

Cáncer cervicouterino y lesiones preinvasoras de cuello

Tomás Neumann F., Carolina Olea-Gangas

⁽¹⁾Unidad de Oncología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCH

OBJETIVOS DE LA GUÍA CLÍNICA

1. Conocer la epidemiología, fisiopatología y factores de riesgo asociados al cáncer cervicouterino.
2. Aplicar las estrategias de prevención primaria de lesiones preinvasoras e invasoras de cuello uterino.
3. Aplicar las estrategias de prevención secundaria de lesiones preinvasoras e invasoras de cuello uterino.
4. Conocer el tratamiento y seguimiento de lesiones preinvasoras de cuello uterino.
5. Identificar el cuadro clínico, realizar diagnóstico y etapificación del cáncer cervicouterino.
6. Conocer el tratamiento y seguimiento del cáncer cervicouterino.

¿A QUIÉN VA DIRIGIDA LA PRESENTE GUÍA CLÍNICA?

La siguiente guía va dirigida a matrones, estudiantes de Medicina, becados/residentes de Ginecología y Obstetricia, y ginecólogos que se desempeñan en hospitales de tercer nivel, con el fin de actualizar los conocimientos en el diagnóstico y manejo del cáncer cervicouterino y lesiones preinvasoras de cuello.

NIVEL DE EVIDENCIA, GRADO DE RECOMENDACIÓN Y CERTEZA DE LA EVIDENCIA⁽¹⁾

NIVEL DE EVIDENCIA

- 1++:** Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de estudios randomizados controlados (ERC) o ERC con riesgo muy bajo de sesgo
- 1+:** Metaanálisis bien diseñados, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con riesgo bajo de sesgo

- 1-:** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con alto riesgo de sesgo
- 2++:** Revisiones sistemáticas de estudios caso-control o cohorte de alta calidad o estudios de caso-control o cohorte de alta calidad con riesgo muy bajo de factores confundentes o con alta probabilidad de que la relación sea causal
- 2+:** Caso-control o cohortes bien desarrollados con bajo riesgo de factores confundentes, y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
- 2-:** Estudios caso-control o cohorte con alto riesgo de factores confundentes, y riesgo significativo de que la relación no sea causal
- 3:** Estudios no analíticos, por ejemplo, reporte de casos o serie de casos
- 4:** Opinión de expertos

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- A:** Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ERC en categoría 1++, y directamente aplicable a la población objetivo, o una revisión sistemática de ERC o un nivel de evidencia consistente principalmente de estudios en categoría 1+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global en los resultados.
- B:** Cantidad de evidencia que incluya estudios en categoría 2++ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados o evidencia extrapolada de estudios en categoría 1++ o 1+.
- C:** Cantidad de evidencia que incluye estudios en categoría 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados, o evidencia extrapolada de estudios en categoría 2++.
- D:** Evidencia nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios 2+.

CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Alta: Existe una alta confianza de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación.

Moderada: Existe una confianza moderada de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación.

Baja: Existe incertidumbre respecto de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación, ya sea porque existe poca evidencia o porque esta tiene limitaciones.

Muy baja: Existe considerable incertidumbre respecto de que la evidencia identificada es apropiada para formular una recomendación, ya sea porque existe muy poca evidencia o porque esta tiene limitaciones importantes.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCU) es la neoplasia maligna que se origina en el epitelio del cuello del útero. Se encuentra relacionado en un 99,7% con la infección por virus del papiloma humano (VPH)⁽²⁾, pudiendo manifestarse inicialmente mediante lesiones preinvasoras. Si se detecta en etapas tempranas el pronóstico es favorable, por lo que el diagnóstico precoz es la intervención más eficiente. Especial énfasis debe realizarse en las estrategias de prevención primaria y tamizaje de lesiones preinvasoras e invasoras de cuello uterino como medida de reducción de la incidencia y mortalidad asociada a este cáncer.

EPIDEMIOLOGÍA

¿Cuál es la epidemiología del cáncer cervicouterino a nivel mundial y nacional?

El CaCU fue el cuarto cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial el año 2018⁽³⁾, dando cuenta de aproximadamente 570.000 nuevos ca-

sos y 311.000 muertes⁽⁴⁾, ocurriendo el 84% de los casos en países menos desarrollados⁽⁵⁾. Sus tasas de incidencia y mortalidad fueron de 13,1 y 6,9 por cada 100.000 mujeres respectivamente⁽⁶⁾. Así, en países en vías de desarrollo constituye la tercera causa de muerte por cáncer⁽⁴⁾.

Por otro lado, en Chile para el año 2018, el CaCU se estableció como el tercer cáncer más frecuente en incidencia y sexto en mortalidad, con tasas ajustadas por edad de incidencia y mortalidad de 12,3 y 5 por cada 100.000 mujeres, respectivamente⁽⁷⁾.

A pesar de ser una patología frecuente y de alto impacto en los sistemas de salud de las distintas naciones a nivel mundial, se ha evidenciado una significativa disminución en la incidencia global y tasa de mortalidad por esta causa, principalmente debido a los programas de prevención primaria y secundaria de lesiones preinvasoras e invasoras de cuello uterino⁽⁸⁾. A nivel nacional se esperan resultados similares al mediano plazo, como consecuencia de la implementación de estas estrategias.

