. *Drugs* 2010;70:403-432.
3. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649-4655.
4. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3113-3119.
5. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-4633.
6. Weinstein IB, Begemann M, Zhou P, et al. Disorders in cell circuitry associated with multistage carcinogenesis: exploitable targets for cancer prevention and therapy. *Clin Cancer Res* 1997;3:2696-2702.
7. Available from: http://www.sanger.ac.uk/perl/genetics/CGP/core_line_viewer?action=byhist&ss=NS&sn=cervix&s=3
8. Dueñas-González A, Cetina L, Coronel J, et al. Emerging Drugs for Cervical Cancer. *Expert Opin. Emergin Drugs* 2012;17:203-218.
9. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;126:291-303.
10. Pim D, Collins M, Banks L. Human papillomavirus type 16 E5 gene stimulates the transforming activity of the epidermal growth factor receptors. *Oncogene* 1992;7:27-32.
11. Akerman GS, Tolleson WH, Brown KL, et al. Human papillomavirus type 16 E6 and E7 cooperate to increase epidermal growth factor receptor (EGFR) mRNA levels, overcoming mechanisms by which excessive EGFR signaling shortens the life span of normal human keratinocytes. *Cancer Res* 2001;61:3837-3843.
12. Sizemore N, Choo CK, Eckert RL, et al. Transcriptional regulation of the GF receptor promoter by HPV16 and retinoic acid in human ectocervical epithelial cells. *Exp Cell Res* 1998;244:349-356.
13. Hu G, Liu W, Mendelsohn J, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and human papillomavirus E6/E7 proteins in cervical carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1271-1276.
14. Goncalves A, Fabbro M, Lhommé C, et al. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:42-46.
15. Schilder RJ, Sill MW, Lee YC, et al. A phase II trial of erlotinib in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:929-933.
16. Nogueira-Rodrigues A, do Carmo CC, Viegas C, et al. Phase I trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6324-6329.
17. Ferreira CG, Erlich F, Carmo CC, et al. Erlotinib (E) combined with cisplatin (C) and radiotherapy (RT) for patients with locally advanced squamous cell cervical cancer: a phase II trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2008 (May 20 Suppl); 26(15S):5511.
18. Monk BJ, Mas Lopez L, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3562-3569.
19. Arias-Pulido H, Joste N, Chavez A, et al. Absence of epidermal growth factor receptor mutations in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:749-754.
20. Longatto-Filho A, Pinheiro C, Martinho O, et al. Molecular characterization of EGFR, PDGFRA and VEGFR2 in cervical adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2009;9:212.
21. Santin AD, Sill MW, Boardman CH. Phase II trial of cetuximab in the treatment of persistent or recurrent squamous or non-squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2011;122(3):495-500.
22. Kurtz JE, Hardy-Bessard AC, Deslandes M, et al. Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: a phase II GINECO trial. *Gynecol Oncol* 2009;113:16-20.
23. Farley J, Sill MW, Birrer M, et al. Phase II study of cisplatin plus cetuximab in advanced, recurrent, and previously treated cancers of the cervix and evaluation of epidermal growth factor receptor immunohistochemical expression: a

- Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011;121:303-308.
24. Kang S, Kim HS, Seo SS, et al. Inverse correlation between RASSF1A hypermethylation, KRAS and BRAF mutations in cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:662-666.
 25. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-578.
 26. Cetina L, Crombet T, Jiménez R, et al. A phase II trial to evaluate nimotuzumab as second- or third-line treatment or more in patients with recurring or persistent locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. (In Press).
 27. Kerbel R.S. Tumor angiogenesis. *N England J Med* 2008;358:2039-2049.
 28. Guidi AJ, Abu-Jawdeh G, Berse B, et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1237-1245.
 29. Lee JS, Kim HS, Park JT, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in the progression of cervical neoplasia and its relation to angiogenesis and p53 status. *Anal Quant Cytol Histol* 2003;25:303-311.
 30. López-Ocejo O, Vilorio-Petit A, Bequet-Romero M, et al. Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene* 2000;19:4611-4620.
 31. Wright JD, Viviano D, Powell MA, et al. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:489-493.
 32. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecology Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:1069-1074.
 33. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734-743.
 34. Scheffter TE, Winter K, Kwon JS, et al. A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):1179-1184.
 35. Sonpavde G, Hutson TE. Pazopanib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Curr Oncol Rep* 2007;9:115-119.
 36. Monk BJ, Pandite LN. Survival data from a phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4845.
 37. Wedge SR, Kendrew J, Hennequin LF, et al. AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer. *Cancer Res* 2005;65:4389-4400.
 38. Díaz-Padilla I, Siu LL. Brivanib alaninate for cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:577-586.
 39. Taja-Chayeb L, Chavez-Blanco A, Martínez-Tlahuel J, et al. Expression of platelet derived growth factor family members and the potential role of imatinib mesylate for cervical cancer. *Cancer Cell Int* 2006;6:22.
 40. Fasolo A, Sessa C. mTOR inhibitors in the treatment of cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:1717-1734.
 41. Kim MK, Kim TJ, Sung CO, et al. High expression of mTOR is associated with radiation resistance in cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2010;21:181-185.
 42. Temkin SM, Yamada SD, Fleming GF. A phase I study of weekly temsirolimus and topotecan in the treatment of advanced and/or recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2010;117:473-476.
 43. Rios J, Puhalla S. PARP inhibitors in breast cancer: BRCA and beyond. *Oncology* 2011;25:1014-1025.
 44. Powell C1, Mikropoulos C, Kaye SB, et al. Pre-clinical and clinical evaluation of PARP inhibitors as tumour-specific radiosensitisers. *Cancer Treat Rev* 2010;36:566-575.
 45. Ghosh U, Bhattacharyya NP. Induction of apoptosis by the inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase in HeLa cells. *Mol Cell Biochem* 2009;320:15-23.
 46. Schneider-Stock R, Ocker M. Epigenetic therapy in cancer: molecular background and clinical development of histone deacetylase and DNA methyltransferase inhibitors. *Drugs* 2007;10:557-561.
 47. Dueñas-González A, Lizano M, Candelaria M, et al. Epigenetics of cervical cancer. An overview and therapeutic perspectives. *Mol Cancer* 2005;4:38.
 48. Vermorken JB, Tumolo S, Rozenaal KJ, et al. 5-aza-2'-deoxycytidine in advanced or recurrent cancer of the uterine cervix. *Eur J Cancer* 1991;27:5216-5217.
 49. Pohlmann P, DiLeone LP, Cancellaria AI, et al. Phase II trial of cisplatin plus decitabine, a new DNA hypomethylating agent, in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2002;25:496-501.
 50. Gore L, Rothenberg ML, O'Bryant CL, et al. A phase I and pharmacokinetic study of the oral histone deacetylase inhibitor, MS-275, in patients with refractory solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res* 2008;14:4517-4525.
 51. Munster P, Marchion D, Bicaku E, et al. Phase I trial of histone deacetylase inhibition by valproic acid followed by the topoisomerase II inhibitor epirubicin in advanced solid tumors: a clinical and translational study. *J Clin Oncol* 2007;25:1979-1985.
 52. González-Fierro A, Vasquez-Bahena D, Taja-Chayeb L, et al. Pharmacokinetics of hydralazine, an antihypertensive and DNA-demethylating agent, using controlled-release formulations designed for use in dosing schedules based on the acetylator phenotype. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49:519-524.
 53. Chávez-Blanco A, Perez-Plasencia C, Perez-Cardenas E, et al. Antineoplastic effects of the DNA methylation inhibitor hydralazine and the histone deacetylase inhibitor valproic acid in cancer cell lines. *Cancer Cell Int* 2006;6:2.
 54. De la Cruz-Hernández E, Perez-Plasencia C, Pérez-Cardenas E, et al. Transcriptional changes induced by epigenetic therapy with hydralazine and magnesium valproate in cervical carcinoma. *Oncol Rep* 2011;25:399-407.
 55. Mora-García Mde L, Dueñas-González A, Hernández-Montes J, et al. Up-regulation of HLA class-I antigen expression and antigen-specific CTL response in cervical cancer cells by the demethylating agent hydralazine and the histone deacetylase inhibitor valproic acid. *J Transl Med* 2006;4:55.
 56. Candelaria M, Cetina L, Pérez-Cárdenas E, et al. Epigenetic therapy and cisplatin chemoradiation in FIGO stage IIIB cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31:386-391.
 57. De Schutter H, Nuyts S. Radiosensitizing potential of epigenetic anticancer drugs. *Anticancer Agents Med Chem* 2009;9:99-108.
 58. Coronel J, Cetina L, Pacheco I, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of chemotherapy plus epigenetic therapy with hydralazine valproate for advanced cervical cancer. Preliminary results. *Med Oncol* 2011;28(S1):540-546.

