



Cancer of the cervix uteri: 2021 update

Cáncer de cuello uterino: actualización 2021

[Neerja Bhatla](#), [daisuke aoki](#), [Daya Nand Sharma](#), [Rengaswamy Sankaranarayanan](#)

Publicado por primera vez: 20 de octubre de 2021

<https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>

Resumen

Desde la publicación del Informe sobre el cáncer de FIGO de 2018, se han logrado grandes avances en el esfuerzo global para reducir la carga del cáncer de cuello uterino, con la Organización Mundial de la Salud (OMS) implementando una estrategia global para la eliminación del cáncer de cuello uterino, con el objetivo de implementarla para 2030. En más de 130 países, incluidos países de ingresos bajos y medianos, la vacunación contra el VPH ahora está incluida en el programa nacional. La detección ha experimentado grandes avances con una implementación más amplia de la prueba del VPH. Estas intervenciones tardarán algunos años en mostrar su impacto. Mientras tanto, cada año se agregan más de medio millón de nuevos casos. La estadificación revisada del cáncer de cuello uterino de FIGO (2018) se ha implementado ampliamente y se han publicado análisis retrospectivos de datos basados en la nueva estadificación. Se ha demostrado que la cirugía mínimamente invasiva es desventajosa en mujeres con cáncer de cuello uterino. En este capítulo se analiza el tratamiento del cáncer de cuello uterino en función del estadio de la enfermedad, incluida la atención a los aspectos paliativos y de calidad de vida.

1. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino continúa siendo uno de los cánceres más comunes entre las mujeres, siendo el cuarto más común después del cáncer de mama, colorrectal y de pulmón. GLOBOCAN 2020 estimó que, a nivel mundial, había aproximadamente 604 000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino, con 342 000 muertes anuales.¹ La mayoría de los casos nuevos y las muertes (aproximadamente el 85 % y el 90 %, respectivamente) ocurren en países de ingresos bajos y medianos (LMIC), donde es el tercer cáncer más común entre las mujeres.

2. CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El cuello uterino es la parte más baja del útero y es una estructura cilíndrica compuesta de estroma y epitelio. El exocérvix, que se proyecta hacia la vagina, está revestido por epitelio escamoso. El canal endocervical, que se extiende desde el orificio interno hasta el orificio externo, está revestido por epitelio cilíndrico. Casi todos los casos de carcinoma de cuello uterino se

originan en la mucosa ectocervical o endocervical en la zona de transformación, el área del cuello uterino entre la unión escamocolumnar antigua y la nueva.

La capacidad de visualizar y tomar muestras fácilmente del cuello uterino contribuyó a una comprensión muy temprana de la historia natural del cáncer de cuello uterino. El hecho de que necesite poca o ninguna anestesia para el tratamiento por congelación o quema condujo al desarrollo de técnicas ambulatorias sencillas de detección y prevención.

3. DETECCIÓN TEMPRANA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

El cáncer de cuello uterino es un resultado poco común a largo plazo de la infección persistente del tracto genital inferior por uno de los 15 tipos de VPH de alto riesgo (VPHar), que se denomina la causa "necesaria" del cáncer de cuello uterino. La infección persistente por VPH denota la presencia del mismo ADN de VPH específico del tipo en muestras repetidas después de 6 a 12 meses. Más del 80 % de las mujeres seguidas a lo largo del tiempo adquirirán al menos una infección por VPH de alto riesgo, lo que demuestra su naturaleza ubicua y su facilidad de transmisión. Sin embargo, solo una décima parte de todas las infecciones se vuelven persistentes y estas mujeres podrían desarrollar lesiones precancerosas cervicales. De los 604 000 casos nuevos de cáncer de cuello uterino estimados anualmente en todo el mundo, el VPH 16 y el VPH 18 representan el 71 % de los casos; mientras que los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 representan otro 19% de los casos de cáncer de cuello uterino.^{2,3} Está bien documentado que casi el 90 % de las infecciones incidentes por VPH desaparecen en un período de 2 años desde la adquisición de la infección y persisten solo en alrededor del 10 % de las mujeres.⁴ Es discutible si el virus se elimina por completo o si permanece latente en las células basales con potencial de reactivación en algunos casos.

El conocimiento de la epidemiología del VPH y su papel en la causalidad del cáncer ha resultado en el desarrollo de dos estrategias principales para la prevención y detección temprana, a saber: (1) vacunación contra el VPH; y (2) detección de lesiones precancerosas. Si bien la eliminación del cáncer de cuello uterino es una posibilidad real, la tragedia es que, incluso hoy en día, muchos LMIC carecen de programas de intervención efectivos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha pedido una iniciativa global para la eliminación del cáncer de cuello uterino como un problema de salud pública mediante la implementación de la siguiente estrategia de intervención del triple pilar 90%–70%–90% antes del año 2030⁵:

- 90% de las niñas completamente vacunadas con dos dosis de la vacuna contra el VPH a la edad de 15 años;
- 70% de las mujeres se sometieron a una prueba de detección de alto rendimiento a la edad de 35 y 45 años; y
- 90% de mujeres detectadas con lesiones cervicales para recibir tratamiento y atención.

La OMS ha establecido un umbral de incidencia de cuatro casos por cada 100 000 mujeres para la eliminación pragmática. Si bien los países de ingresos altos ya están muy avanzados en la implementación de la política anterior, la experiencia en los LMIC es muy variable.

3.1 Prevención primaria del cáncer cervicouterino con vacunación contra el VPH

La prevalencia transversal estimada del VPH en todo el mundo entre mujeres sanas mayores de 30 años es de alrededor del 11,7 %, con la más alta en África subsahariana en torno al 24 %, y la prevalencia específica de cada país oscila entre el 2 % y el 42 % a nivel mundial.⁶ La prevalencia del VPH transversal específica por edad alcanza un máximo del 25 % en mujeres menores de 25 años, lo que sugiere que la infección se transmite predominantemente a través de la ruta sexual después del debut sexual. Por lo tanto, la vacunación profiláctica contra el VPH como estrategia

preventiva debe dirigirse a las mujeres antes del inicio de la actividad sexual, centrándose en las niñas de 10 a 14 años.

La vacunación contra el VPH se lanzó en 2006. Actualmente hay tres vacunas profilácticas contra el VPH disponibles para su uso en mujeres y hombres a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones premalignas y cánceres que afectan el cuello uterino, la vulva, la vagina y el ano causados por los tipos de VPH de alto riesgo: a vacuna bivalente dirigida a HPV 16 y HPV 18; una vacuna tetravalente dirigida a HPV 6 y HPV 11 además de HPV 16 y HPV 18; y una vacuna nonavalente dirigida a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 además de los VPH 6, 11, 16 y 18. Además, las dos últimas vacunas se dirigen a las verrugas anogenitales causadas por los VPH 6 y 11. Recientemente, una vacuna bivalente contra el VPH (Cecolin; Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd) obtuvo la licencia en China y actualmente se encuentra en el proceso de precalificación de la OMS. Todas las vacunas son vacunas recombinantes compuestas por partículas similares a virus y no son infecciosas ya que no contienen ADN viral. Para niñas y niños de 9 a 14 años, se recomienda un esquema de dos dosis (0,5 ml a los 0 y 6 a 12 meses, es decir, la segunda dosis debe administrarse 6 a 12 meses después de la primera dosis). Los mayores de 15 años y los pacientes inmunocomprometidos independientemente de la edad deben recibir tres dosis (0,5 ml a los 0, 1-2 y 6 meses, según recomendación del fabricante).⁷ La OMS revisó los datos más recientes y concluyó que no existe ningún problema de seguridad con respecto a las vacunas contra el VPH.⁸

A nivel de la población, existe evidencia de la efectividad de la vacunación contra el VPH en términos de prevalencia reducida de tipos de VPH de alto riesgo, verrugas anogenitales y anomalías cervicales de alto grado (CIN2+) causadas por los tipos de vacunas entre mujeres jóvenes; con alguna evidencia de protección cruzada contra tipos no vacunales también.⁹ Una revisión sistemática y un metanálisis recientes en los que participaron 60 millones de personas con un seguimiento de hasta 8 años después de la vacunación indicaron que 5 a 8 años después de la vacunación, los siguientes resultados disminuyeron significativamente: (1) la prevalencia del VPH 16 y 18 en un 83 % (RR 0,17 ; IC 95 %, 0,11–0,25) en niñas de 13 a 19 años, y en un 66 % (RR 0,34; IC 95 %, 0,23–0,49) en mujeres de 20 a 24 años; (2) prevalencia de VPH 31, 33 y 45 en un 54 % (RR 0,46; IC 95 %, 0,33–0,66) en niñas de 13 a 19 años; (3) verrugas anogenitales en un 67 % (RR 0,33; IC 95 %, 0,24–0,46) en niñas de 15 a 19 años, en un 54 % (RR 0,46; IC 95 %, 0,36–0,60) en mujeres de 20 a 24 años, y en un 31 % (RR 0,69; IC 95 %, 0,53–0,89) en mujeres de 25–29 años. CIN2+ disminuyó significativamente en un 51 % (RR 0,49; IC 95 %, 0,42–0,58) entre las niñas examinadas de 15 a 19 años y en un 31 % (RR 0,69; IC 95 %, 0,57–0,9).⁹ Los programas con vacunación multicohorte y alta cobertura de vacunación tuvieron un mayor impacto directo y efectos de rebaño. El impacto de la vacunación contra el VPH en la reducción significativa del riesgo de cáncer de cuello uterino invasivo también se demostró recientemente en una evaluación de seguimiento sueca de 1 672 983 niñas y mujeres que tenían entre 10 y 30 años de edad entre 2006 y 2017.¹⁰ El cáncer de cuello uterino fue diagnosticado en solo 19 mujeres vacunadas y en 538 mujeres no vacunadas.