Con respecto a la distribución etaria, la edad promedio de las mujeres al diagnóstico de CaCU en Estados Unidos, entre el 2014 y 2016, fue de 50 años con solo un 2,7% diagnosticadas en edades iguales o superiores a los 85 años. El principal grupo afectado por esta patología, según cifras de dicho país, son las mujeres entre 35 y 54 años^(9,10).

FISIOPATOLOGÍA E HISTOLOGÍA

¿Qué rol tiene la infección por VPH en la fisiopatología del cáncer cervicouterino?

El VPH es un virus DNA que se transmite a través del contacto con la piel y mediante las relaciones sexuales, incluyendo coito vaginal, penetración anal e incluso durante sexo oral. Es una infección

ubicua a nivel mundial, describiéndose que entre el 75 y 80% de los adultos sexualmente activos habrán adquirido esta infección antes de los 50 años⁽¹¹⁾.

Se han identificado más de 200 genotipos de VPH, de los cuales 40 afectan la mucosa genital. En cuanto a su clasificación es posible dividirlos en VPH de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) y VPH de alto riesgo u oncogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82)⁽¹²⁾.

Su importancia radica en su rol patogénico central en el CaCU, siendo detectada su presencia en el 99,7% de los casos⁽²⁾ y destacando los genotipos 16 y 18 que en conjunto dan cuenta del 70% de todos los casos de CaCU⁽¹³⁾.

Es así como en la patogénesis del CaCU se ha descrito la siguiente secuencia⁽¹⁴⁾:

1. Infección por VPH oncogénico del epitelio metaplásico en la zona de transformación cervical (unión entre el epitelio escamoso del exocérnix y el epitelio glandular del canal endocervical)
2. Persistencia de la infección por VPH
3. Progresión de un clon de células epiteliales desde una infección viral persistente a precáncer
4. Desarrollo de carcinoma e invasión traspasando la membrana basal

Cabe destacar que, si bien la infección por VPH es frecuente, solo un porcentaje menor progresará a cáncer. Esto se debe a que la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, eliminándose de forma natural dentro de los 2 primeros años⁽¹⁵⁾, típicamente antes de los 12 meses⁽¹⁶⁾. Adicionalmente, el tiempo que transcurre entre la infección inicial y el desarrollo de cáncer invasor es de 15 años en promedio⁽¹⁷⁾, lo que nos brinda una importante ventana de oportunidad para la detección

precoz del cáncer o mejor aún, para la detección de sus lesiones precursoras, permitiendo su tratamiento oportuno con la subsecuente reducción en la morbimortalidad asociada a esta patología.

¿Qué son las lesiones preinvasoras de cuello uterino?

Las lesiones preinvasoras de cuello uterino son lesiones de tipo neoplásico limitadas al epitelio y que se desarrollan característicamente en la zona de transformación⁽¹⁸⁾. Su nomenclatura varía según distintas organizaciones como se puede observar en la Tabla 1. En Chile se recomienda utilizar los códigos diagnósticos ministeriales o nomenclatura homologable a sistema de clasificación de PAP Cervical Bethesda vigente⁽¹⁹⁾. No obstante, en la presente guía se utilizará la terminología usada por la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP por sus siglas en inglés), es decir, neoplasias intraepiteliales (NIE) I, II y III⁽²⁰⁾; y carcinoma in situ (CIS).

Las características de estas lesiones se describen a continuación:

NIE I: Es una lesión de bajo grado. Hace referencia a cambios celulares atípicos en el tercio inferior del epitelio. Usualmente pueden encontrarse efectos citopáticos producidos por VPH, tales como atipias coilocíticas.

NIE II: Se considera una lesión de alto riesgo. Hace referencia a cambios celulares atípicos moderados limitados a los dos tercios basales del epitelio con preservación de la maduración epitelial. Esta categoría destaca por su considerable variabilidad.

NIE III: Es una lesión de alto grado. Hace referencia a cambios celulares atípicos severos que abarcan más de dos tercios del grosor epitelial y que incluye lesiones de grosor completo (CIS).

¿Cuáles son las principales histologías del cáncer cervicouterino?

Sus principales tipos histológicos son el carcinoma de células escamosas (80-85%) y adenocarcinoma (10-12%), mientras que otros menos frecuentes son carcinoma adenoescamoso (2-5%), adenoidequístico, neuroendocrinos y carcinoma metastásico⁽¹⁹⁾

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer cervicouterino se pueden dividir en dos grandes grupos: aquellos relacionados con la infección por VPH y aquellos no relacionados.

Relacionados con la infección por VPH

- **Inicio temprano de actividad sexual:** el riesgo de que una mujer desarrolle CaCU, si su primera relación sexual fue entre los 18 y 20 años

Tabla 1. Nomenclatura para la categorización de las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino. Adaptado de Carvajal et al (Manual de Obstetricia y Ginecología, 2020)

OMS	Infección VPH	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia severa	Carcinoma in situ
Sociedad Internacional de Patología Cervical y Colposcopia	Infección VPH	NIE I	NIE II		NIE III
Clasificación de Bethesda		LIE escamosa de bajo grado		LIE escamosa de alto grado	

LIE: Lesión intraepitelial, NIE: Neoplasia intraepitelial, VPH: Virus del papiloma humano

es 1,5 veces mayor a que si esta fue a los 21 años o superior, duplicándose el riesgo, si es antes de los 18 años⁽²¹⁾.