59. Trarbach T, Moehler M, Heinemann V, et al. Phase II trial of mapatumumab, a fully human agonistic monoclonal antibody that targets and activates the tumour necrosis factor apoptosis-inducing ligand receptor-1 (TRAIL-R1) in patients with refractory colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;102:506-512.
60. Bubenik J. Interleukin 12 in cancer treatment. *Folia Biol (Praha)* 2011; 57:1-2.



SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



Tratamiento del cáncer cervicouterino en situaciones especiales

A. C. Arteaga-Gómez^{a*}, A. Rodríguez-Trejo^b, S. Acevedo-Gallegos^c, J. De la Garza-Salazar^d, P. Juárez-Sánchez^e, F. Morales-Vásquez^f y P. Figueroa-Martínez^g

^a Ginecología, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", México D.F., Jefa del Departamento de Ginecología

^b Centro Estatal de Cancerología de Nayarit, Directora General del Centro Estatal

^c Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", médico adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal, México D.F.

^d Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., médico adscrito al Departamento de Investigación

^e Hospital General de México, México D.F.

^f Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., médico adscrito al Departamento de Oncología Médica

^g Clínica de Especialidades del ISSSTE, San Luis Potosí, SLP

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
Cervicouterino;
Embarazo;
Quimioterapia
neoadyuvante;
Conización;
Traquelectomía.

Resumen El cáncer cervicouterino puede coexistir con el embarazo. El diagnóstico se realiza mediante biopsia cervical confirmatoria o conización cervical a las 20 semanas de gestación. La estadificación se basa en el examen clínico, pero se deben considerar los efectos secundarios de la radiación que recibe el feto. El tratamiento dependerá del tamaño tumoral, edad gestacional, subtipo histológico, deseo de paridad de la paciente. El manejo de la enfermedad localmente avanzada se centra en quimioterapia neoadyuvante, con agentes aceptables en el embarazo que reduzcan el tamaño del tumor y controlen las micrometástasis. La vigilancia fetal debe ser realizada por especialistas en el diagnóstico y manejo prenatal de las complicaciones asociadas al cáncer y al embarazo. El estadio clínico, estado ganglionar, invasión parametrial, respuesta a la quimioterapia y tipo histológico afectan la supervivencia global de igual manera. Muchas pacientes en edad reproductiva pueden ser diagnosticadas en etapas tempranas, lo que ofrece la oportunidad de ser manejadas con tratamiento quirúrgico. Algunas opciones terapéuticas preservadoras de la fertilidad son conización (cervical), traquelectomía (radical vaginal, radical abdominal, asistida por laparoscopia o robótica, simple o conización cervical) después de quimioterapia neoadyuvante. Elegir entre ellos dependerá del deseo de paridad, estadio de la neoplasia, histología epidermoide, adenocarcinoma, extensión endocervical limitada, ausencia de metástasis ganglionares o a distancia.

KEYWORDS

Cervicouterine;
Pregnancy;
Neoadjuvant
chemotherapy;
Conization;
Trachelectomy.

Cervical cancer treatment in special situations

Abstract Cancer of the cervix may coexist with pregnancy. Diagnosis should be established by means of confirmatory cervical biopsy or cervical conization at 20 weeks of gestation. Staging is based on clinical examination, but the adverse events of radiation on fetus must be regarded. Treatment will depend on tumor size, gestational age, histological subtype, patient's desire to have a baby. The management of the locally advanced disease is focused on neoadjuvant chemotherapy with agents which diminish the tumor size, control micrometastases, and be acceptable during pregnancy. Fetal surveillance should be in charge of specialists on diagnosis and prenatal management of complications associated to cancer and pregnancy. Clinical staging, node status, parametrial invasion, response to chemotherapy, and histological type equally affect the overall survival. Many patients, at reproductive age, may be diagnosed at early stages, which enables the possibility of being treated surgically. Some therapeutic options for preserving fertility are conization (cervical), trachelectomy (vaginal radical, abdominal radical, laparoscopic-assisted or robotic, simple) after neoadjuvant chemotherapy. Choosing one of them will depend on the desire to have a baby, neoplasm stage, epidermoid histology, adenocarcinoma, limited endocervical extension, absence of node or distance metastases.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción**Cáncer cervicouterino y embarazo**

El cáncer cervicouterino (CaCu) es uno de los tumores ginecológicos más frecuentes, cuya media de edad al diagnóstico es de 30-35 años. Es una de las neoplasias más asociadas con el embarazo (incidencia de 1 por 2,000 - 10,000 embarazos). Sin embargo, en México no existen estadísticas de esta neoplasia asociada con éste, sólo reportes de series de casos.

Tanto al médico tratante como a la paciente les interesa llegar a un tratamiento óptimo y oportuno. La evidencia demuestra que el cáncer y el embarazo pueden coexistir, sin que los resultados sean adversos para el binomio materno-fetal, siempre y cuando el caso sea manejado por un equipo médico multidisciplinario entrenado en esta particular situación clínica¹.

Diagnóstico durante el embarazo

La oportunidad de diagnosticar CaCu en el embarazo es tres veces mayor, en comparación con las pacientes no embarazadas. El tamizaje mediante citología cervical es un componente esencial del control prenatal. La edad gestacional al diagnóstico es, en promedio, 20 semanas. El diagnóstico se establece mediante biopsia cervical confirmatoria o conización cervical. La biopsia cervical está indicada ante la sospecha de lesión intraepitelial de alto grado (NIC2-3) o cáncer invasor. El cono diagnóstico es un procedimiento reservado para cuando la biopsia cervical sea insuficiente y sólo cuando exista sospecha alta de enfermedad invasora, para establecer un diagnóstico. Se realiza entre las semanas 14 y 20 de gestación; es necesario un continuo monitoreo fetal y uso de agentes tocolíticos si se presenta actividad uterina. La morbilidad asociada con este procedimiento es alta y las principales complicaciones son hemorragia (10%),

infección (5%), muerte fetal (5%) o parto pre-término en el 10%-15% de los casos. El legrado endocervical está contraindicado durante el embarazo².

Estadificación

La estadificación se basa en el examen clínico, siguiendo los lineamientos propuestos por la FIGO en 2009. Los estudios de imagen utilizados no modifican la estadificación, pero se deben considerar los efectos secundarios de la radiación que reciba el feto; por lo que los estudios de imagen como la radiografía de tórax se recomiendan a partir de etapas clínicas 1B1, usando estrategias que limiten la radiación ionizante, así como protección abdominal.