Estudios recientes han reportado evidencia de efectividad de una sola dosis en la prevención de infecciones por VPH de alto riesgo similar a tres o dos dosis. Se esperan los resultados de los ensayos clínicos en curso, prospectivamente aleatorizados, diseñados con un propósito específico, que evalúan la eficacia y la inmunogenicidad de la vacuna contra el VPH de dosis única en comparación con los esquemas utilizados actualmente, lo que aclarará aún más el papel de una dosis en la prevención de la neoplasia cervical.¹¹⁻¹³ No hay evidencia de reemplazo de tipo después de la vacunación.^{14, 15}

Se estima que, sin vacunación, la carga mundial de cáncer de cuello uterino entre las niñas nacidas entre las cohortes de nacimiento de 2005-2014 será de 11,6 millones de casos para 2094. Cuatro quintas partes de esta carga estarán en 25 países de África (5,6 millones de casos) y Asia (4,5 millones de casos), con el 51,3 % de la carga general esperada de 5,9 millones de casos de cáncer de cuello uterino a lo largo de la vida que afectan a cohortes de nacimiento en India, Nigeria, China, Tanzania, Indonesia, Uganda, la República Democrática del Congo, Etiopía, y Kenia. Otros 2,8 millones de casos, correspondientes al 24,2% de la carga total, estarían en 17

países, en su mayoría de África subsahariana (Sudáfrica, Malawi, Zambia, Mozambique, Angola, Zimbabue, Madagascar, Malí, Ghana y Burkina Faso) ; Asia (Pakistán, Bangladesh y Filipinas); las Américas (Brasil, México y Estados Unidos); y Rusia Se espera que el 24,5% restante (2,8 millones de casos) en cohortes de nacimiento no vacunadas ocurra en los 159 países restantes. Se ha estimado que la vacunación mundial contra el VPH con alta cobertura podría prevenir alrededor de 8,7 millones de casos para 2094.¹⁶

3.2 Prevención secundaria del cáncer cervicouterino mediante la detección temprana y el tratamiento de las lesiones precancerosas

El cribado es una estrategia importante en la eliminación mundial del cáncer de cuello uterino. Mientras que la vacunación contra el VPH tiene como objetivo prevenir la neoplasia cervical mediante la prevención de la infección por VPH, el cribado tiene como objetivo detectar lesiones precancerosas cervicales prevalentes, como CIN de alto grado y adenocarcinoma in situ de manera temprana, y tratarlas de manera efectiva para prevenir el cáncer invasivo y disminuir las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino. Por lo tanto, seguirá siendo una prioridad para la prevención del cáncer cervicouterino durante varias décadas.

Varias estrategias de tamizaje cervical se han utilizado con eficacia en diversos entornos: citología convencional (prueba de Papanicolaou); en los últimos años, citología de base líquida (LBC) y pruebas de VPH; y, en LMIC, inspección visual con ácido acético (VIA).¹⁷ Si bien la prueba de Papanicolaou a intervalos regulares ha resultado en una disminución sustancial del riesgo de cáncer de cuello uterino en los países de altos ingresos, requiere muchos recursos, necesita rondas repetidas para compensar la baja sensibilidad y no es factible en entornos de bajos recursos donde los pobres la organización, la cobertura y la falta de garantía de calidad dan como resultado resultados subóptimos.¹⁷ La detección basada en el VPH tiene mayor sensibilidad y precisión, menor variabilidad y mejor reproducibilidad en comparación con la convencional o la LBC. En el contexto de la disminución de las infecciones por VPH en las poblaciones vacunadas, muchos sistemas de salud están cambiando a la detección primaria de VPH, cuyo valor predictivo negativo más alto permite intervalos de detección extendidos o incluso una sola detección de por vida en entornos de bajos recursos.^{18, 19} Directrices europeas recientes recomiendan encarecidamente el cribado primario basado en el VPH sobre el cribado estándar basado en citología.²⁰ Actualmente, los Países Bajos, Turquía, Finlandia, Italia, Suecia y el Reino Unido están implementando la detección del VPH a nivel nacional o regional. Países como Australia,²¹ Argentina, Chile y México están implementando programas de detección basados en el VPH. Esto ha aumentado las tasas de remisión de colposcopia, pero también resultó en tasas de detección más altas de lesiones CIN3+ y cánceres de cuello uterino.

El cribado mediante IVAA implica la detección de lesiones acetoblancas en el cuello uterino 1 minuto después de la aplicación de ácido acético recién preparado al 3-5%. En vista de su viabilidad, se ha implementado ampliamente en entornos oportunistas en muchos países de bajos ingresos en el África subsahariana. Un enfoque de visita única (SVA) para la detección con diagnóstico y tratamiento rápidos mejora la cobertura, elimina las visitas de seguimiento y mejora la rentabilidad en entornos de bajos recursos.^{22- 24} El cribado mediante IVAA es particularmente adecuado para SVA y la OMS ha publicado directrices para implementar SVA en entornos de salud pública.²⁵

La introducción de un programa de tamizaje de cáncer de cuello uterino en un país debe estar precedida por políticas y lineamientos gerenciales que indiquen claramente el grupo de edad objetivo, las pruebas de tamizaje y los intervalos de tamizaje, los métodos para llegar a las mujeres objetivo, el manejo de las mujeres con tamizaje positivo (triage y tratamiento o SVA) , métodos de tratamiento (crioterapia, ablación térmica, procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa [LEEP]) para las lesiones de NIC, y criterios para el tipo de tratamiento para los cánceres cervicouterinos prevalentes detectados mediante detección.^{25, 26} La disponibilidad de infraestructura adecuada y recursos humanos capacitados es fundamental para iniciar y mantener los diversos insumos del programa. Un sistema de información del programa respaldado por una base de datos y vinculado con otros sistemas de información, como el registro de cáncer, los

registros de mortalidad y las bases de datos de seguros de salud, es importante para el seguimiento y la evaluación. La estrategia de tamizaje elegida debe ser factible, simple, segura, precisa, aceptable y de fácil acceso para las mujeres con mayor riesgo. En estudios de Bangladesh e India se ha observado que seguir el enfoque correcto para organizar varios componentes y una atención meticulosa a la calidad es crucial para el éxito de un programa de detección y no solo para elegir una buena prueba de detección.²⁷ Una combinación juiciosa de vacunación contra el VPH y detección tiene un enorme potencial para eliminar el cáncer de cuello uterino en un futuro previsible.

4 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

El cáncer de cuello uterino invasivo se disemina por extensión directa al parametrio, la vagina, el útero y los órganos adyacentes, es decir, la vejiga y el recto. También se propaga a lo largo de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, a saber, obturador, ilíaco externo, ilíaco interno, y de ahí a los ganglios ilíacos comunes y paraaórticos. La metástasis a distancia en pulmones, hígado y esqueleto por vía hematógena es un fenómeno tardío.