- **Múltiples parejas sexuales:** el riesgo de desarrollar CaCU es dos veces mayor en mujeres con dos parejas sexuales y tres veces mayor con seis o más parejas sexuales, comparadas con mujeres con pareja sexual única⁽²¹⁾.
- **Pareja sexual de alto riesgo:** pareja con múltiples parejas sexuales o con infección conocida por VPH⁽¹³⁾.
- **Historia personal de infecciones de transmisión sexual (ITS):** historia de infección por *Chlamydia trachomatis* o herpes genital⁽¹³⁾.
- **Edad temprana de primera gestación y multiparidad:** primera gestación antes de los 20 años y multiparidad de tres o más embarazos de término. Esto debido a la exposición a VPH mediante relaciones sexuales⁽²¹⁾.
- **Historia de neoplasia intraepitelial escamosa vulvar o vaginal, o cáncer**⁽¹³⁾
- **Inmunosupresión:** por infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), por ejemplo⁽¹³⁾.

No relacionados con la infección por VPH

- **Nivel socioeconómico bajo:** en Estados Unidos, la incidencia y mortalidad secundaria a cáncer cervicouterino es más alta en mujeres que viven en comunidades con mayores niveles de pobreza, comparado con aquellas que habitan en regiones de menor pobreza. Esto se podría explicar por una mayor dificultad para acceder a los servicios de salud y a los programas de tamizaje⁽²²⁾.
- **Raza no blanca:** las mujeres de raza negra no hispánica poseen las mayores tasas de incidencia y mortalidad⁽²³⁾.
- **Uso de anticonceptivos orales (ACO):** estudios han mostrado que entre las mujeres usu-

arias de ACO por cinco años o más, el riesgo relativo fue de 1,9 comparado con no usuarias⁽²⁴⁾. Algunos estudios sugieren que el uso de ACO se encontraría más asociado al desarrollo de adenocarcinoma que de carcinoma escamoso⁽²⁵⁾; no obstante, otros estudios encontraron un riesgo similar entre ambos tipos histológicos⁽²⁶⁾.

- **Tabaquismo:** se relaciona con un mayor riesgo de carcinoma escamoso (1,5 veces), pero no de adenocarcinoma⁽²⁷⁾.
- **Pareja sexual hombre no circuncidada:** el CaCU es menos frecuente en mujeres cuya pareja sexual hombre está circuncidado⁽²⁸⁾.

PREVENCIÓN PRIMARIA

¿Existe una estrategia útil como prevención primaria para el cáncer cervicouterino?

Las vacunas contra VPH previenen la infección por VPH. No previenen su progresión de infección a patología, no disminuyen el tiempo de depuración de VPH por el organismo ni sirven como tratamiento de patologías relacionadas con su infección.

Las vacunas tienen cobertura para los principales genotipos oncológicos de VPH. Las disponibles actualmente son: bivalente (VPH 16 y 18) [Cervarix®]; tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18) [Gardasil®]; y nonavalente (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) [Gardasil 9®].

Se seguridad y efectividad ha sido demostrada. En tres ensayos clínicos, tanto tetravalente como bivalente, mostraron eficacia significativa en disminuir infecciones persistentes, verrugas genitales y NIE I o superior, secundarios a los genotipos VPH cubiertos por la vacuna. En nueve ensayos clínicos las tasas de seroconversión de los genotipos relacionados con cualquiera de las vacunas fueron de

93,6% – 100% luego de 3 dosis a los 7 meses de la primera dosis. En cuanto a su seguridad, en nueve ensayos clínicos se reportaron escasos eventos adversos severos y muertes no relacionadas con la vacuna⁽²⁹⁾.

¿Cuáles son las recomendaciones de administración de la vacuna contra VPH?

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) 2019^(30,31) recomienda la vacunación contra VPH a hombres y mujeres a los 11 o 12 años, pudiendo iniciarse a los 9 años con un esquema de dos dosis separadas por 6-12 meses (0, 6-12 meses). (*Grado de recomendación A*)

Según grupo etario:

- **Entre 9 y 26 años:** Se recomienda vacunación de puesta al día o *catch-up* para hombres y mujeres con esquema incompleto o para no vacunados. Si la vacunación se realiza antes de los 15 años, debe indicarse esquema de dos dosis, separadas por 6-12 meses (0, 6-12 meses). Si esta se realiza después de los 15 años, debe indicarse esquema de tres dosis, con la segunda dosis separada por 1-2 meses de la primera, y la tercera dosis separada 6 meses de la segunda (0, 1-2, 6 meses). (*Grado de recomendación A*)
- **Entre 26 y 45 años:** no se recomienda vacunación *catch-up* en este grupo, puesto que la efectividad de la vacuna disminuye con la exposición previa a la infección por VPH. No obstante, de los adultos sexualmente activos, no todos han sido expuestos necesariamente a la totalidad de genotipos de VPH cubiertos por la vacuna. Es por esto que, ante pacientes con alto riesgo contagio por VPH (ver sección Factores de Riesgo), la vacunación debe considerarse. Así, la ACIP recomienda tomar una decisión compartida con él o la paciente basados en su riesgo individual. (*Grado de recomendación B*)
- **Mayores de 45 años:** no está aprobada por la

Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA en inglés) para su uso en esta población.

El Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) en Chile⁽³²⁾ ordena la vacunación con tetravalente a hombres y mujeres entre los 9 y 13 años (Cuarto y Quinto Básico), con un esquema de dos dosis separadas por 12 meses (0-12 meses). (*Grado de recomendación A*)

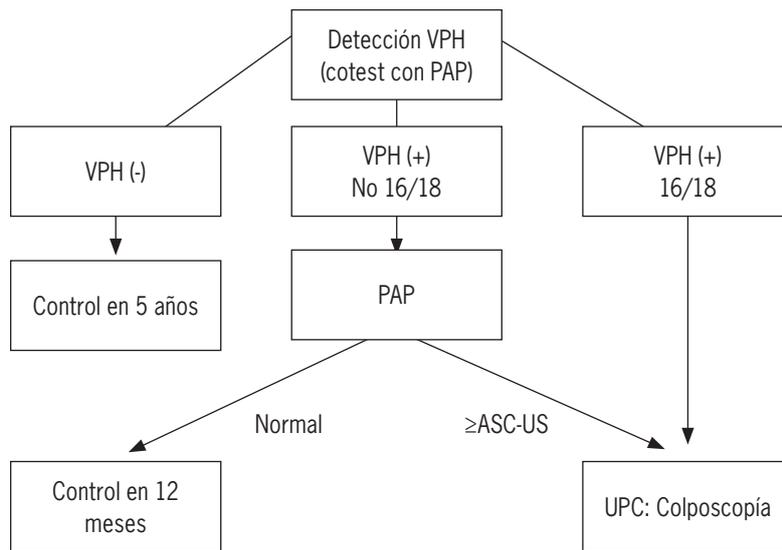
PREVENCIÓN SECUNDARIA

Existen tres estrategias para el tamizaje del CaCU: citología (Papanicolau o PAP, por su sigla), detección de VPH, y la combinación de ambas o cotest.

Si bien el tamizaje con PAP ha permitido reducir la incidencia y mortalidad asociada a este cáncer, destaca por ser un examen de baja sensibilidad (30-87%) cuando se usa de forma aislada. Debido a esto es que se han buscado formas de mejorar el tamizaje asociándolo a la detección de VPH: un examen que posee una sensibilidad de 90% para lesiones de alto grado con valor predictivo negativo cercano al 100%, indicado en mujeres a partir de los 30 años. Este método combinado se denomina cotest⁽³³⁾.

Las guías internacionales en la actualidad recomiendan situar a la detección de VPH como el eje central del tamizaje, realizando cotest con PAP que permita hacer un *triage* en las mujeres VPH positivas para decidir su derivación a colposcopia. Nuestro país inició el 2020 con el proceso de transición hacia este nuevo método de tamizaje con el objetivo de mejorar la sensibilidad de la detección de lesiones de alto grado (NIE II o superior) en casi un 40%. Secundario a esto se prevé una pérdida en 3-5% de especificidad con un aumento en las tasas de derivación a nivel secundario de 1% a 9% aproximadamente⁽³⁴⁾.

Figura 1. Flujograma para estrategia de tamizaje de cáncer cervicouterino



A partir de los 30 años se recomienda realizar tamizaje mediante cotest con detección de VPH y PAP. Se debe evaluar primero los resultados de la detección VPH. Si esta resulta negativa para VPH, no es necesario revisar PAP y la indicación es controlar con nuevo cotest en 5 años. Si la detección de VPH resulta positiva para los genotipos de VPH de alto riesgo (16-18), se debe derivar a UPC para realización de colposcopia. Finalmente, si la detección de VPH resulta negativa para los genotipos de alto riesgo; sin embargo, positiva para cualquier otro de los 12 VPH estudiados, debe revisarse el PAP. Si este muestra una citología igual o superior a ASC-US, debe derivarse a UPC para colposcopia. Si la citología no muestra ningún hallazgo anormal, se debe hacer seguimiento con nuevo cotest en 12 meses.

ASC-US: Células escamosas atípicas de significado incierto, PAP: Papanicolau, UPC: Unidad de Patología Cervical, VPH: Virus papiloma humano

¿Cuáles son las recomendaciones de tamizaje del cáncer cervicouterino?

- La Guía Clínica GES de Cáncer Cervicouterino del Ministerio de Salud de Chile 2015, actualizada en 2020⁽¹⁹⁾, recomienda:
 - **Mujeres menores de 20 años:** No se recomienda tamizaje, ya que los daños potenciales superan los beneficios. *(Grado de recomendación C)*
 - **Mujeres entre 20 y 24 años:** No se recomienda tamizaje *(Grado de recomendación A)*.
 - **Mujeres entre 25 y 64 años:** Se recomienda

tamizaje con PAP cada 3 años. *(Grado de recomendación C)*

- **Mujeres entre 30 y 64 años:** Se recomienda realizar tamizaje con detección de VPH y triage con PAP sólo o genotipificación VPH 16-18 (Ver Figura 1). *(Grado de recomendación C)*
- **Mujeres mayores de 64 años:** Se recomienda suspender tamizaje siempre que cuenten con tamizaje previo adecuado*. *(Grado de recomendación C)*
- **Mujeres vacunadas:** Se recomienda mantener prevención secundaria. *(Grado de recomendación C)*

* El tamizaje adecuado hace referencia a 3 resultados citológicos negativos consecutivos o 2 cotest negativos consecutivos dentro de los 10 años previos al término del tamizaje, siendo la última citología dentro de los últimos 5 años

¿Cuál es la conducta ante un tamizaje alterado?

Acorde a las guías de la ASCCP 2019, las recomendaciones de colposcopia, tratamiento o vigilancia deben basarse en el riesgo de desarrollar NIE III o superior, determinado por la combinación de los resultados de exámenes actuales e historia previa.

¿Cuál es la conducta ante un tamizaje citológico positivo?