En estadios tempranos IA o tumores menores de un centímetro, la posibilidad de enfermedad extracervical es poco factible, de modo que los estudios radiológicos rutinarios (incluida la evaluación del tracto urinario) pueden ser diferidos; sin embargo, en pacientes con estadios avanzados o tipo histológico de alto riesgo, debe considerarse la realización del ultrasonido pélvico y la resonancia magnética nuclear (RMN). La RMN de abdomen tiene sensibilidad de 88% y especificidad de 91%, adecuadas para detectar el compromiso ganglionar (1 cm) y enfermedad locorregional. Aunque no existe evidencia del daño con gadolinio para el desarrollo fetal, la recomendación es evitar su empleo. PET CT está contraindicada en el embarazo (tablas 1 y 2)³.

Tratamiento

La paciente necesita de orientación cuidadosa para tomar la decisión de interrumpir el embarazo o continuarlo, así como para postergar o recibir tratamiento durante la gestación y sincronizar la resolución del embarazo. La edad gestacional al momento del diagnóstico tiene gran importancia en la toma de decisiones. Retrasar el tratamiento hasta alcanzar

Tabla 1 Dosis de radiación ionizante en el feto, estimada a partir de métodos diagnósticos por imagen, con protección abdominal adecuada.

Métodos diagnósticos por imagen, con protección abdominal adecuada	
Técnica de imagen	Dosis fetal (m Gy)
Tomografía computarizada de cráneo	<0.1
Rx de tórax	<0.1
Rx de extremidad, excepto pelvis y cadera	<0.1
TAC de tórax	1
Rx de abdomen	3
Rx de pelvis	6
Pielografía IV	6
Rx de columna lumbar	7
TAC del abdomen/pelvis	30

Tabla 2 Efectos adversos de la radiación sobre el feto

Semanas de gestación	Efectos	Dosis máxima estimada (m Gy)
Implantación	Aborto espontáneo	50-100
(2-4 semanas)	Malformaciones congénitas (extremidades esqueléticas y ojos)	200
(4-10 semanas)	Retraso del crecimiento intrauterino	200-250
(10-17 semanas)	Hidronefrosis severa	60-310
Periodo	Microcefalia	200
(18-27 semanas)	Hidronefrosis severa Esterilidad, cáncer y defectos genéticos	250-280

la madurez fetal puede ser aceptable, siempre y cuando no existan consecuencias adversas para la madre o el feto.

Los cinco criterios que rigen el tratamiento del CaCu y embarazo son:

1. Etapa clínica (tamaño tumoral)
2. Edad gestacional
3. Estado de los ganglios
4. Subtipo histológico
5. El deseo de la paciente

Las opciones terapéuticas incluyen cirugía con o sin tratamiento adyuvante con quimioterapia (QT) o QT neoadyuvante + cirugía radical. Los tipos histológicos convencionales (epidermoide, adenocarcinoma y adenoescamoso) tienen el mismo pronóstico y manejo, contrario al carcinoma de células pequeñas, que tiene mal pronóstico; por lo que se recomienda la terminación del embarazo con tratamiento inmediato.

Recomendación. Las opciones terapéuticas pueden ser las mismas de la paciente NO embarazada; sin embargo, la tendencia actual es preservar el embarazo en etapas tempranas y ante ganglios negativos, primordialmente. Se debe considerar la etapa clínica (tamaño tumoral), edad gestacional, estado de los ganglios, subtipo histológico y principalmente el deseo de la paciente. **(Recomendación 2, Evidencia B)**⁴

Estadio IA1 en el embarazo

Setenta por ciento del cáncer cervical durante el embarazo se diagnostica en estadio I, de acuerdo con la FIGO. El diagnóstico se realiza mediante la conización cervical. Si los márgenes son negativos, se recomienda manejo expectante: revisión clínica y examen colposcópico cada trimestre, independientemente del tipo histológico. Si el margen es positivo, el riesgo de enfermedad residual es significativo; en consecuencia, deberá tener seguimiento durante el embarazo mediante revisión clínica y colposcópica cada trimestre, además de realizar re-escisión o histerectomía 6 a 8 semanas, después de la resolución del embarazo².

Estadio IA2, IB1

El estado ganglionar pélvico es un factor pronóstico determinante en el CaCu asociado al embarazo. La linfadenectomía laparoscópica o la laparotomía sirven para evaluar entre las semanas 18 y 23 de gestación. Algunos centros europeos siguen la recomendación estándar de usar laparoscopia⁵.

En ausencia de compromiso ganglionar, existen dos modalidades de tratamiento. La más aceptada es el seguimiento clínico y radiológico hasta la madurez fetal. La segunda opción es traquelectomía radical con el propósito de preservar el útero y el embarazo. Este recurso se debe reservar para pacientes con tumor localizado al cérvix <2 cm, sin compromiso ganglionar y con deseo de preservar la fertilidad. Este procedimiento se asocia con altas tasas de pérdida fetal en los 15 posteriores a su realización; de modo que deberá ser valorado en forma individualizada y canalizar a centros con experiencia para reducir riesgos.

Recomendación. Es importante evaluar el estado ganglionar. Existen dos métodos: la RMN y la linfadenectomía, esta última es de mayor utilidad en pacientes de mayor riesgo. En ausencia de compromiso ganglionar, la modalidad de manejo más aceptada es el seguimiento clínico y radiológico hasta la madurez fetal. En México NO SE RECOMIENDA traquelectomía radical para preservar útero y embarazo, debido a que se asocia con altas tasas de pérdida fetal posterior a su realización y ausencia de centros especializados en ello. **(Recomendación 2, Evidencia C)**^{2,6}

Estadio localmente avanzado (IB2-IV)

El manejo de la enfermedad localmente avanzada se centra en la elección de QT neoadyuvante, (para preservar el embarazo) o quimioterapia + radioterapia (RT) con pérdida del embarazo, por aborto espontáneo, a las tres semanas de iniciado el tratamiento.

Recomendación. El manejo de la enfermedad localmente avanzada se centra en la elección de QT neoadyuvante, con agentes aceptables en el embarazo, por su bajo índice teratogénico para preservar el embarazo. (**Recomendación 2, Evidencia C**) (tabla 3)⁷.

Tratamiento sistémico durante el embarazo

La QT neoadyuvante durante el embarazo cumple dos funciones: reducir el tamaño tumoral y controlar las micrometástasis. El riesgo de malformaciones fetales, posterior a la QT para un feto expuesto *en útero*, se ha estimado del 5%-15% al usar QT combinada, y del 10% con monoterapia farmacológica durante el primer trimestre, con un riesgo del 1.3% durante el segundo trimestre de la gestación, mientras que en el tercer trimestre de la gestación, se aproxima al riesgo promedio de la población general de 3%.

Durante el periodo de la organogénesis (de 2-8 semanas después de concepción) el embrión es vulnerable a malformaciones mayores, con aborto espontáneo y la muerte del embrión en hasta 20% de los casos. Al exponerse durante el segundo y tercer trimestre, se producen malformaciones menores como retardo en el crecimiento intrauterino, parto pre-término y mielosupresión. Si la paciente desea continuar con el embarazo, se puede administrar QT neoadyuvante hasta alcanzar la madurez fetal.

Se ha establecido a cisplatino como estándar de tratamiento (50 mg/m²) más paclitaxel (75 mg/m² c/2 semanas) por dos ciclos o combinado con bleomicina, 5-flouracilo y vincristina. En cuanto a las respuestas a la QT, se han

reportado 10% de respuestas completas y 64% parciales; 23% con enfermedad estable y sólo 4% con progresión.