El cuello uterino fue el primer órgano al que FIGO asignó un sistema de estadificación clínica para el cáncer en 1958. Posteriormente siguió la estadificación patológica (TNM), que se ha utilizado con el propósito de documentar el estado de la enfermedad metastásica y ganglionar. En 2018, el Comité de oncología ginecológica de FIGO revisó la estadificación para permitir la opción de hallazgos clínicos, radiológicos o patológicos, según estén disponibles, para asignar la etapa. Posteriormente se publicó un corrigendum a esta puesta en escena, con algunas modificaciones. La puesta en escena revisada se muestra en la Tabla 1.²⁸ Los principales cambios son:

- ***Ya no se considera la dimensión horizontal de una lesión microinvasiva.***
- ***El tamaño del tumor se ha estratificado aún más en tres subgrupos: IB1 ≤2 cm, IB2 >2–≤4 cm e IB3 >4 cm.***
- ***La positividad de los ganglios linfáticos, que se correlaciona con peores resultados oncológicos, asigna el caso al estadio IIIC: ganglios pélvicos IIIC1 y ganglios paraaórticos IIIC2. Las micrometástasis se incluyen en el Estadio IIIC.***

TABLA 1. Estadificación FIGO del cáncer de cuello uterino (2018)

Estadio	Descripción
I	El carcinoma está estrictamente confinado al cuello uterino (debe descartarse la extensión al cuerpo uterino)
IA	Carcinoma invasivo que puede diagnosticarse solo por microscopía, con una profundidad máxima de invasión ≤5 mm a
IA1	Invasión estromal medida ≤3 mm de profundidad
IA2	Invasión estromal medida >3 y ≤5 mm de profundidad
BI	Carcinoma invasivo con invasión más profunda medida >5 mm (mayor que en estadio IA); lesión limitada al cuello uterino con tamaño medido por el diámetro máximo del tumor b
IB1	Carcinoma invasivo >5 mm de profundidad de invasión estromal y ≤2 cm en su mayor dimensión

IB2	Carcinoma invasivo >2 y ≤4 cm en su mayor dimensión
IB3	Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión
Yo	El carcinoma invade más allá del útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.
IIA	Compromiso limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrial
IIA1	Carcinoma invasivo ≤4 cm en su mayor dimensión
IIA2	Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión
IIB	Con compromiso parametrial pero no hasta la pared pélvica
III	El carcinoma afecta el tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal y/o afecta los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.
IIIA	El carcinoma involucra el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
IIIB	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional (a menos que se sepa que se debe a otra causa)
IIIC	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos (incluidas las micrometástasis) <u>c</u> , independientemente del tamaño y la extensión del tumor (con anotaciones r y p) <u>d</u>
IIIC1	Solo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos
IIIC2	Metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos
IV	El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado (probado por biopsia) la mucosa de la vejiga o el recto. Un edema ampoloso, como tal, no permite asignar un caso a la Etapa IV
IVA	Propagación del crecimiento a los órganos pélvicos adyacentes
IVB	Propagación a órganos distantes

^a Se pueden usar imágenes y patología, cuando estén disponibles, para complementar los hallazgos clínicos con respecto al tamaño y la extensión del tumor, en todas las etapas. Los hallazgos patológicos reemplazan los hallazgos clínicos y de imagen.

^b La afectación de espacios vasculares/linfáticos no debe modificar la estadificación. Ya no se considera la extensión lateral de la lesión.

^c Las células tumorales aisladas no cambian el estadio, pero se debe registrar su presencia.

d. Adición de la notación de r (imágenes) y p (patología) para indicar los hallazgos que se utilizan para asignar el caso al Estadio IIIC. Por ejemplo, si las imágenes indican metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos, la asignación de estadio sería Estadio IIIC1r; si se confirma por hallazgos patológicos, sería Estadio IIIC1p. Siempre se debe documentar el tipo de modalidad de imagen o técnica de patología utilizada. En caso de duda, se debe asignar la puesta en escena más baja.

La estadificación FIGO revisada está estrechamente alineada con la última estadificación TNM.²⁹ El estadio se asigna después de que todos los informes de imágenes y patología estén disponibles. No debe modificarse más adelante, por ejemplo, en la recurrencia

5 HISTOPATOLOGÍA

Es esencial que todos los cánceres sean confirmados por examen microscópico. Los casos se clasifican como carcinomas del cuello uterino si el crecimiento primario está en el cuello uterino. Deben incluirse todos los tipos histológicos. Los tipos histopatológicos, tal como se describen en la clasificación de la OMS de tumores genitales femeninos³⁰ son los siguientes:

5.1 Tumores epiteliales escamosos

- Carcinoma de células escamosas asociado al VPH
- Carcinoma de células escamosas, independiente de VPH
- Carcinoma de células escamosas SAI

5.2 Tumores glandulares

- Adenocarcinoma SAI
- Adenocarcinoma asociado al VPH
- Adenocarcinoma, independiente del VPH, tipo gástrico
- Adenocarcinoma, independiente del VPH, tipo de células claras
- Adenocarcinoma, independiente del VPH, tipo mesonéfrico
- Adenocarcinoma, independiente de VPH, NOS
- Adenocarcinoma endometriode SAI
- Carcinosarcoma SAI
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma basal adenoide
- Carcinoma, indiferenciado, NOS

5.3 Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales

- adenosarcoma

5.4 Tumores de células germinales

- Tumor del seno endodérmico
- Tumor del saco vitelino SAI
- Coriocarcinoma SAI

6 DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

6.1 Enfermedad microinvasiva

El diagnóstico de los estadios IA1 y IA2 se realiza mediante el examen microscópico de una muestra de biopsia en cono, obtenida mediante LEEP o conización con bisturí frío, que incluye toda la lesión. También se puede hacer en un espécimen de traquelectomía o histerectomía. La profundidad de invasión no debe ser mayor de 3 o 5 mm, respectivamente, desde la base del epitelio. **La dimensión horizontal ya no se considera en la revisión de 2018, ya que no se ha demostrado que afecte la supervivencia.** Hay que tener en cuenta la afectación del espacio linfovascular, que no altera el estadio, pero puede afectar al plan de tratamiento. Se debe informar que los márgenes son negativos para la enfermedad. Si los márgenes de la biopsia cónica son positivos para cáncer invasivo, el paciente se asigna al Estadio IB1. ³¹

6.2 Enfermedad invasiva

En el caso de lesiones visibles, una biopsia en sacabocados generalmente puede ser suficiente para el diagnóstico, pero si no es satisfactoria, se puede requerir una pequeña biopsia en asa o en cono. La evaluación clínica es el primer paso en la asignación de etapas. La estadificación de FIGO 2018 permite el uso de cualquiera de las modalidades de imágenes según los recursos disponibles, es decir, ultrasonido, tomografía computarizada (TC), imágenes por resonancia magnética (IRM), tomografía por emisión de positrones (PET), para proporcionar información adicional sobre el tamaño del tumor, el estado de los ganglios y diseminación local o sistémica. La RM es el mejor método de evaluación radiológica de tumores primarios mayores de 10 mm. ³² Sin embargo, también se ha demostrado que la ecografía tiene una buena precisión diagnóstica en manos expertas. ³³ La modalidad utilizada en la asignación de etapas debe anotarse para una evaluación futura. Las imágenes pueden identificar factores pronósticos adicionales que pueden guiar la elección de la modalidad de tratamiento más adecuada.

Para la detección de metástasis ganglionares mayores de 10 mm, la PET-CT es más precisa que la CT y la MRI, con resultados falsos negativos en 4 a 15 % de los casos. ³⁴⁻³⁶ En áreas con una alta prevalencia de tuberculosis e inflamación, especialmente en áreas endémicas de VIH, los ganglios linfáticos grandes no son necesariamente metastásicos. El médico puede tomar la decisión sobre la obtención de imágenes o, cuando sea posible, puede utilizar una aspiración con aguja fina o una biopsia para descartar metástasis. Esto es especialmente cierto en etapas avanzadas, donde la evaluación quirúrgica de los ganglios linfáticos paraaórticos mediante cirugía mínimamente invasiva o laparotomía puede usarse para adaptar el tratamiento según la extensión de la enfermedad. ³⁷⁻³⁹ Se ha informado que la exclusión quirúrgica de la afectación de los ganglios linfáticos paraaórticos se correlaciona mejor con el pronóstico que la exclusión radiográfica sola. ⁴⁰

Una revisión de 22 artículos que evaluaron la seguridad y el impacto de la estadificación quirúrgica de los ganglios linfáticos paraaórticos antes del tratamiento (PALNS) encontró que el 18 % (rango, 8 %-42 %) de las pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB-IVA tenían ganglios linfáticos paraaórticos. ⁴¹ La tasa media de complicaciones de PALNS fue del 9% (rango 4%-24%), siendo la formación de linfoquistes la más común. En otro estudio, se informó que hasta el 35 % de los tumores en estadio IIB evaluados clínicamente y el 20 % de los tumores en estadio III tenían ganglios paraaórticos positivos. ⁴² En la estadificación revisada, todos estos casos serán asignados al Estadio IIIC ya que la afectación de los ganglios linfáticos confiere un peor pronóstico. ⁴³ Si solo los ganglios pélvicos son positivos, es Etapa IIIC1; si los ganglios paraaórticos también están involucrados, es el Estadio IIIC2. Se debe agregar una anotación adicional para indicar si esta asignación se basa solo en la evaluación por imágenes (r) o si la confirmación patológica está disponible (p). A su debido tiempo, estos datos pueden ser analizados e informados en consecuencia.

FIGO ya no exige ninguna investigación bioquímica o procedimientos de investigación; sin embargo, en pacientes con carcinoma invasivo franco, se debe realizar una radiografía de tórax y

una evaluación de hidronefrosis (con ecografía renal, CT o MRI). La vejiga y el recto se evalúan mediante cistoscopia y sigmoidoscopia solo si el paciente presenta síntomas clínicos. La cistoscopia también se recomienda en los casos de crecimiento endocervical en forma de barril y en los casos en que el crecimiento se haya extendido a la pared vaginal anterior. La sospecha de compromiso vesical o rectal debe confirmarse mediante biopsia y evidencia histológica. El edema ampolloso por sí solo no justifica la asignación de un caso al estadio IV.