- Ante citología atípica inespecífica o de significado incierto (ASC-US), se recomienda realizar genotipificación VPH 16-18 (preferida) o repetir PAP a los 6 meses*. (*Grado de recomendación C*)
- Ante citología atípica escamosa que no descarta lesión de alto grado (ASC-H) o citología atípica glandular (AGUS), se recomienda derivar para colposcopia. (*Grado de recomendación C*)

¿Cuál es la conducta ante un tamizaje virológico positivo?

- Ante detección de VPH positivo, se recomienda realizar triage con genotipificación VPH 16-18 o PAP reflejo. (*Grado de recomendación A*)
- Ante detección de VPH positivo con PAP negativo, se recomienda genotipificación VPH 16-18 o control a los 12 meses con VPH. (*Grado de recomendación C*)

En resumen ¿Cuándo se debe derivar a Unidad de Patología Cervical para colposcopia?

- Citología sugerente de cáncer invasor
- Citología sugerente de NIE (I, II, III, CIS)
- Primera citología atípica ASC-H

- Primera citología atípica AGUS
- Segunda citología atípica ASC-US
- Primera citología atípica ASC-US con VPH positivo
- Primera citología atípica ASC-US en nuestro hospital
- Sospecha clínica: Visualización a la especuloscopia de lesión exocervical proliferativa, sangrante y/o friable

DIAGNÓSTICO

¿Cómo se realiza la confirmación diagnóstica de lesiones preinvasoras e invasoras de cuello?

La confirmación diagnóstica definitiva de la lesión detectada se realiza a través la evaluación histológica, realizada por especialista anatomopatólogo.

La Guía Clínica GES de Cáncer Cervicouterino del Ministerio de Salud de Chile 2015, actualizada en 2020⁽¹⁹⁾ recomienda realizar los siguientes procedimientos para el diagnóstico:

- **Colposcopia:** primer procedimiento para confirmación diagnóstica en todas las pacientes, excepto en aquellas con lesión macroscópica evidente. Según los hallazgos se puede realizar una biopsia exocervical de las lesiones sospechosas.
- **Legrado endocervical:** Se realiza cuando la colposcopia es insatisfactoria (no es posible visualizar completamente la zona de transformación), cuando la lesión se extiende hacia el canal endocervical, cuando no existe una lesión identificable que explique el PAP alterado o cuando la alteración citológica es una atipia glandular. Según los hallazgos se puede

* En nuestro hospital frente a una citología alterada con ASC-US se recomienda derivación para realización de colposcopia en primera instancia, dado que el 5-17% de estas citologías tendrá una NIE II o superior a la histología. (Opinión de expertos).

realizar una biopsia endocervical de las lesiones sospechosas.

- **Conización cervical:** Se realiza cuando se sospecha microinvasión, en lesiones de alto grado (NIE II o III), adenocarcinoma *in situ* (AIS) o disociación colpocitohistológica. Se establece como un procedimiento diagnóstico y eventualmente terapéutico en mujeres no embarazadas.

MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LESIONES PREINVASORAS DE CUELLO

¿Cuál es el manejo y el seguimiento de las lesiones preinvasoras de cuello?

La Guía Clínica GES de Cáncer Cervicouterino del Ministerio de Salud de Chile 2015, actualizado en 2020⁽¹⁹⁾, recomienda:

MANEJO

- **NIE I:** Observación y seguimiento citocolposcópico cada 6 meses por 24 meses. (*Grado de recomendación C*)
- **NIE II:** En mujeres menores de 25 años se recomienda observación con seguimiento citocolposcópico cada 6 meses. (Grado de recomen-

dación A). En mujeres mayores de 25 años se recomienda tratamiento escisional. (*Grado de recomendación B*)

- **NIE III:** Se recomienda tratamiento escisional independiente de la edad. (*Grado de recomendación A*)
- **AIS:** Se recomienda tratamiento escisional. Si los márgenes son positivos después del procedimiento diagnóstico por escisión, se debe repetir el procedimiento. Por otro lado, en el caso de una mujer con paridad cumplida, el tratamiento de elección es la histerectomía. (Grado de recomendación A). En mujeres sin paridad cumplida, con márgenes negativos posterior a escisión realizada para NIE, se puede diferir la histerectomía. (*Grado de recomendación C*)

SEGUIMIENTO

- **NIE I:** Debe mantenerse observación y seguimiento citocolposcópico cada 6 meses por 24 meses.
- **NIE II y III:** Puede efectuarse seguimiento mediante dos formas 1) Realizar PAP y colposcopia cada 6 meses, por tres veces o

* Disociación colpocitohistológica: corresponde a aquellos casos en que el PAP evidencia alteración; sin embargo, la colposcopia no encuentra hallazgos patológicos.

** Si bien el rol fundamental de la conización es la confirmación diagnóstica de la lesión en estudio, cuando ésta es suficiente, es decir, que logra resección de la lesión con márgenes negativos, es terapéutico. En embarazadas, evaluar con colposcopia y eventual estudio histológico según sospecha. Si el PAP sugiere lesión de alto grado (NIE II o superior), se recomienda evaluación por especialista previo al parto y evaluación citocolposcópica a las 6 semanas post parto. Si el PAP sugiere lesión de bajo grado (NIE I), se recomienda evaluación con PAP a las 6 semanas post parto. Si se sospecha cáncer invasor, se debe realizar biopsia de la lesión. Es fundamental la evaluación integral de cada caso en un comité oncológico.