Recomendación. La QT neoadyuvante durante el embarazo cumple dos funciones: reducir el tamaño tumoral y el control de las micrometástasis. Durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, el riesgo de malformaciones fetales se aproxima al riesgo de la población general, que es de 3%. Se ha establecido al cisplatino como estándar de tratamiento (50 mg/m²) más paclitaxel (75 mg/m² cada 2 semanas) por dos o tres ciclos o combinado con bleomicina, 5-flouracilo y vincristina. (**Recomendación 2, Evidencia C**)^{1,8}

Con relación a la transferencia materno-fetal, las moléculas con peso molecular <500 *daltons* y los fármacos lipofílicos traspasan la barrera placentaria con mayor facilidad, lo cual provoca toxicidad medular, en especial en recién nacidos pre término, que tienen capacidad limitada para metabolizar y eliminar los medicamentos por la inmadurez hepática y renal. Se ha reportado la concentración de cisplatino en líquido amniótico del 13-42%, en cordón umbilical del 31-65%, y en leche materna del 1-10%, con respecto a la concentración sanguínea materna⁹.

Seguimiento obstétrico

Vigilancia fetal en pacientes con CaCu

La vigilancia fetal debe ser realizada, preferentemente, por médicos materno-fetales, especialistas en el diagnóstico y manejo prenatal de las complicaciones asociadas al cáncer y al embarazo. Aún en pacientes no candidatas a recibir QT

Tabla 3 Lineamientos para el manejo del cáncer cervical durante el embarazo (tipos histológicos frecuentes: adenocarcinoma, células escamosas o adenoescamoso) consenso mexicano

	Embarazo menor 21 SDG	Embarazo mayor 22 SDG
	Recomendaciones: Sesionar con equipo multidisciplinario e individualizar cada caso	Recomendaciones: Sesionar con equipo multidisciplinario e individualizar cada caso
Estadio IB1<2 cm	Valoración del estado ganglionar por RMN. <i>Si los ganglios son negativos, esperar la madurez fetal</i> con vigilancia clínica y radiológica, con seguimiento (MRI), sin procedimiento cervical invasivo. Si la enfermedad no progresa, el tratamiento del tumor puede ser pospuesto hasta finalizado el embarazo.	Seguimiento clínico y radiológico (RMN), vigilando la evolución de la enfermedad. QT neoadyuvante y después del parto manejo convencional
Estadio IB1 entre 2-4 cm	<i>Discusión de caso por caso. Finalizar el embarazo, debería considerarse como la primera opción</i> , especialmente si el diagnóstico se hace en el primer trimestre del embarazo. Si la paciente quiere continuar con el embarazo, el manejo es similar a los tumores <2 cm: seguimiento estrecho	Discusión de caso por caso. Si el tumor se diagnostica cercano a la madurez fetal, se da igual manejo para tumores <2 cm. La QT neoadyuvante es otra opción.
Estadio IB2-IV	La primera opción es la QT y la RT después de finalizado el embarazo. La estadificación de los ganglios para-aórticos con RMN o linfadenectomía para-aórtica para determinar los campos de RT.	En cuanto a la QT-RT posterior a cesárea con madurez fetal, iniciar tratamiento entre 6-8 semanas después de resolución del embarazo Se recomienda la estadificación de los ganglios para-aórticos en la cesárea. La QT neoadyuvante es otra opción.
Resolución del embarazo	Cesárea	Cesárea

durante el embarazo, la vigilancia fetal debe ser estrecha y, principalmente, encaminada a identificar alteraciones del crecimiento fetal; asimismo, se debe tener en cuenta la posibilidad de parto pre término espontáneo o yatrógeno^{10,11}.

Vigilancia fetal en pacientes sometidas a quimioterapia

El inicio de la terapia antineoplásica sistémica puede representar un daño para el feto; sin embargo, una adecuada vigilancia permite diagnosticar las complicaciones tempranamente. Las principales complicaciones fetales asociadas con la administración de QT en el embarazo son las desencadenadas durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, las cuales se presentan en casi la mitad de los fetos expuestos. Ellas provocan restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto pre término, ruptura prematura de membranas y bajo peso al nacimiento, lo cual se traduce en incremento en el riesgo de muerte neonatal.

Recomendación. Las principales complicaciones fetales en la mitad de los fetos expuestos a la administración de QT en el embarazo son restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto pre término, ruptura prematura de membranas y bajo peso al nacimiento. **(Recomendación 2, Evidencia B)** (tabla 4)^{12,13}.

Resolución del embarazo

Se recomienda posponer la resolución del embarazo de 2 a 3 semanas después de QT. La modalidad de resolución del embarazo no afecta la supervivencia de la paciente. Se recomienda la resolución vía cesárea, con lo cual se reduce el riesgo de hemorragia, distocia y diseminación tumoral durante la dilatación cervical.

Con relación a la profundidad de invasión tumoral, algunos autores refieren que en lesiones <3 mm, se recomienda la resolución vía vaginal; si la profundidad de invasión es >3

mm y/o invasión del espacio linfovascular, la resolución vía cesárea está indicada. Por lo tanto, se sugiere como primera opción la resolución vía cesárea¹³.

Pronóstico durante el embarazo

Los resultados oncológicos de la paciente embarazada y con CaCu son similares a los reportados en pacientes no embarazadas. Los factores pronósticos como estadio clínico, estado ganglionar, invasión parametrial, respuesta a la QT y tipo histológico afectan la supervivencia global de igual manera¹³.

Cáncer cervicouterino en pacientes en edad reproductiva (preservación de la fertilidad)

Aproximadamente, 15% de todos los cánceres cervicouterinos y 45% de los manejados quirúrgicamente menores de estadio IB ocurren en mujeres menores de 40 años. Por lo tanto, muchas pacientes en edad reproductiva pueden ser diagnosticadas con esta enfermedad en etapas tempranas, lo que ofrece la oportunidad de ser manejadas con tratamiento quirúrgico. Muchas de ellas aún no tienen paridad satisfecha, por lo que, la cirugía conservadora de fertilidad puede ser una opción terapéutica.

En etapas I-A1, una opción terapéutica preservadora de la fertilidad es la conización en situaciones donde no se tenga presencia de invasión linfovascular, márgenes negativos; dado que la posibilidad de involucro ganglionar es <1%. La traquelectomía radical vaginal (TRV), en combinación con linfadenectomía laparoscópica, descrita desde 1994 por Dargent et al., es uno de los procedimientos más aceptados para preservar fertilidad. Actualmente, existen más de 700 casos reportados en la literatura con un total de 250 embarazos y 100 recién nacidos vivos. Existen otras opciones que están emergiendo, tales como la traquelectomía radical abdominal (TRA), traquelectomía asistida por laparoscopia o robótica, e incluso procedimientos conservadores como la

Tabla 4 Vigilancia fetal recomendada en pacientes sometidas a quimioterapia

Trimestre	Intervención	Conducta médica
1er	<i>Ultrasonido de tamizaje para cromosomopatías</i> (11-13 SDG) Riesgo para cromosomopatías menor a 1:50 brindar asesoría genética y proponer método de diagnóstico invasivo mediante biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis.	
2do	<i>Revisión estructural sistemática</i> detallada 16 y 24 SDG mediante un ultrasonido de II nivel. <i>Vigilar crecimiento fetal</i> cada 4-6 semanas para descartar restricción del crecimiento intrauterino	En caso de identificar restricción del crecimiento intrauterino, referir al médico materno-fetal para una vigilancia fetal estrecha según la <i>severidad de la restricción, mediante curva de crecimiento, flujometría Doppler y pruebas de bienestar fetal</i> Esquema de madurez pulmonar a base de betametasona 12 mg IM cada 24 hrs., dos dosis.
3er	<i>Curva de crecimiento</i> para descartar restricción del crecimiento intrauterino tardío, vigilar índice de líquido amniótico y características placentarias. En caso de sospecha o planeación del embarazo antes de la semana 34 de gestación, administrar <i>esquema de madurez pulmonar</i> . El último ciclo de quimioterapia debe ser 3 semanas antes de la fecha de nacimiento y evitar administrarse después de la semana 35 de gestación.	