7 MANEJO DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

El tratamiento del cáncer de cuello uterino se realiza principalmente mediante cirugía o radioterapia, siendo la quimioterapia un complemento valioso.

7.1 Manejo quirúrgico

La cirugía es adecuada para etapas tempranas, donde se puede seleccionar la conización cervical, la histerectomía simple o la histerectomía radical de acuerdo con la etapa de la enfermedad. En la tabla 2 se muestran los tipos de histerectomía radical. En la Etapa IVA, los casos seleccionados pueden ser adecuados para la exenteración pélvica.

TABLA 2. Tipos de histerectomía radical

Histerectomía extrafascial simple Histerectomía radical modificada Histerectomía radical

Histerectomía extrafascial simple	Histerectomía radical modificada		Histerectomía radical
	Histerectomía extrafascial simple	Histerectomía radical modificada	Histerectomía radical
Clasificación de Piver y Rutledge	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Clasificación de Querleu y Morrow	Escribe un	Tipo B	Tipo C
Indicación	Etapa IA1	Tipo IA1 con LVSI. IA2	Estadio IB1 e IB2, estadio IIA seleccionado
Útero y cuello uterino	Remoto	Remoto	Remoto
ovarios	Eliminación opcional	Eliminación opcional	Eliminación opcional
margen vaginal	Ninguna	1-2cm	Un cuarto superior a un tercio
uréteres	no movilizado	Túnel a través del ligamento ancho	Túnel a través del ligamento ancho
Ligamentos cardinales	Dividido en el borde uterino y cervical	Se divide donde el uréter transita por los ligamentos anchos.	Dividido en la pared lateral pélvica
Ligamentos uterosacos	Dividido en el borde cervical	Eliminado parcialmente	Dividido cerca del origen sacro

Histerectomía extrafascial simple	Histerectomía radical modificada		Histerectomía radical
	Histerectomía extrafascial simple	Histerectomía radical modificada	Histerectomía radical
vejiga urinaria	Movilizado a la base de la vejiga	Movilizado a la parte superior de la vagina	Movilizado a la vagina media
Recto	no movilizado	Movilizado debajo del cuello uterino	Movilizado debajo del cuello uterino
Abordaje quirúrgico	Laparotomía o laparoscopia o cirugía robótica	Laparotomía o laparoscopia o cirugía robótica	Laparotomía o laparoscopia o cirugía robótica

7.1.1 Carcinoma de cuello uterino microinvasivo: estadio IA de FIGO

Etapa IA1

El tratamiento se completa con conización cervical a menos que exista invasión del espacio linfovascular (LVSI) o presencia de células tumorales en el margen quirúrgico. En mujeres que han terminado de tener hijos o en mujeres de edad avanzada, también se puede recomendar la histerectomía extrafascial.⁴⁴ Se puede elegir cualquier vía, es decir, abdominal, vaginal o mínimamente invasiva. Cuando la LVSI es evidente, se debe considerar la linfadenectomía pélvica, junto con la histerectomía extrafascial.⁴⁵ Si se desea fertilidad, será adecuada la conización cervical con un seguimiento estrecho.

Etapa IA2

Dado que existe un pequeño riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos en estos casos, se realiza una linfadenectomía pélvica además de una histerectomía radical tipo B.⁴⁶⁻⁴⁸ En casos de bajo riesgo (sin LVSI, ganglio centinela negativo), la histerectomía o traquelectomía simple, combinada con linfadenectomía pélvica o evaluación del ganglio centinela (GC), puede ser un tratamiento quirúrgico adecuado.^{49, 50} Cuando la paciente desea fertilidad, se le puede ofrecer una opción de lo siguiente: (1) conización cervical con linfadenectomía pélvica (cirugía abierta o mínimamente invasiva [MIS]); o (2) traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica por vía abdominal, vaginal o MIS.^{51, 52}

Seguimiento post-tratamiento

Después de la cirugía de preservación de la fertilidad, se recomienda un seguimiento con pruebas de Papanicolaou cada 3 meses durante 2 años y luego cada 6 meses durante los próximos 3 años. Con un seguimiento normal a los 5 años, el paciente puede volver al programa de detección de rutina de acuerdo con las pautas nacionales.⁵³ No se recomiendan de forma rutinaria otras pruebas, incluidas las imágenes, y se pueden realizar si es necesario caso por caso.

7.1.2 Carcinoma cervicouterino invasivo: Estadio FIGO IB1, IB2, IIA1

El tratamiento quirúrgico es la modalidad preferida para el tratamiento de las lesiones en estadio IB1, IB2 y IIA1. Normalmente consistiría en una histerectomía radical tipo C con linfadenectomía pélvica.^{54, 55}

Estadio FIGO IB1

El estadio IB1 de FIGO se considera de bajo riesgo con los siguientes criterios: invasión del estroma cervical inferior al 50 % y sin ganglios linfáticos sospechosos en las imágenes. El manejo

estándar es una histerectomía radical tipo C, pero en estos casos se puede considerar una histerectomía radical modificada. La linfadenectomía pélvica siempre debe incluirse debido a la alta frecuencia de afectación de los ganglios linfáticos.^{46, 47} El estudio SHAPE en curso (NCT01658930), un ensayo de no inferioridad de etiqueta abierta, comparará los resultados oncológicos y los eventos adversos relacionados con el tratamiento entre la histerectomía radical y la histerectomía simple en el cáncer de cuello uterino en etapa temprana de bajo riesgo.⁵⁶ Otro estudio prospectivo multiinstitucional (GOG 278) está evaluando la función física y la calidad de vida antes y después de la terapia quirúrgica no radical (histerectomía extrafascial o biopsia en cono con linfadenectomía pélvica) en casos de bajo riesgo.⁵⁷

Se recomienda un procedimiento quirúrgico de preservación del nervio pélvico en pacientes sometidas a histerectomía radical (histerectomía tipo C1), en la medida en que se mantenga la curabilidad radical, ya que las lesiones intrapélvicas de los nervios autónomos (es decir, nervio hipogástrico, nervio esplácnico y plexo pélvico) a menudo conducen a un deterioro de la micción, la defecación y la función sexual, y el consiguiente deterioro de la calidad de vida postoperatoria.^{58, 59}

En mujeres jóvenes que deseen conservar la fertilidad, se puede realizar una traquelectomía radical, indicada para tumores en estadio IA2–IB1.⁶⁰ Se extirpa el cuello uterino junto con el parametrio seguido de una anastomosis del útero con el extremo vaginal. La traquelectomía se puede realizar por vía abdominal abierta, vaginal o mínimamente invasiva. Cuando se planifica un abordaje vaginal, los ganglios pélvicos primero se extirpan por laparoscopia y se envían para una sección congelada para confirmar la negatividad de los ganglios; luego proceder con la traquelectomía radical por vía vaginal. Alternativamente, los ganglios pueden evaluarse primero mediante métodos patológicos convencionales y la traquelectomía radical puede realizarse como una segunda cirugía después de 1 semana.

Estadio FIGO IB2 y IIA1

En el cáncer de cuello uterino en estadios IB2 y IIA1 de la FIGO, se puede elegir la cirugía o la radioterapia como tratamiento primario según otros factores del paciente y los recursos locales, ya que ambos tienen resultados similares. Las ventajas del tratamiento quirúrgico son: (1) que es factible determinar la etapa posoperatoria con precisión sobre la base de los hallazgos histopatológicos, lo que permite la individualización del tratamiento posoperatorio; (2) que es posible tratar cánceres que probablemente sean resistentes a la radioterapia; y (3) que es posible conservar la función ovárica. También es factible la transposición intraoperatoria de los ovarios en la parte alta de las canaletas paracólicas lejos del campo de radiación, en caso de que sea necesario posteriormente. La preservación de la función ovárica y sexual hace que la cirugía sea el modo preferido en las mujeres más jóvenes. La histerectomía radical tipo C es el procedimiento estándar para el tratamiento del cáncer de cuello uterino y consiste en la extirpación del útero, el parametrio, la parte superior de la vagina y una parte del paracolpo, junto con la linfadenectomía pélvica. En cuanto a los tejidos conectivos adyacentes, el ligamento vesicouterino anterior (hoja anterior y posterior), los ligamentos cardinales laterales y los ligamentos sacrouterino posterior y rectovaginal se cortan del útero a distancias suficientes de sus uniones al útero. La linfadenectomía pélvica es un componente importante de este procedimiento quirúrgico. La escisión de los ganglios linfáticos regionales incluye los ganglios parametriales, los ganglios obturadores, los ganglios ilíacos externos, internos y comunes. La vía de cirugía utilizada fue la laparotomía o MIS, ya sea laparoscópica o robótica. Sin embargo, el ensayo LACC (Laparoscopic Approach to Cervical cancer), $P = 0,004$). Los eventos de supervivencia libre de enfermedad también se triplicaron en el grupo MIS (7 de 312 frente a 27 de 319, HR 3,74; IC 95 %, 1,63–8,58, $P = 0,002$). Las tasas de complicaciones intraoperatorias no difirieron según el tratamiento recibido (11% en ambos). Los sitios más comunes de recurrencia fueron los siguientes: en el brazo abierto, la cúpula vaginal (3/7, 43%); en el brazo MIS, pelvis (7/24, 29 %), pelvis junto con múltiples sitios en el abdomen (7/24, 29 %). Los autores concluyeron que la histerectomía por una ruta mínimamente invasiva se asoció con tasas más altas de recurrencia que el abordaje abierto en pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana.⁶¹