*** El manejo de la NIE I con observación y seguimiento se basa en que la mayoría de estas lesiones van a remitir de forma espontánea antes de los dos años; sin embargo, ante una lesión de mayor tamaño que compromete más del 50% del cuello o que compromete el canal endocervical, podría ofrecerse manejo escisional, dada la menor probabilidad de resolución espontánea. (Opinión de expertos).

**** La indicación de manejar una NIE II con seguimiento en mujeres menores de 25 años está basada en que se pensaba que los procedimientos escisionales podrían interferir en la fertilidad futura de la mujer. No obstante, actualmente este concepto se encuentra obsoleto, por lo que en nuestro hospital se recomienda manejar toda NIE II con una conización cervical.

realizar genotipificación viral 16-18 a los 12 meses; 2) PAP cada 6 meses o genotipificación viral, si está disponible a los 12 meses de seguimiento. Para regresar a sus controles habituales en Atención Primaria la mujer debe contar con 3 PAP anuales negativos. (*Grado de recomendación C*)

CUADRO CLÍNICO

¿Cuál es el cuadro clínico del CaCU?

El CaCU en estadios iniciales es frecuentemente asintomático, siendo detectado mediante tamizaje o de forma incidental como una lesión visible descubierta al examen físico pélvico.

En mujeres sintomáticas el cuadro clínico se caracteriza principalmente por sangrado vaginal abundante o irregular y sinusorragia. Algunas mujeres presentan descarga vaginal que puede ser acuosa, mucosa o purulenta y de mal olor. Estos hallazgos son poco específicos y pueden ser confundidos con vaginitis o cervicitis⁽³⁶⁾.

En cuanto al examen físico, el examen pélvico debe ser siempre realizado en toda mujer con síntomas sugerentes de CaCU. La especuloscopia podría evidenciar un cuello de apariencia normal o una lesión cervical visible, como ulceración superficial, tumor exofítico en exocérvix o infiltración del endocérvix. Por otro lado, un tumor endofítico podría generar que el cuello pareciera ensanchado, liso y endurecido. Ante cualquier lesión visible siempre se debe realizar una biopsia, independiente del resultado de citologías anteriores.

El 45% se presenta con enfermedad localizada al momento del diagnóstico, el 36% tiene enfermedad regional y 15% tiene metástasis a distancia⁽³⁷⁾.

ETAPIFICACIÓN

¿Cómo se etapifica el cáncer cervicouterino?

El rol de las imágenes en CaCU es determinar la probabilidad de enfermedad extrapelviana, principalmente la presencia compromiso linfático que requiera radioterapia o radioquimioterapia. Los principales métodos son⁽³³⁾:

- **Tomografía computada (TC):** Permite determinar volumen tumoral, su extensión, el compromiso parametrial y la extensión extrapelviana. Precisión para estadificación 32-80%.
- **Resonancia magnética (RM):** Ofrece la mejor visualización del tumor y su extensión intrapelviana. Es el método más exacto para determinar el volumen tumoral y sus límites anatómicos. Precisión para estadificación 75-96%.
- **Tomografía por emisión de positrones – tomografía computada (PET-CT):** Es el mejor método no invasivo para la detección de adenopatías metastásicas, extensión extrapelviana y metástasis óseas. Detecta recurrencia con alta sensibilidad (85,7-90,3%).
- **Cistoscopia y rectosigmoidoscopia:** Uso en caso seleccionados ante sospecha clínica de compromiso vesical y/o rectal.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2018 propone una clasificación en estadios clínicos del I al IV, como se muestra en la Tabla 2.

Actualizaciones en Guía Clínica GES de Cáncer Cervicouterino 2020⁽¹⁹⁾:

- En mujeres con cáncer invasor estadio IB2 o más que requieren evaluación de compromiso ganglionar, MINSAL sugiere realizar PET-CT

Tabla 2. Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2018 para el cáncer cervicouterino

Estadio	Descripción
I	Carcinoma limitado al cuello uterino
IA	Carcinoma con una profundidad máxima de invasión menor a 5 mm
IA1	Invasión menor a 3 mm de profundidad
IA2	Invasión mayor o igual a 3 mm y menor a 5 mm de profundidad
IB	Carcinoma con invasión mayor o igual a 5 mm
IB1	Invasión mayor o igual a 5 mm y menor a 2 cm
IB2	Invasión mayor o igual a 2 cm y menor a 4 cm
IB3	Invasión mayor o igual a 4 cm en su mayor dimensión
II	Carcinoma con invasión fuera del útero, pero sin extensión al tercio inferior de la vagina ni pared pélvica
IIA	Carcinoma limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrial
IIA1	Invasión menor a 4 cm
IIA2	Invasión mayor o igual a 4 cm
IIB	Compromiso parametrial sin extensión a la pared ósea
III	Carcinoma con invasión al tercio inferior de la vagina y/o extensión pared pélvica y/o hidronefrosis y/o invasión ganglionar pélvica y/o paraaórtica
IIIA	Invasión tercio inferior vaginal sin extensión a la pared pélvica
IIIB	Extensión pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional
IIIC	Invasión linfonodos pélvicos y/o paraaórticos
IIIC1	Invasión linfonodos pélvicos
IIIC2	Invasión linfonodos paraaórticos
IV	Extensión fuera de la pelvis o metástasis a distancia
IVA	Extensión órganos pélvicos adyacentes
IVB	Metástasis a distancia

por sobre realizar TC. (*Certeza de evidencia muy baja*)

- En mujeres con cáncer invasor incluyendo estadio IB2, MINSAL sugiere realizar estudio ganglionar centinela por sobre realizar linfadenectomía. (*Certeza de evidencia baja*)

¿Cuál es el pronóstico?