traquelectomía simple o conización cervical después de QT neoadyuvante con evidencia basada en series de casos. La selección de las pacientes es primordial para obtener mejores resultados; las candidatas a TRV deben ser sometidas a una evaluación con RMN de manera preoperatoria; con ello se busca valorar extensión endocervical de la enfermedad en relación con el istmo uterino.¹⁴

Criterios de selección para TRV

1. Deseo de conservar fertilidad
2. Estadio IA1 con permeación vascular y linfática, IA2 o IB1 (Tumor <2 cm)
3. Histología epidermoide, adenocarcinoma o adenocarcinoma
4. Extensión endocervical limitada
5. Ausencia de metástasis ganglionares o a distancia

Las complicaciones más frecuentemente informadas son lesión vesical, lesión vascular, estenosis cervical, dismenorrea, irregularidad menstrual, hematometra e incompetencia ístmico-cervical, por lo que durante el curso del embarazo requieren valoración de la colocación de cerclaje cervical.

El objetivo principal de la cirugía conservadora de fertilidad debe ser obtener los mismos resultados oncológicos, en relación con la necesidad de terapia adyuvante, tasas de recurrencia y mortalidad. Los estudios comparativos, publicados entre TRV e histerectomía radical, no han mostrado diferencia en tasas de recaída ni en supervivencia a cinco años de seguimiento. De igual manera, la tasa de pérdidas fetales en primer y segundo trimestre se reportó en 20% y 3%, respectivamente, con resultados que son comparables a los de la población general, y con 55% de embarazos a término. Esta técnica puede ser aceptada como una opción de tratamiento en etapas tempranas en centros con experiencia¹⁵.

En la actualidad, la conservación de la fertilidad representa uno de los mayores avances en el tratamiento del CaCu para mujeres jóvenes, con resultados comparables en morbilidad, recurrencia y supervivencia. Debe ofrecerse a las pacientes jóvenes seleccionadas que desean preservar la fertilidad; sin embargo, se puede considerar que este grupo de pacientes es candidato a técnicas de reproducción asistida en el primer año posterior al tratamiento. Ello incrementa las tasas de embarazo con productos vivos.

Recomendaciones

- La evidencia demuestra que el cáncer y el embarazo pueden coexistir sin que los resultados sean adversos para el binomio materno-fetal, siempre y cuando el caso sea manejado por un equipo médico multidisciplinario entrenado en esta entidad. **(Recomendación 2, Evidencia C)**
- El diagnóstico se establece por biopsia o conización cervical. La conización cervical diagnóstica es un procedimiento reservado para cuando la biopsia cervical sea insuficiente y sólo si se sospecha enfermedad invasora; se realiza idealmente entre las semanas 14 y 20 de gestación. El grado

endocervical está contraindicado durante el embarazo. **(Recomendación 2, Evidencia B)**

- La estadificación se basa en el examen clínico, de acuerdo con la FIGO, y se solicitan estudios de imagen a partir del estadio IB1. La RMN de abdomen tiene sensibilidad y especificidad adecuadas para detectar el compromiso ganglionar. La evaluación del tracto urinario puede ser diferida en estadios tempranos. En etapas avanzadas o tipo histológico de alto riesgo, debe considerarse la realización del ultrasonido pélvico y la RMN. **(Recomendación 2, Evidencia C)**
- Las opciones terapéuticas pueden ser las mismas de la paciente NO embarazada; sin embargo, la tendencia actual es preservar el embarazo en etapas tempranas y ante ganglios negativos, primordialmente. Se debe considerar la etapa clínica (tamaño tumoral), edad gestacional, estado de los ganglios, subtipo histológico y principalmente el deseo de la paciente. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- Es importante evaluar el estado ganglionar. Existen dos métodos: la RMN y la linfadenectomía, esta última es de mayor utilidad en pacientes de mayor riesgo. En ausencia de compromiso ganglionar, la modalidad de manejo más aceptada es el seguimiento clínico y radiológico hasta la madurez fetal. En México NO SE RECOMIENDA traquelectomía radical para preservar útero y embarazo, debido a que se asocia con altas tasas de pérdida fetal posterior a su realización y ausencia de centros especializados en ello. **(Recomendación 2, Evidencia C)**
- El manejo de la enfermedad localmente avanzada se centra en la elección de QT neoadyuvante, con agentes aceptables en el embarazo, por su bajo índice teratogénico para preservar el embarazo. **(Recomendación 2, Evidencia C)**
- En el tratamiento de la EC IA, el estándar es retardar el manejo hasta la resolución del embarazo. Si se diagnosticó mediante la conización cervical y los márgenes son negativos, se recomienda manejo expectante, con revisión clínica y examen colposcópico cada trimestre. Si el margen es positivo se realizará re-escisión o histerectomía posterior a la resolución del embarazo. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- La QT neoadyuvante durante el embarazo cumple dos funciones: reducir el tamaño tumoral y el control de las micrometástasis. Durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, el riesgo de malformaciones fetales se aproxima al riesgo de la población general, que es de 3%. Se ha establecido al cisplatino como estándar de tratamiento (50 mg/m²) más paclitaxel (75 mg/m² cada 2 semanas) por dos o tres ciclos o combinado con bleomicina, 5-flouracilo y vincristina. **(Recomendación 2, Evidencia C)**
- Se ha reportado la concentración de cisplatino en líquido amniótico del 13%-42%, en cordón umbilical del 31%-65% y en leche materna del 1%-10%, con respecto a la concentración sanguínea materna. **(Recomendación 2, Evidencia B)**

- La vigilancia fetal debe ser realizada, preferentemente, por médicos materno-fetales, especialistas en el diagnóstico y manejo prenatal de las complicaciones asociadas al cáncer y embarazo. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- Las principales complicaciones fetales en la mitad de los fetos expuestos a la administración de QT en el embarazo son restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto pre término, ruptura prematura de membranas y bajo peso al nacimiento. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- Se recomienda posponer la resolución del embarazo de 2-3 semanas después de QT. La modalidad de resolución del embarazo no afecta la supervivencia de la paciente. Se recomienda la resolución vía cesárea. **(Recomendación 2, Evidencia B)**
- Los resultados oncológicos de la paciente con CaCu y embarazo son similares a los de la paciente no embarazada. **(Recomendación 2, Evidencia C)**
- La conización cervical está indicada en etapas clínicas 1 A 1 sin invasión linfovascular, en mujeres con deseo de conservar la fertilidad. La traquelectomía radical vaginal es una opción factible, segura con resultados oncológicos similares a la histerectomía radical en pacientes seleccionadas y en centros con experiencia. **(Recomendación 2, Evidencia C)**