Después del ensayo LACC, varios estudios observacionales multiinstitucionales han confirmado resultados de supervivencia inferiores con MIS. Melamed et al.⁶² realizaron un estudio observacional a nivel nacional en los EE. UU. y demostraron una mortalidad a los 4 años del 9,1 % entre las pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con MIS y del 5,3 % entre las que se sometieron a cirugía abierta (HR 1,65; IC 95 %, 1,22–2,22). Uppal et al.⁶³ informaron resultados de supervivencia sin recurrencia para una cohorte de 700 pacientes con histerectomía radical abierta o MIS. Después del emparejamiento de propensión, encontraron que el riesgo de recurrencia a los 5 años fue del 6,1 % con cirugía abierta y del 14,4 % con MIS (HR 2,93; IC 95 %, 1,22–7,0). Un estudio de cohorte europeo (estudio SUCCOR) revisó 1272 pacientes con estadio IB1 de FIGO y encontró que el riesgo de recurrencia para los pacientes tratados con MIS era el doble que con cirugía abierta (HR 2,07; IC 95 %, 1,35–3,15).⁶⁴ Paik et al.^{sesenta y cinco} revisó a 738 mujeres que se sometieron a una histerectomía radical por cáncer de cuello uterino en estadios IB-IIA de la FIGO. También demostraron que la MIS tuvo una supervivencia libre de enfermedad inferior en comparación con los que se sometieron a cirugía abierta (HR 2,74; IC 95 %, 1,3–5,7). Esta evidencia sugiere que la MIS para el cáncer de cuello uterino podría resultar en un riesgo excesivo de recurrencia o muerte en comparación con un abordaje abierto.

En el estudio de Uppal et al.⁶³, entre los tumores de menos de 2 cm de diámetro, se observó un 4,4 % de recurrencias en el grupo abierto frente al 11,5 % en el grupo MIS (HR 2,83; IC 95 %, 1,1–7,18, $P = 0,019$) y la conización previa se asoció con un menor riesgo de recurrencia (4,9 % frente a 16,2 %, $P = 0,001$). Sin embargo, el estudio SUCCOR no reveló diferencias en el resultado oncológico entre el abordaje abierto y el MIS en tumores de menos de 2 cm. Las pacientes que se sometieron a MIS con un manipulador uterino tuvieron un riesgo de recaída 2,76 veces mayor (HR 2,76; IC 95 %, 1,75–4,33; $P < 0,001$), mientras que la MIS con cierre vaginal protector tuvo tasas de recaída similares a las de la cirugía abierta (HR 0,63; IC 95 %, 0,15–2,59, $P < 0,52$).⁶⁴ Actualmente, dos ensayos aleatorios prospectivos están evaluando el papel de MIS en el cáncer de cuello uterino. El primero es el enfoque asistido por robot para el cáncer de cuello uterino (RACC), un ensayo prospectivo multicéntrico sueco en el que no se permite el uso de un manipulador uterino y se recomienda, pero no es obligatorio, el cierre de la vagina antes de la colpotomía.⁶⁶ El segundo es el ensayo controlado aleatorizado multicéntrico diseñado en China en el que se informa sobre el uso de un manipulador uterino y el método de escisión vaginal.⁶⁷

El papel del mapeo de SLN en el cáncer de cuello uterino aún es experimental y necesita más evidencia para incluirlo en la práctica habitual. Puede tener algún papel en el cáncer de cuello uterino en estadio temprano, es decir, estadios IA, IB1 e IB2 de FIGO.⁶⁸⁻⁷⁰ El doble marcaje con colorante azul y radiocoloide aumenta la precisión de la detección de SLN.^{71, 72} Más recientemente, el tinte verde de indocianina con técnica de infrarrojo cercano se ha utilizado tanto en los enfoques abiertos como mínimamente invasivos. Se debe considerar la linfadenectomía pélvica si hay LVSI presente. En el único ensayo aleatorizado de resección de SLN sola o SLN más linfadenectomía pélvica (SENTICOL-2) en cáncer de cuello uterino temprano, entre 206 pacientes no se observó ningún caso falso negativo en el grupo de SLN más linfadenectomía. La morbilidad linfática fue significativamente menor en el grupo de SLN que en el grupo de SLN más linfadenectomía (31,4 % frente a 51,5 %, $P = 0,0046$), al igual que la tasa de síntomas neurológicos posoperatorios (7,8 % frente a 20,6 %, $P = 0,01$, respectivamente). La supervivencia libre de recurrencia a los 3 años no fue significativamente diferente entre los dos brazos.⁷³ Actualmente, el estudio SENTICOL-III está en curso, en el que se aleatorizarán 950 pacientes y se compararán los resultados de supervivencia libre de enfermedad y calidad de vida relacionada con la salud entre SLN y SLN más linfadenectomía pélvica.⁷⁴

7.1.3 Etapas FIGO IB3 y IIA2

En los estadios IB3 y IIA2, los tumores son más grandes y la probabilidad de factores de alto riesgo como ganglios linfáticos positivos, parametria positiva o márgenes quirúrgicos positivos que aumentan el riesgo de recurrencia y requieren radiación adyuvante después de la cirugía es alta. Otros factores de riesgo que aumentan el riesgo de recurrencia pélvica incluso cuando los ganglios no están involucrados incluyen: el mayor diámetro del tumor > 4 cm, LVSI e invasión del tercio exterior del estroma cervical.^{75, 76} En tales casos, la irradiación pélvica completa adyuvante

reduce la tasa de fracaso local y mejora la supervivencia libre de progresión en comparación con los pacientes tratados con cirugía sola.⁷⁶ Sin embargo, el tratamiento de doble modalidad aumenta el riesgo de mayor morbilidad para el paciente.

Por lo tanto, la modalidad de tratamiento debe determinarse en función de la disponibilidad de recursos y factores relacionados con el tumor y el paciente. La quimiorradiación basada en platino (CCRT) concurrente es la opción de tratamiento preferida para las lesiones en estadios IB3 a IIA2. Se ha demostrado que el pronóstico en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y recurrencias locales ya distancia es más favorable con CCRT que con histerectomía radical seguida de radioterapia como terapia adyuvante postoperatoria.^{77, 78}

En áreas donde las instalaciones de radioterapia son escasas, la quimioterapia neoadyuvante (NACT) se ha utilizado con el objetivo de: (1) reducir el estadio del tumor para mejorar la curabilidad radical y la seguridad de la cirugía; y (2) inhibición de micrometástasis y metástasis a distancia. No hay consenso sobre si mejora el pronóstico en comparación con el tratamiento estándar. Dos ensayos aleatorizados, EORTC 55994⁷⁹ y el estudio de Gupta et al.,⁸⁰ tuvo resultados variados. EORTC no mostró diferencias en la supervivencia general a 5 años entre NACT y CCRT, pero sí toxicidad relacionada con la quimioterapia en el brazo NACT, mientras que Gupta et al. El estudio mostró una supervivencia libre de enfermedad superior en el brazo CCRT. El alcance de la cirugía después de NACT sigue siendo el mismo, es decir, histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. La mayor dificultad está en determinar las indicaciones de la terapia adyuvante, que muchas veces se mantienen iguales a las de la cirugía primaria.^{76, 78} Sin embargo, debe recordarse que NACT puede dar una falsa sensación de seguridad al enmascarar los hallazgos patológicos y, por lo tanto, afectar la evaluación de las indicaciones para radioterapia adyuvante/CCRT. La cirugía NACT se reserva mejor para entornos de investigación o aquellas áreas donde la radioterapia no está disponible. Esto es especialmente cierto en pacientes con tumores muy grandes o adenocarcinoma, que tienen tasas de respuesta más bajas.⁸¹

7.1.4 FIGO Etapa IVA o recurrencia

En raras ocasiones, los pacientes con enfermedad en estadio IVA pueden tener solo enfermedad central sin afectación hasta la pared pélvica lateral o diseminación a distancia. Tales casos, o en el caso de tal recurrencia, se puede considerar la exenteración pélvica, pero por lo general tiene un mal pronóstico.^{82 - 84}

7.2 Gestión de la radiación

En los LMIC, la mayoría de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada,⁸¹ donde la cirugía juega un papel limitado. En las últimas dos décadas, el desarrollo de técnicas sofisticadas de planificación y administración, y la introducción de la tecnología informática y de imágenes han impulsado la práctica de la radioterapia, lo que ha dado como resultado mejores resultados clínicos y menor toxicidad.^{85, 86}

Aparte de su papel curativo, la radioterapia también puede utilizarse como terapia adyuvante para pacientes operados para prevenir la recurrencia locorregional, aunque se desaconseja el papel de la "modalidad dual", y como terapia paliativa para aliviar síntomas angustiosos en pacientes con enfermedad incurable avanzada.