El factor pronóstico más importante es el estadio clínico, como se aprecia en Tabla 3. Mujeres con cáncer localmente avanzado tienen una mayor tasa de recurrencia y peor supervivencia que aquellas con cáncer en estadios más tempranos. Posterior

a cirugía sola, la tasa de recurrencia es de al menos 30%⁽³⁸⁾.

MANEJO Y SEGUIMIENTO DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

¿Cuál es el manejo más actualizado del cáncer cervicouterino?

La Guía Clínica GES de Cáncer Cervicouterino del Ministerio de Salud de Chile 2015, actualizada en 2020, recomienda⁽¹⁹⁾:

- **Cáncer invasor IA1 escamosos, sin compromiso linfovascular:** Se recomienda histerectomía total vía abdominal, vaginal o laparoscópica

Tabla 3. Tasa de sobrevida a 5 años por estadio clínico FIGO (2006)

Estadio FIGO	Sobrevida a 5 años (%)
IA1	97,5
IA2	94,8
IB1	89,1
IB2	75,7
IIA	73,4
IIB	65,8
IIIA	39,7
IIIB	41,5
IVA	22
IVB	9,3

ca, en caso de no desear preservar la fertilidad*. (*Grado de recomendación C*). Si la paciente desea preservar fertilidad, se recomienda realizar conización con márgenes negativos**. (*Grado de recomendación C*)

- **Cáncer invasor IA1, con compromiso linfovascular:** Se sugiere realizar estudio ganglionar por sobre no realizarlo. (*Buena práctica clínica*)
- **Cáncer invasor IA2:** Se recomienda histerectomía radical tipo B más linfadenectomía pelviana completa, en caso de paridad cumplida. (*Grado de recomendación C*). En mujeres que desean preservar su fertilidad, se recomienda traquelectomía más linfadenectomía pelviana completa o conización cuando no hay invasión linfovascular. (*Grado de recomendación C*)
- **Cáncer invasor IB1:** Se recomienda la histerectomía radical tipo C más

linfadenectomía pelviana completa. (*Grado de recomendación C*). En mujeres con deseo de fertilidad se sugiere realizar traquelectomía radical por sobre histerectomía radical. Idealmente, para obtener mejores resultados oncológicos y reproductivos, esta intervención debería ser realizada en centros de alto volumen y experiencia. (*Certeza de evidencia muy baja*)

- **Cáncer invasor IB2:** Se sugiere realizar histerectomía radical más linfadenectomía pelviana, por sobre realizar radioquimioterapia concomitante. En aquellas mujeres en quienes se decida no realizar una cirugía, se podría ofrecer como alternativa la radioquimioterapia. (*Certeza de evidencia muy baja*). En aquellas con deseo de fertilidad, se sugiere realizar histerectomía radical por sobre traquelectomía radical***. (*Certeza de evidencia muy baja*). Idealmente, tanto la histerectomía como la traquelectomía deberían ser realizadas en centros de alto volumen y experiencia, dada la complejidad técnica de la traquelectomía y la potencial morbilidad asociada a la histerectomía. En caso de que la persona desee preservar su fertilidad, se le podría ofrecer quimioterapia neoadyuvante previo a traquelectomía. Dado que esta decisión implica asumir riesgos, el panel de expertos del MINSAL sugiere que se discuta el caso con el comité oncológico y se planteen los potenciales riesgos y beneficios en detalle a los pacientes.
- **Cáncer invasor IB3:** Se sugiere realizar radioquimioterapia por sobre quimioterapia neoadyuvante. (*Certeza de evidencia baja*)

Cambios respecto a Guía MINSAL del 2015:

* Se agrega la precisión de “escamoso”.

** Se elimina “sin invasión linfovascular”.

*** En nuestro hospital ante un cáncer invasor IB2 en una mujer con deseo de fertilidad cuyo tamaño sea inferior a 2 cm, se plantea factible realizar una traquelectomía radical más linfadenectomía pélvica laparoscópica. (Opinión de expertos)

- **Cáncer invasor IIA1:** Se recomienda realizar histerectomía radical tipo C con linfadenectomía pélvica completa más colpectomía. *(Grado de recomendación A)*
- **Cáncer invasor IIA2:** Se recomienda radioquimioterapia. *(Grado de recomendación A)*
- **Cáncer invasor IIB:** Se recomienda radioquimioterapia. *(Grado de recomendación A)*
- **Cáncer invasor estadio IIIA y IIIB:** Se recomienda radioquimioterapia. *(Grado de recomendación A)*
- **Cáncer invasor IIIC (1 y 2):** Se recomienda radioquimioterapia. *(Grado de recomendación A)*
- **Cáncer invasor IVA:** Se recomienda radioquimioterapia. (Grado de recomendación B). En aquellas con compromiso rectal, se sugiere realizar radioquimioterapia con intención curativa por sobre tratamiento con intención paliativa. (Certeza de evidencia muy baja). El panel del MINSAL sugiere que el manejo de estos pacientes sea planificado en conjunto con los equipos de cuidados paliativos.
- **Cáncer invasor estadio IVB:** Se recomienda tratamiento paliativo, incluyendo quimioterapia paliativa y/o radioterapia paliativa y alivio del dolor y cuidados paliativos*. *(Grado de recomendación A)*
- **Cáncer invasor recurrente o persistente central previamente irradiadas:** Se sugiere realizar exenteración pélvica por sobre no realizarla. *(Certeza de evidencia moderada)*. La exenteración pélvica es una intervención compleja que generalmente necesita de una rehabilitación importante. Debido a esto, el panel del MINSAL sugiere que el procedimiento se realice en centros de referencia que cuenten con un equipo multidisciplinario y con experiencia en el tratamiento y rehabilitación de este tipo de pacientes. La falta de financiamiento formal de este procedimiento y de los cuidados relacionados podría dificultar la implementación de esta recomendación.
- **Cáncer invasor localmente avanzado, con imagen sugerente de compromiso ganglionar pélvico (máximo 2), excluyendo cadena iliaca común:** Se sugiere NO realizar linfadenectomía paraaórtica por sobre realizarla. *(Certeza de evidencia muy baja)*. Si bien para la mayoría de las mujeres no realizar una linfadenectomía paraaórtica pudiera ser la mejor opción, esta podría efectuarse en mujeres con mayor riesgo de progresión y un bajo riesgo quirúrgico, siempre que se cuente con un equipo experimentado en la técnica y con acceso oportuno a pabellón en caso de una complicación.
- Todas las alternativas de tratamiento para el cáncer invasor deben ser discutidas en comité oncológico. *(Grado de recomendación C)*