Referencias

1. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer, a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013 Feb; 121(2 Pt 1):337-43. doi: <http://10.1097/AOG.0b013e31827c5822>.
2. McIntyre-Seltman K, Lesnock JL. Cervical cancer, screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008;35:645-658.
3. Morice P, Uzam C, Gouy S, et al. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012 Feb 11;379(9815):558-569.
4. Favero G, Chiantera V, Olesszuk A, et al. Invasive cervical cancer during pregnancy: laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay. *Gynecol Oncol* 2010;118:123-127.
5. Favero G, Lanowska M, Schneider A, et al. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in a patient with cervical cancer stage Ib1 complicated by twin pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2010 Jan-Feb;17(1):118-120.
6. Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):472-477.
7. Ishioka S, Endo T, Hayashi T, et al. Pregnancy-related complications after vaginal radical trachelectomy for early-stage invasive uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2007;12:350-355.
8. Li J, Wang LJ, Zhang BZ, et al. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel plus platinum for invasive cervical cancer in pregnancy: two case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:779-783.
9. Hoellen F, Reibke R, Hornemann K, et al. Cancer in pregnancy. Part. I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:195-205.
10. Ko EM, Van Le L. Chemotherapy for gynecologic cancers occurring during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66:291-298.
11. Backes CH, Moorehead PA, Nelin LD. Cancer in pregnancy: fetal and neonatal outcomes. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:574-590.
12. Brewer M, Kueck A, Runowicz CD. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:602-618.
13. Fruscio R, Villa A, Chiari S, et al. Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical patients during pregnancy: A series of nine cases and literature review. *Gynecol Oncol* 2012;126:192-197.
14. Nishio H, Fujii T, Sugiyama J, et al. Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies. *Human Reproduction* 2013; 28(7):1793-1798.
15. Gien LT, Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;117(2):350-357.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



Tratamiento del cáncer cervicouterino con histologías especiales

L. E. Flores-García^{a*}, M. A. Morales-Palomares^b, J. Tokunaga-Fujigaki^c, R. García Echegoyán^d y D. Gallardo-Rincón^e

^a Oncología Médica, Hospital HMG, Coyoacán, Hospital Regional No. 2, IMSS, México, D.F

^b Oncología Médica, Hospital General de México, México, D.F

^c Consejo Mexicano de Certificación en Radioterapia, Tijuana, B.C

^d Hospital General de Zona Núm. 2 IMSS, Hospital General "Dr. Pascado Gamboa" SSA, Chiapas, Chis

^e Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F

PALABRAS CLAVE

Cáncer cervicouterino;
Neuroendocrino;
Células pequeñas;
Neuroendocrino células grandes;
Células claras; Células en vidrio esmerilado.

Resumen El carcinoma neuroendocrino cervicouterino es una entidad poco frecuente, pero de comportamiento agresivo y pobre pronóstico. Frecuentemente se presenta a edades más tempranas que el carcinoma epidermoide y tiene capacidad de metastatizar a distancia en hígado, pulmón, hueso y cerebro. En general se divide en carcinoma de células pequeñas y de células grandes, por lo que es necesario realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo para distinguirlos de otras neoplasias. Para ello, se consideran características ultraestructurales e inmunohistoquímicas específicas que revelarán el grado de expresión de ciertos marcadores. Pese a que su tratamiento no ha sido estandarizado, la evidencia sugiere histerectomía radical con linfadenectomía regional en estadios tempranos, además de adyuvancia basada en quimioterapia. En caso de irreseccabilidad, se recomienda quimiorradioterapia con esquema de etopósido y cisplatino. En ambos escenarios, el uso de neoadyuvancia con quimioterapia es razonable con el contexto de la agresividad del diagnóstico. Para etapas avanzadas se indica quimiorradioterapia; y la terapia multimodal para enfermedad localmente avanzada. Es igualmente importante identificar otras entidades poco frecuentes como el carcinoma uterino de células claras y de células en vidrio esmerilado porque de sus características y comportamiento dependerá la elección del tratamiento más adecuado.

KEYWORDS

Cervical cancer;
Neuroendocrine;
Small-cell; Large-

Treatment of cervical cancer with special histologies

Abstract Neuroendocrine carcinoma of the cervix is a rare entity, but with an aggressive and poor prognosis. It is a neoplasm which frequently begins at an earlier age than squamous cell

cells; Clear cells;
Glassy cells.

carcinoma; and is able to metastasize at distance in liver, lung, bone, or brain. It is generally divided into small cell and large cell carcinoma, and it is necessary to make an exhaustive differential diagnosis to distinguish it from other neoplasms. Thus, it is essential to consider specific ultrastructural and immunohistochemical characteristics which will reveal the level of expression of certain neuroendocrine markers. Despite the fact that treatment for neuroendocrine carcinoma of the cervix has not been standardized, evidence suggests radical hysterectomy with regional lymphadenectomy in early stages, besides adjuvant chemotherapy. In case of unresectable disease, etoposide-cisplatin chemo-radiotherapy is recommended. In both cases, neoadjuvant chemotherapy is a reasonable option due to aggressive diagnosis. In advanced stages, chemo-radiotherapy is indicated; multimodal therapy for locally advanced disease. Likewise, it is weighty to identify other rare diseases like clear cell carcinoma of the cervix, and cervical cancer of glassy cells because their features and behavior will determine the choice of the most suitable treatment.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

Carcinoma neuroendocrino cervicouterino

El carcinoma neuroendocrino de cérvix (CNEC) es una entidad poco frecuente, cuya incidencia varía entre 5 y 10%. Se le atribuye un comportamiento agresivo con un pobre pronóstico, así como una tendencia a la diseminación sistémica^{1,2}.

Los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas y los carcinomas neuroendocrinos de células grandes (CNECP y CNECG, respectivamente, por sus siglas en inglés) representan la mayoría de estas neoplasias. Esta clasificación³ incluye también los carcinoides típico y atípico; variedades bien diferenciadas.

Al diagnóstico, puede ser complicado diferenciarlo de otras neoplasias y confirmar origen cervical. Además de la morfología específica de estos tumores, se han descrito otras características ultraestructurales e inmunohistoquímicas. Los CNEC están asociados con anomalías moleculares encontradas en su contraparte, que es carcinoma epidermoide, como sería la pérdida de heterocigocidad en regiones cromosómicas 4p, 6q, y deleciones en 3p; así como anomalías vistas en carcinomas neuroendocrinos de pulmón (alteraciones de TP53 y pRB, y pérdida alélica de 9p21)⁴.

La expresión de marcadores neuroendocrinos clásicos puede ser focal o incluso negativa². Se ha encontrado 71% de positividad de expresión nuclear de TTF1 en CNECP y LCNEC, además de AE1/3, cromogranina, sinaptofisina, CD56 y CK7⁵. En una serie se encontró 40% de expresión de HER-2/neu⁶.

En un estudio con CNEC⁷, la expresión de survivina —molécula reguladora de apoptosis— podría ser un indicador pronóstico en estadios tempranos. Se detectó expresión de survivina en 27% de las pacientes, las cuales resultaron significativamente más jóvenes que las que no la expresaron ($p=0.03$). En este estudio de estadios tempranos (sin afectación ganglionar) sólo la expresión de survivina tuvo una asociación significativa con disminución de la supervivencia libre de enfermedad (DFS); $p=0.04$ ⁷.

De forma similar a su contraparte epidermoide, gran proporción de los casos de CNEC se ha asociado a la presencia

de virus de papiloma humano (*Human PapillomaVirus*, por sus siglas en inglés) de los subtipos 16 y 18^{4,8}. La carga viral de DNA-HPV 18 puede tener un papel pronóstico en pacientes con estadios tempranos. En estadios tempranos con ≤ 5 copias/célula lograron DFS significativamente menor que aquellas con >5 copias/célula ($p=0.028$)⁹.