7.2.1 Radioterapia para la enfermedad en estadio temprano (FIGO Estadios IA, IB1, IB2 y IIA1)

Aunque se prefiere la cirugía para la enfermedad en estadios tempranos, en casos con contraindicaciones para la cirugía o la anestesia, la radioterapia proporciona igualmente buenos resultados en términos de control local y supervivencia. La decisión de tratamiento debe tomarse sobre la base de factores clínicos, anatómicos y sociales. Los pacientes con enfermedad microinvasiva han sido tratados solo con radioterapia intracavitaria (ICRT) con buenos resultados si la cirugía está contraindicada debido a problemas médicos. Los pacientes seleccionados con enfermedad en etapa IB1 muy pequeña (menos de 1 cm) también pueden ser tratados con ICRT solo, particularmente si existen contraindicaciones relativas a la radioterapia de haz externo

(EBRT).⁸⁷ Por lo general, se prescribe una dosis equivalente a 60–65 Gy para el punto A. Una combinación de EBRT y ICRT también es una opción para estos pacientes.

Se prefiere la radioterapia definitiva o CCRT en pacientes que probablemente requieran radioterapia posoperatoria para evitar agravar la morbilidad relacionada con el tratamiento. Existe un único ensayo aleatorizado que compara cirugía y radioterapia⁵⁴ pero ninguno compara cirugía con CCRT, que es el estándar actual en pacientes tratados con radioterapia definitiva. Landoni et al.⁵⁴ pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio IB o IIA asignados al azar a cirugía con o sin radioterapia posoperatoria (RTP) versus radioterapia definitiva sola. PORT se administró al 64% de los pacientes en el brazo de cirugía. Los dos brazos de tratamiento dieron como resultado una supervivencia general similar (83 %) y una supervivencia libre de enfermedad (74 %); la morbilidad grave fue mayor en el brazo de cirugía (28 % frente a 12 %), probablemente debido a las contribuciones de ambas modalidades de tratamiento. Una actualización del mismo ensayo con datos de seguimiento de 20 años mostró resultados marginalmente mejores con la radioterapia en comparación con la cirugía (77 % frente a 72 %, $P = 0,280$). El análisis multivariado confirmó que los factores de riesgo para la supervivencia son el tipo histopatológico ($P = 0,020$), el diámetro del tumor ($P = 0,008$) y el estado de los ganglios linfáticos ($P < 0,001$).⁸⁸

7.2.2 Radioterapia adyuvante

Después de la histerectomía radical, la PORT con o sin quimioterapia está indicada para pacientes con factores patológicos adversos. De acuerdo con varios factores pronósticos, los pacientes pueden clasificarse en enfermedad de riesgo alto, intermedio o bajo. La enfermedad de alto riesgo incluye pacientes con márgenes quirúrgicos positivos o metástasis en los ganglios linfáticos o diseminación parametrial, y a estos pacientes se les debe ofrecer PORT con quimioterapia ya que el ensayo GOG 109 ha demostrado una ventaja en la supervivencia general.⁷⁸ Los pacientes de riesgo intermedio con dos de tres factores (tamaño del tumor de más de 4 cm, invasión linfovascular, invasión estromal profunda) requieren PORT^{76, 89} y no se debe ofrecer quimioterapia a estos pacientes. Todos los demás pacientes después de una histerectomía radical se denominan pacientes con enfermedad de bajo riesgo y no necesitan ninguna terapia adyuvante.

El tamaño del tumor de más de 4 cm es un factor de riesgo bien conocido. Se incorporó en el sistema de clasificación de FIGO (2009) como Estadio IB2 y, posteriormente, en la revisión de clasificación de FIGO 2018 como Estadio IB3. La literatura reciente, especialmente con el advenimiento de más y más cirugías conservadoras de la fertilidad, sugiere que el tamaño del tumor de más de 2 cm es un factor de riesgo.⁹⁰⁻⁹⁸ Gemer et al.⁹⁸ evaluaron varios factores de riesgo clínicos y patológicos que pueden reducir la tasa de tratamiento multimodal del cáncer de cuello uterino temprano. Los autores observaron que el 89 % de los pacientes con tumores de 2 cm o más y LVSI recibieron radioterapia y el 76 % de los pacientes con tumores de 2 cm o más y una profundidad de invasión superior a 10 mm recibieron radioterapia. Sugieren que en pacientes con cáncer de cuello uterino temprano, se debe realizar una evaluación del tamaño del tumor y del LVSI antes de realizar una histerectomía radical para adaptar el tratamiento y reducir la tasa de utilización tanto de la histerectomía radical como de la quimiorradiación. En vista de la literatura emergente mencionada anteriormente, el tamaño del tumor de más de 2 cm se tomó como el primer punto de corte en la revisión FIGO 2018 del sistema de estadificación.

PORT consiste en una EBRT pélvica completa para cubrir el lecho del tumor y las áreas de drenaje de los ganglios linfáticos. Suele prescribirse una dosis de 45 a 50 Gy. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT), una técnica avanzada y refinada de irradiación, se ha explorado en el entorno posoperatorio para reducir la toxicidad.^{99, 100} Un ensayo reciente de Fase III¹⁰⁰ reveló mejores resultados informados por los pacientes en la semana cinco con IMRT, sin diferencias después de completar el tratamiento. Por lo tanto, la IMRT pélvica posoperatoria permanece en investigación hasta que se publiquen más datos.

El papel del refuerzo de braquiterapia vaginal después de la EBRT no está claro; sin embargo, se puede considerar para pacientes con márgenes estrechos o positivos, tumores grandes o

profundamente invasivos, compromiso parametrial o vaginal o LVSI extenso. ¹⁰¹ La braquiterapia del manguito vaginal generalmente se administra mediante ovoides o cilindros en el tercio superior de la vagina residual y debe incluir dos fracciones semanales de braquiterapia de tasa de dosis alta (HDR) de 6 Gy cada una prescrita a 5 mm de la superficie del cilindro vaginal/ovoide .

7.2.3 Radioterapia para estadios FIGO IB3 y IIA2

Aunque es factible, no se recomienda la cirugía como tratamiento inicial para los pacientes con enfermedad en estadio IB3 y IIA2, ya que el 80 % de ellos requiere PORT o CCRT. ⁵⁴ Es bien sabido que la adición de radioterapia adyuvante a la cirugía aumenta la morbilidad y por lo tanto compromete la calidad de vida. ^{102, 103} Además, el tratamiento de modalidad combinada sobrecargará innecesariamente las instalaciones quirúrgicas y de radiación, que ya son inadecuadas en los países de bajos recursos. Por lo tanto, CCRT es el estándar de atención para la enfermedad en estadio IB3 y IIA2. CCRT incluye radiación externa y braquiterapia intracavitaria. ¹⁰¹

7.2.4 Radioterapia para estadios FIGO IIB–IVA

La CCRT se considera el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, según los resultados de grandes ensayos aleatorios que probaron la adición de quimioterapia a la radiación pélvica. ^{78, 104 - 108} Estos estudios demostraron que la CCRT tuvo una ventaja de supervivencia significativa del 10 % al 15 % a los 5 años después del tratamiento en comparación con la radioterapia sola, y también redujo la recurrencia local ya distancia. Un metanálisis posterior mostró un beneficio máximo de la quimiorradiación del 6 % en el estadio IB2 (ahora denominado IB3) al estadio IIB y un beneficio de solo el 3 % en los pacientes del estadio IIIB. ¹⁰⁹

Una infusión semanal de cisplatino (40 mg/m² semanales con hidratación adecuada) durante 5 a 6 ciclos durante la terapia de haz externo es un régimen de quimioterapia concurrente comúnmente utilizado. ^{109, 110} Para los pacientes que no pueden recibir quimioterapia con platino, los regímenes basados en 5-fluorouracilo son una alternativa aceptable. ^{110 - 112} Los datos sobre la toxicidad asociada con la quimioterapia simultánea y la irradiación de campo extendido son limitados. ¹¹²

La quimioterapia adyuvante adicional después de la quimiorradioterapia concurrente se está explorando en un ensayo controlado aleatorio internacional (OUTBACK). ¹¹³ El ensayo de Fase III INTERLACE en curso evaluará el papel de la quimioterapia de inducción más CCRT como tratamiento de primera línea para LACC. ¹¹⁴