¿Cómo se realiza el seguimiento del CaCU?

- Se recomienda control clínico cada tres meses durante los dos primeros años. Control cada seis meses del tercer al quinto año, posteriormente un control anual**. *(Grado de recomendación C)*
- No sería necesario realizar estudios con imágenes a no ser que presente sintomatología. *(Grado de recomendación C)*

Cambios respecto a Guía MINSAL del 2015:

* Se agrega quimioterapia paliativa y/o radioterapia paliativa y alivio del dolor y cuidados paliativos.

** Se elimina de pacientes con cáncer invasor.

REFERENCIAS

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334-6.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394.
4. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J *et al.* Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8:e191.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal. A global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87.
6. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018
7. GLOBOCAN. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, females, all ages. World Heal Organ [Internet]. 2018;849:1. Disponible en: <https://bit.ly/3ps4EJx>
8. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318:904.
9. SEER Cancer Stat Facts: Cervix Uteri Cancer. Disponible en <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> (Acceso en febrero 11, 2017).
10. Niccolai LM, Julian PJ, Meek JI, McBride V, Hadler JL, Sosa LE. Declining rates of high-grade cervical lesions in young women in Connecticut, 2008-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 Aug;22:1446-50.
11. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890.
12. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. Up to Date 2020. This topic last updated: Nov 21, 2019.
13. Frumovitz M. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis. Up to Date. This topic last updated: March 11, 2020.
14. Wang K, Zhou B, Zhang J, Xin Y, Lai T, Wang Y *et al.* Association of signal transducer and activator of transcription 3 gene polymorphisms with cervical cancer in Chinese women. *DNA Cell Biol* 2011;30:931.
15. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM, ALTS Group. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007;195:1582.
16. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE *et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:513.

17. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64:1.
18. Montz FJ. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:394-409.
19. Guías clínicas GES. Cáncer Cérvico Uterino. MINSAL, Gobierno de Chile. Actualización 2020.
20. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M *et al.* 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S1-S27.
21. Stang A, Hawk H, Knowlton R, Gershman ST, Kuss O. Hysterectomy-corrected incidence rates of cervical and uterine cancers in Massachusetts, 1995 to 2010. *Ann Epidemiol* 2014;24:849.
22. Yoo W, Kim S, Huh WK, Dilley S, Coughlin SS, Partridge EE *et al.* Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PLoS One* 2017;12:e0172548.
23. Yu L, Sabatino SA, White MC. Rural-Urban and racial/ethnic disparities in invasive cervical cancer incidence in the United States, 2010-2014. *Prev Chronic Dis* 2019;16:E70.
24. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;119:1108.
25. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ *et al.* Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1931-43.
26. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003;9:348.
27. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG *et al.* A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1406.
28. 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;120:885.
29. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Costa Rica Vaccine Trial Study Group Authors; PATRICIA Study Group Authors; HPV PATRICIA Principal Investigators/Co-Principal Investigator Collaborators; GSK Vaccines Clinical Study Support Group. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol* 2015;16:775-86.
30. Meites E, Kempe A, Markowitz L. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination — Updated recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices Weekly 2016;65:1405-8.
31. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human

- papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices MMWR 2019;68;698-702.
32. <https://www.minsal.cl/programa-nacional-de-inmunizaciones/>
 33. Guías clínicas GES. Cáncer Cérvico Uterino. MINSAL, Gobierno de Chile. 2015.
 34. Altamirano R. Enfrentamiento, etapificación y factores pronósticos y flujos de derivación. Jornada Nacional de Cáncer Cervicouterino. Noviembre 2020.
 35. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J. 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. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2012; 62:147-72.
 36. Wright JD, Rosenblum K, Huettner PC, Mutch DG, Rader JS, Powell MA *et al.* Cervical sarcomas: an analysis of incidence and outcome. Gynecologic Oncology 2005;99:348-51.
 37. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30.
 38. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI *et al.* A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiation Oncol, Biology, Physics 2006;65:169-76.

CORRESPONDENCIA



Dr. Tomás Neumann Finkelstein
Unidad de Oncología,
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8208 – 562 2978 8307
E-mail: tomasneumann12@gmail.com