La neoplasia se presenta frecuentemente a edades más tempranas, sobre todo la variedad de CNECP y exhibe una mayor agresividad, debido a su capacidad de metástasis hematógenas y linfáticas. Las recurrencias usualmente ocurren en hígado, pulmón, hueso, cerebro o ganglios, incluso dentro del primer año de diagnóstico. En cuanto a manifestaciones por la estirpe histológica, se han encontrado niveles elevados de prolactina, somatostatina y glucagón, sin traducción clínica; rara vez se presentan síndromes paraneoplásicos en estadio avanzado^{10,11}.

Tratamiento del CNEC

El tratamiento del CNEC no ha sido estandarizado, la evidencia se limita a algunas series y reportes de casos, con mayor experiencia en CNECP y en CNECG. En cuanto a carcinoides, la identificación es absolutamente rara y no hay suficiente experiencia reportada. En estadios tempranos, el pilar de tratamiento sigue siendo la cirugía radical; sin embargo, la recurrencia a distancia alcanza hasta 43%, con alta mortalidad. Se ha reportado mortalidad de hasta 85% a los 30 meses en una serie, donde, al menos la mitad de estas pacientes presentó invasión linfovascular y metástasis ocultas a ganglios linfáticos regionales¹². Esta tendencia para la diseminación local y a distancia temprana refleja la necesidad de un manejo agresivo, incluida la modalidad de tratamiento sistémico; no obstante, por la rareza de la enfermedad, no ha sido posible desarrollar estudios clínicos controlados.

El tratamiento propuesto en etapas clínicas tempranas (I- y algunos E.C.IIa) en pacientes con tumores de ≤ 4 cm) consiste en histerectomía radical con linfadenectomía regional. Éste resulta el componente primario en un contexto multimodal en gran parte de las series, ofreciéndose adyuvancia a base de quimioterapia (esquemas basados

en platino), y radioterapia en caso de afección ganglionar documentada por PET-CT o histológica. En caso de irresecabilidad (tumores mayores de >4 cm), se ha optado por quimiorradioterapia con esquema de etopósido y cisplatino^{13,14} y, dependiendo de la respuesta, se valora después de estas maniobras el procedimiento quirúrgico. En una serie retrospectiva en vías de publicación con pacientes mexicanas del Instituto Nacional de Cancerología, la neoadyuvancia en este tipo de pacientes —como parte de tratamiento multimodal— otorgó DFS de 50.3 meses y supervivencia global (OS) de 68.5 meses^{14,17}.

En relación con la RT profiláctica a sistema nervioso central (SNC) por lo extrapolado de CSCP, no se afirmó la recomendación en base al trabajo de Hoskins¹³.

Boruta et al.¹⁸, analizaron una serie de 34 pacientes con CNEC, once de ellas en estadios tempranos que fueron tratadas con manejo multimodal. El uso de QT adyuvante otorgó beneficio en supervivencia ($p < 0.01$), independientemente de la presencia de afección ganglionar y del esquema empleado (VAC, vincristina, adriamicina, ciclofosfamida, o PE, cisplatino con etopósido). La RT adyuvante no proporcionó beneficio. La presencia de metástasis ganglionares fue considerada como factor pronóstico adverso¹⁸.

En la serie reportada por Lee et al.¹⁵, con pacientes en estadios IB a IIA, se vislumbra el manejo multimodal considerando a la cirugía radical como una constante, con una tendencia estadística para beneficio en supervivencia con adyuvancia (QT o QT/RT). Cabe mencionar que los esquemas de QT fueron heterogéneos, y la secuencia y número de modalidades del tratamiento también fue variable. El estadio FIGO fue considerado factor pronóstico. **(Recomendación 1, Evidencia C)**

En etapas clínicas localmente avanzadas (E.C. IIA-IIB-IVA), la quimiorradioterapia es la variante de tratamiento más empleada; no obstante, las recurrencias a distancia son frecuentemente esperadas en este tipo de neoplasia y por tanto, se recomienda el manejo multimodal. Se trata de pacientes con tumores mayores de 4 cm; por tanto, se recomienda el uso de quimioterapia, con esquemas, aún no consensuados, debido a la controversia en el tratamiento de estas pacientes, los más utilizados son paclitaxel más carboplatino o cisplatino etopósido, seguido de tratamiento locorregional, dependiendo de la respuesta. En la serie mexicana, el empleo de terapia multimodal logró para pacientes con enfermedad localmente avanzada una DFS de 23 meses con OS de 46 meses^{13,14,17}.

La experiencia reportada por Hoskins et al.¹³, se basa en 31 pacientes con CNECP tratadas con QT/RT concomitante con etopósido y cisplatino, y en algunas pacientes QT adicional con carboplatino y paclitaxel. La tasa de DFS a 3 años en estadios I y II fue de 80%.

La administración de QT neoadyuvante en pacientes con enfermedad localizada se asoció con respuesta favorable en una serie pequeña con manejo multimodal en pacientes con CNECP. Se obtuvo un porcentaje de tasa de respuesta de 50%-79% para la QT neoadyuvante a base de VAC y EP alternado; sin embargo, el periodo libre de enfermedad no rebasó los 56 meses¹⁶.

El tratamiento de la enfermedad avanzada (E.C. IVB, recurrente y persistente) ha incluido el uso de QT basada en esquemas útiles para el carcinoma neuroendocrino de pulmón. Se han reportado resultados favorables con

paclitaxel y carboplatino, así como con PE (cisplatino y etopósido). El tratamiento local en pacientes con etapas clínicas IVB, vírgenes a tratamiento, dependerá de la respuesta al tratamiento inicial y del estado general de la paciente; se recomienda manejo en terreno paliativo basado en QT-RT concomitante vs. RT^{19,20}. **(Recomendación 1, Evidencia C)**

Carcinoma cervicouterino de células claras. Representa del 4-9% de los adenocarcinomas de cérvix. Su histología es similar a su contraparte en otros sitios del aparato genital femenino. Se ha propuesto que esta neoplasia surge a partir de células pluripotenciales de cérvix que, durante su diferenciación, permanecen en un desarrollo intermedio entre queratinización y secreción de mucina. Diversos factores etiológicos han demostrado un papel en la etiología de esta neoplasia: exposición *in útero* a dietilestilbestrol (DES), inestabilidad microsatelital, infección por virus de papiloma humano (*Human PapillomaVirus*, por sus siglas en inglés), sobreexpresión de Bcl-2, mutación de p53 y otros, no siendo constante el antecedente de exposición a DES.

La incidencia de carcinoma cervical de células claras (CCCC) tiene distribución bimodal, con un pico a los 26 años —en mujeres expuestas a DES *in útero*— y otro a los 70 años²¹.

Se ha discutido la asociación de CCCC con un peor pronóstico que otros adenocarcinomas y carcinoma epidermoide; sin embargo, en varias series se descalifica esta aseveración. En la serie de 145 casos descrita por Herbst et al.²², con y sin antecedentes de exposición a DES, la supervivencia a 5 años fue de 91% para estadios I, de 77% para estadio IIA y de 60% en estadio IIB.

Otra serie comparó casos de CCCC en estadio IB-IIB sin antecedente de DES, con controles de carcinoma epidermoide. El tratamiento consistió en histerectomía radical abdominal con linfadenectomía pélvica. La supervivencia a cinco años fue de 67%; y a pesar del 80% para carcinoma epidermoide, y 77% en adenocarcinomas no de células claras, la comparación no tuvo diferencia significativa ($p=0.6$). El compromiso ganglionar, edad de presentación y tiempo para la primera recurrencia tampoco resultaron estadísticamente diferentes entre CCCC y el grupo control²¹. Resultados consistentes pueden observarse en la serie holandesa de Van der Aa, et al.²³, con una supervivencia a 5 años de 71%. **(Recomendación 1, Evidencia A)**

Carcinoma cervicouterino de células en vidrio esmerilado

Esta variedad representa del 1 al 5% de todos los carcinomas de cérvix. Su descripción inicial por Glucksman y Cherry, en la década de 1950²⁴, se relacionó con una biología agresiva y pobre pronóstico. La edad al diagnóstico suele ser menor que en histología epidermoide, con una mediana de 44 años, y en algunas publicaciones se ha relacionado con el embarazo²⁵.