La combinación de EBRT y ICRT maximiza la probabilidad de control locoregional y minimiza el riesgo de complicaciones del tratamiento. El objetivo principal de la EBRT es esterilizar la enfermedad local y reducir el tamaño del tumor para facilitar la posterior ICRT. La EBRT estándar debe administrar una dosis de 45 a 50 Gy en toda la pelvis mediante la técnica de caja de 2 o 4 campos (Tabla [3](#)) que abarca el útero, el cuello uterino, las estructuras anexiales, los parametrios y los ganglios linfáticos pélvicos. Aunque la EBRT se administra comúnmente mediante una máquina de teleterapia Cobalt-60 en varios países de bajos recursos, ahora se prefieren los aceleradores lineales, ya que proporcionan haces de energía más altos, lo que da como resultado una administración de dosis más homogénea a los tejidos profundos con una relativa preservación de los tejidos superficiales. Recientemente, las técnicas de radioterapia conformada como 3D-CRT e IMRT se utilizan cada vez más con resultados alentadores en términos de toxicidad reducida debido a la preservación relativa de los tejidos normales (Figura [1](#)). Recientemente, los resultados de la braquiterapia adaptada guiada por resonancia magnética en el estudio LACC (EMBRACE-I) mostraron un control local a los 5 años del 92 % con una incidencia a los 5 años de morbilidad de grado 3-5 de la siguiente manera: 6,8 % para eventos genitourinarios, 8,5 % para eventos gastrointestinales, 5,7% para eventos vaginales y 3,2% para fístulas. ¹¹⁵

TABLA 3. Diseño de campo para la radioterapia pélvica

Campo	Frontera	Punto de referencia
Campos AP-PA	Superior	Espacio intervertebral L4-5
	Inferior	2 cm por debajo del agujero obturador o 3 cm por debajo de la enfermedad distal, lo que sea más bajo
	Lateral	1,5–2 cm lateral al borde pélvico
campos laterales	Superior	Igual que el campo AP-PA
	Inferior	Igual que el campo AP-PA
	Anterior	Anterior a la sínfisis del pubis
	Posterior	0,5 cm posterior al borde anterior de la unión vertebral S2/3. Puede incluir todo el sacro para cubrir la extensión de la enfermedad

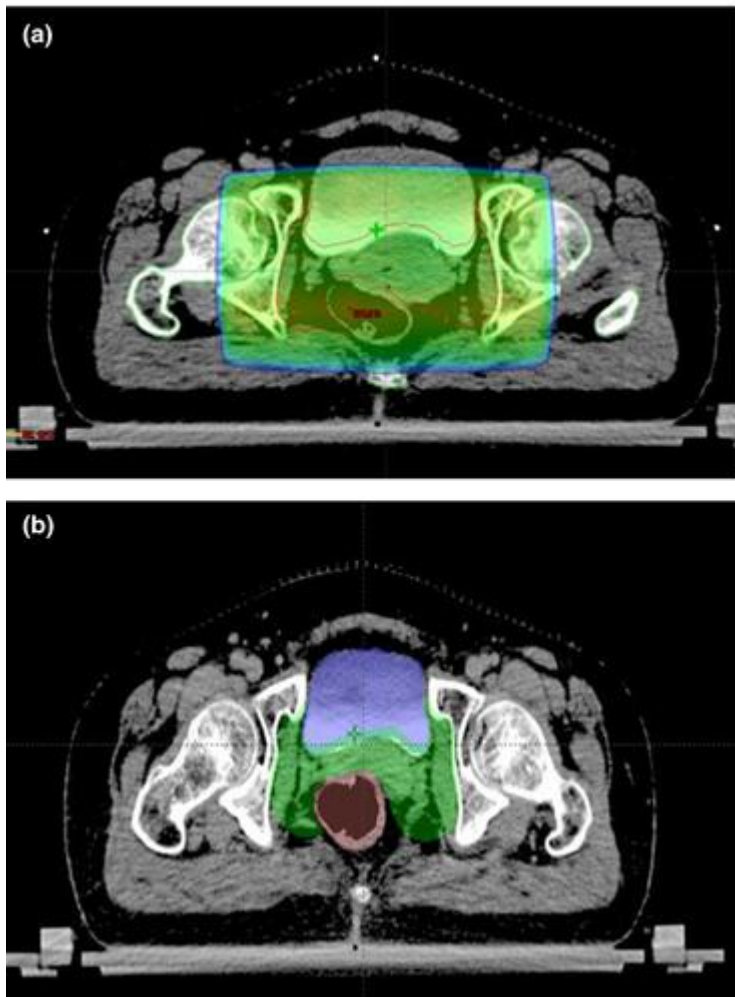


FIGURA 1

Imágenes de tomografía computarizada que muestran la planificación de la radioterapia usando: (a) técnica convencional de caja de cuatro campos; y (b) planificación de radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Los tejidos normales, como la vejiga y el intestino, se respetan relativamente en la planificación de la IMRT

La ICRT estándar generalmente se realiza utilizando un tándem y dos ovoides, o un tándem y un anillo. Cualquiera de los sistemas de tasa de dosis, a saber, tasa de dosis baja (LDR), HDR o tasa de dosis pulsada (PDR), puede practicarse ya que los tres producen tasas de supervivencia comparables.¹¹⁶ La dosis generalmente se prescribe para el Punto A o para el volumen objetivo clínico de alto riesgo si se utiliza la planificación basada en imágenes.

Con un sistema LDR se prescribe una dosis de 30-40 Gy en una o dos sesiones. Con HDR, se utilizan varios programas de fracciones de dosis, empleando una dosis de 5,5 a 8 Gy por 3 a 5 fracciones semanales. Debido a las limitaciones de recursos y las largas distancias de viaje en los países de bajos recursos, administrar tres fracciones en lugar de cinco suele ser más realista y permite el tratamiento de un mayor número de pacientes. En la era actual del COVID, el hipofraccionamiento (aumentar la dosis por día y reducir el número de fracciones) es aún más necesario para reducir el número de visitas al hospital. La dosis combinada total con EBRT e ICRT debe estar en el rango de 80 a 90 Gy. Aunque PDR rara vez se usa, el tiempo de tratamiento general y la dosis en PDR siguen siendo casi los mismos que en LDR, excepto que el tratamiento se administra en varios pulsos por hora, cada uno de los cuales dura unos pocos minutos.

Si la ICRT no es factible debido a una anatomía distorsionada o una dosimetría inadecuada, entonces se debe considerar la braquiterapia intersticial. La braquiterapia intersticial consiste en

la inserción de múltiples agujas/catéteres en el tumor primario y los parametrios (Figura 2) a través del perineo con la ayuda de una plantilla. Debido al riesgo de trauma en estructuras normales como el intestino y la vejiga, se sugiere el uso de imágenes por ultrasonido (especialmente transrectal) durante el procedimiento de implante. ¹¹⁷

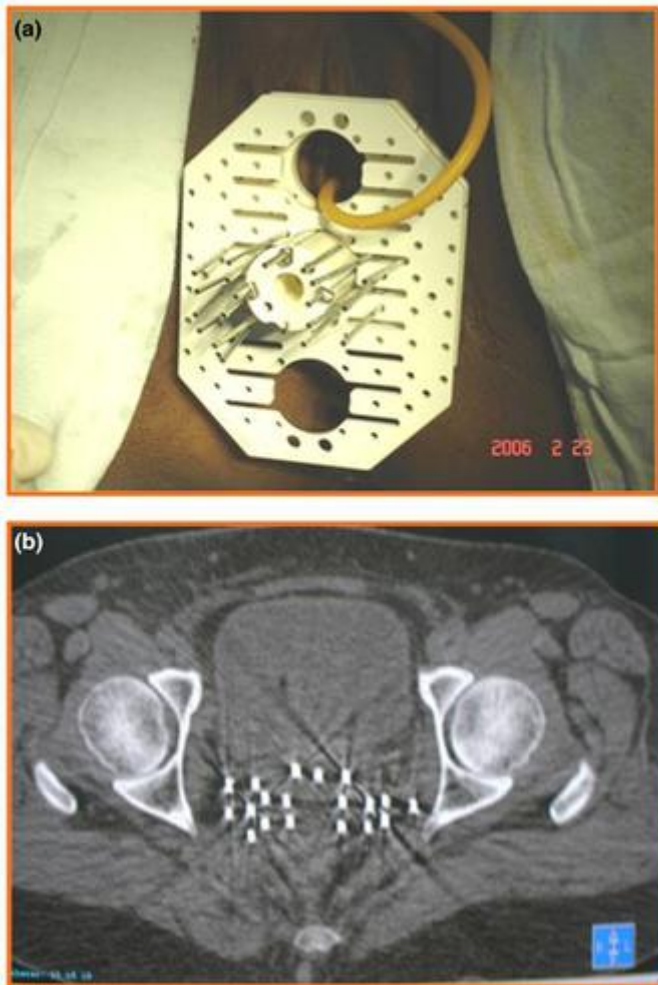


FIGURA 2

Implante de braquiterapia intersticial: (a) imagen clínica de un paciente que muestra la plantilla perineal y las agujas de acero; (b) Imagen de tomografía computarizada que muestra las agujas de braquiterapia insertadas en la pelvis

La finalización del protocolo de radioterapia dentro del tiempo estipulado es un objetivo importante ya que tiene una correlación directa con el resultado. En análisis retrospectivos, las pacientes cuyos tiempos de tratamiento con radioterapia superaron las 9-10 semanas tuvieron tasas significativamente más altas de insuficiencia pélvica en comparación con las mujeres cuyo tratamiento se completó en menos de 6-7 semanas. ^{118, 119} La recomendación actual es completar todo el protocolo de EBRT y braquiterapia dentro de las 8 semanas.