Se considera una variedad poco diferenciada de carcinoma adenoescamoso. Una serie de casos demostró 45% de sobreexpresión de HER2/neu, potencial correlación con su comportamiento agresivo²⁶. Independientemente de la modalidad de tratamiento, la escasa evidencia corrobora el pobre pronóstico de esta enfermedad; similar a la variedad neuroendocrina de células pequeñas. En estadios tempranos,

la supervivencia se aproxima al 50%, y la mayoría de las recurrencias ocurre durante los primeros dos años después del tratamiento. Al igual que en pacientes con carcinoma epidermoide de cérvix, el compromiso linfovascular, la profundidad de invasión estromal y el diámetro mayor del tumor primario son características predictoras de recurrencia después de cirugía radical en carcinoma de células en vidrio esmerilado.

El tratamiento no se encuentra estandarizado. Tomando en cuenta la rareza de esta neoplasia, la escasa evidencia se basa en reportes de casos y series. El manejo multimodal puede ser de beneficio, considerando al esquema de paclitaxel y carboplatino de particular interés, con una tasa de respuesta de 67% en contexto neoadyuvante. Asimismo, se ha identificado el papel de la RT adyuvante, que debe ser parte del tratamiento en esta variedad de carcinoma²⁷⁻²⁹. **(Recomendación 2, Evidencia C)**

Recomendaciones

Las variedades poco comunes de cáncer cervicouterino (neuroendocrino, de células claras y de células vídriosas) representan un reto diagnóstico que requiere experiencia en identificación de la morfología característica, así como del apoyo de inmunohistoquímica en gran parte de los casos. Es, igualmente, un reto terapéutico debido a la escasez de información y dificultad para realización de estudios prospectivos.

En cuanto al carcinoma neuroendocrino y de células claras, la diseminación a distancia de forma temprana debe hacer considerar la búsqueda intencionada de enfermedad sistémica durante el estudio inicial de la enfermedad y ante sospecha de recurrencias.

En CNEC y CCCC, el tratamiento multimodal que incluye manejo locorregional y sistémico es una opción prometedoras, tomando en consideración la mayor agresividad de las entidades. La aplicación de terapias moleculares en esta variedad de neoplasias aún es prematura debido a la baja incidencia y el poco conocimiento de su biología.

- Los pacientes en estadios IB a IIA pueden recibir manejo multimodal considerando a la cirugía radical como una constante, con una tendencia estadística para beneficio en supervivencia con adyuvancia (QT o QT/RT). **(Recomendación 1, Evidencia C)**
- El tratamiento local en pacientes con etapas clínicas IVB, vírgenes a tratamiento, dependerá de la respuesta al tratamiento inicial y del estado general de la paciente; se recomienda manejo en terreno paliativo basado en QT-RT concomitante vs. RT. **(Recomendación 1, Evidencia C)**
- El tratamiento para carcinoma de células en vidrio esmerilado no se encuentra estandarizado. Tomando en cuenta la rareza de esta neoplasia, la escasa evidencia se basa en reportes de casos y series. El manejo multimodal puede ser de beneficio, considerando al esquema de paclitaxel y carboplatino de particular interés. Asimismo, se ha identificado el papel de la RT adyuvante, que debe ser parte del tratamiento en esta variedad de carcinoma. **(Recomendación 2, Evidencia C)**

Referencias

1. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, et al. Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;88(3):333-339.
2. Rekhi B, Patil B, Deodhar K, et al. Spectrum of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix, including histopathologic features, terminology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in a series of 50 cases from a single institution in India. *Ann Diagn Pathol* 2013;17:1-9.
3. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix. Results of a workshop sponsored by the College of American Pathologist and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:34-39.
4. Wistuba II, Thomas B, Behrens C, et al. Molecular abnormalities associated with endocrine tumors of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1999;72(1):3-9.
5. McCluggage WG, Kennedy K, Busam KJ. An immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63. *Am J Surg Pathol* 2010;34(4):525-532.
6. Tangjitgamol S, Ramirez PT, Sun CC, et al. Expression of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, estrogen receptor, and progesterone receptor in small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and prognostic study. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:646-656.
7. Sukpan K, Settakorn J, Khunamornpong S, et al. Expression of survivin, CD117, and C-erbB-2 in neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(5):911-917.
8. Stoler MH, Mills SE, Gersell DJ, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: a human papillomavirus type 18-associated cancer. *Am J Surg Pathol* 1991;15:28-32.
9. Siriaunkgul, S, Utaipat U, Suwiwat S, et al. Prognostic value of HPV18 DNA viral load in patients with early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012;13:3281-3285.
10. Lee SW, Nam JH, Kim DY, et al. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. A retrospective matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(3):411-416.
11. Delalogue S, Pautier P, Kerbrat P, et al. Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix: What disease? What treatment? Report of ten cases and review of the literature. *Clin Oncol* 2000;12:357-362.
12. Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, et al. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:10-6.
13. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Small cell carcinoma of the cervix: Fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3495-3501.
14. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011;122:190-198.
15. Lee JM, Lee KB, Nam JH, et al. Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol* 2008;19: 321-326.
16. Chang TC, Hsueh S, Lai CH, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy in early-stage small cell cervical cancer. *Anti-cancer Drugs* 1999;10:641-646.
17. Flores LA, Green D, Cetina L, et al. Carcinoma neuroendocrino cervicouterino en pacientes mexicanas con estadios clínicos IB1 a IVB. (En prensa)

18. Boruta DM, Schorge JO, Duska LA, et al. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001;81:82-87.
19. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Choomchuay N, et al. Paclitaxel and carboplatin for large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33(2):218-224.
20. Embry JR, Kelly MG, Post M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2011;120(3):444-448.
21. Melnick S, Cole P, Anderson D, et al. Rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *N Engl J Med* 1987;316:514-516.
22. Herbst AL, Anderson D. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix secondary to intrauterine exposure to diethylstilbestrol. *Semin Surg Oncol* 1990;6:343-346.
23. Van der Aa MA, Helmerhorst JM, Siesling S, et al. Vaginal and (uncommon) cervical cancers in the Netherlands, 1998-2003. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:638-645.
24. Glücksmann A, Cherry CP. Incidence, histology, and response to radiation of mixed carcinomas (adenoacanthomas) of the uterine cervix. *Cancer* 1956;9:971.
25. Piura B, Rabinovich A, Meirovitz M, et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. *J Sur Oncol* 1999;72:206-210.
26. Kato N, Katayama Y, Kaimori M, et al. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: histochemical, immunohistochemical, and molecular genetics observations. *J Gynecol Pathol* 2002;21(2):134-140.
27. Gray HJ, Garcia R, Tamimi HK, et al. Glassy cell carcinoma of the cervix revisited. *Gynecol Oncol* 2002;85:274-277.
28. Nasu K, Takai N, Narahara H. Multimodal treatment for glassy cell carcinoma of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(3):584-587.
29. Takekumaa M, Hirashimaa Y, Takahashia N, et al. A case of glassy cell carcinoma of the uterine cervix that responded to neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Anti-Cancer Drugs* 2006;17:715-718.