7.2.5 Estadio FIGO IVB/metástasis a distancia

La presentación con enfermedad metastásica a distancia es rara, reportada en alrededor del 2% de los casos. Un plan de manejo debe considerar que la mediana de duración de la supervivencia con enfermedad metastásica a distancia es de aproximadamente 7 meses.

La quimiorradiación concurrente puede tener una mejor respuesta que la quimioterapia sistémica con supervivencias generales y libres de enfermedad del 69 % y 57 %, respectivamente, informadas en pacientes con ganglios linfáticos paraaórticos y supraclaviculares positivos. ¹²⁰ Actualmente, la radioterapia de campo extendido (EFRT) profiláctica no tiene ningún papel en el cáncer de cuello uterino localmente avanzado. ¹¹² Cuando los ganglios paraaórticos

están involucrados, se debe usar EFRT con quimioterapia concurrente. La IMRT se puede utilizar en estos pacientes para reducir la toxicidad.

A pesar de las tasas de respuesta limitadas, el cisplatino ha sido la quimioterapia estándar utilizada en el contexto de la enfermedad metastásica a distancia.¹²¹ Dadas las bajas tasas de respuesta al cisplatino solo después de la quimiorradiación concurrente, la evidencia reciente respalda el uso de dobles de platino sobre el cisplatino solo, aunque con beneficios muy modestos en las tasas de respuesta. El cisplatino se puede combinar con taxanos, topotecán, 5-fluorouracilo, gemcitabina o vinorelbina.¹²² La combinación de carboplatino-paclitaxel también ha tenido éxito en estos casos.

Los pacientes con un estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 a 2 pueden ser considerados para quimioterapia sistémica paliativa. Cuando sea factible, se podría ofrecer a estos pacientes la participación en ensayos clínicos, especialmente cuando el intervalo hasta la recaída es inferior a 12 meses.

GOG 240 estudió la eficacia de la terapia antiangiogénica con bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado. Cuando se incorporó en el tratamiento del cáncer de cuello uterino metastásico y recidivante, mostró una mayor supervivencia general (17,0 vs 13,3 meses, CRI de muerte 0,71; IC 98 %, 0,54–0,95, $P = 0,004$ en una prueba unilateral).¹²³ El tratamiento es costoso y es necesario asesorar a los pacientes y sus familias. Los efectos adversos incluyen una mayor incidencia de hipertensión, eventos tromboembólicos y fístula gastrointestinal.

7.2.6 Radioterapia después de una cirugía incompleta inadvertida

El cáncer de cuello uterino invasivo se puede encontrar durante la evaluación patológica de la muestra de una histerectomía simple por una afección aparentemente benigna. La histerectomía simple inadvertida se considera cirugía inadecuada para el carcinoma cervical invasivo y se requiere una terapia posterior para todos estos casos. En tal situación, la extensión de la enfermedad debe evaluarse mediante una tomografía PET/TC si está disponible, o una tomografía computarizada o resonancia magnética pélvica y abdominal, e imágenes del tórax. El plan de tratamiento posterior se formula en función de los hallazgos histológicos y radiológicos.

Aunque se ha demostrado que la RTPO para pacientes después de una histerectomía simple involuntaria es beneficiosa,^{124, 125} el resultado para tales pacientes, incluso después de la RTPO, sigue siendo muy pobre con una supervivencia libre de recurrencia a 5 años del 49 %, ¹²⁴ y, por lo tanto, generalmente se agrega CCRT. En un estudio de la India, Sharma et al.¹²⁴ informaron los resultados de 83 pacientes tratadas con PORT luego de una histerectomía simple inadvertida (33 pacientes) o una histerectomía radical (50 pacientes). Se encontró que la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue significativamente inferior en pacientes que se sometieron a RTPO después de una histerectomía simple inadvertida (49 % frente a 72 %, respectivamente; $P = 0,04$).¹²⁴ PORT, por lo tanto, no compensa la falta de una cirugía adecuada.

En los centros donde se dispone de experiencia, algunos de estos pacientes pueden ser aptos para repetir la laparotomía con parametrectomía y linfadenectomía pélvica. El procedimiento es un desafío debido a la cicatrización previa, las adherencias y la distorsión de la anatomía, pero tiene el potencial para la cirugía curativa y permite la evaluación de la necesidad de CCRT adyuvante.¹²⁶

7.3 Seguimiento postratamiento

En una revisión sistemática de 17 estudios retrospectivos que dieron seguimiento a mujeres tratadas por cáncer de cuello uterino, la mediana del tiempo hasta la recurrencia osciló entre 7 y 36 meses después del tratamiento primario.¹²⁷ Por lo tanto, puede ser importante un seguimiento clínico más estrecho durante los primeros 2 o 3 años posteriores al tratamiento. Se recomiendan visitas de seguimiento de rutina cada 3 a 4 meses durante los primeros 2 a 3 años, luego cada 6 meses hasta los 5 años y luego anualmente de por vida. En cada visita se realiza anamnesis y exploración clínica para detectar complicaciones del tratamiento y morbilidad psicosexual, así como valorar recidiva de la enfermedad.

Las imágenes de rutina no están indicadas. Circunstancias especiales, como la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos altos, pueden justificar la obtención de imágenes del abdomen a intervalos para evaluar la progresión potencialmente curable de la enfermedad. En la revisión sistemática, la enfermedad recurrente asintomática se detectó mediante el examen físico (29%–71%), radiografía de tórax (20%–47%), TC (0%–34%) y citología de cúpula vaginal (0%–17%). La citología frecuente de la bóveda vaginal no mejora significativamente la detección de la recurrencia temprana de la enfermedad.

Las mujeres menores de 50 años que han perdido la función ovárica deben ser consideradas para terapia hormonal menopáusica. A medida que las mujeres envejecen, el examen de rutina también debe incluir otros controles de la mujer sana indicados por la edad para garantizar la calidad de vida, incluida la evaluación del estado renal y de la tiroides.

7.4 Enfermedad recurrente

Las recurrencias pueden ocurrir localmente en los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos, el paciente puede desarrollar metástasis a distancia o puede haber una combinación de ambas. El riesgo de falla tanto pélvica como a distancia aumenta en proporción al volumen del tumor.^{128, 129} La mayoría de las recurrencias se observan dentro de los 3 años y el pronóstico es malo ya que la mayoría de los pacientes mueren a causa de la progresión de la enfermedad, siendo la uremia el evento terminal más común.^{128, 129} El plan de tratamiento depende del estado funcional del paciente, el sitio y la extensión de la recurrencia y/o metástasis, y del tratamiento previo recibido.¹³⁰

Si hay enfermedad local extensa o enfermedad metastásica distante, el paciente se asigna a terapia paliativa, con el mejor cuidado de apoyo. Sin embargo, si el estado funcional es bueno y solo hay enfermedad metastásica limitada, se justifica un ensayo de quimioterapia doble con platino junto con bevacizumab, como se describe en el ensayo GOG 240,¹²³ después de asesorar a la paciente y su familia sobre los beneficios limitados en términos de respuesta, tasa y supervivencia libre de progresión.¹³¹

7.4.1 Recurrencia local

La pelvis es el sitio más común de recurrencia. Los factores de buen pronóstico son la presencia de una recurrencia pélvica central aislada sin afectación de la pared pélvica lateral, un intervalo prolongado sin enfermedad de la terapia previa y si el diámetro mayor del tumor recurrente es menor de 3 cm.¹³¹

Cuando la recaída pélvica sigue a la cirugía primaria, puede tratarse con quimiorradiación radical o exenteración pélvica. La confirmación de la recurrencia con una muestra patológica obtenida por biopsia es esencial antes de proceder con cualquiera de las terapias. La irradiación radical con o sin quimioterapia concurrente puede resultar en tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 45 a 74 % con insuficiencia pélvica aislada después de la cirugía primaria.^{132 - 134} La extensión de la enfermedad recurrente y la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos son factores pronósticos de supervivencia.¹³⁵

La quimioterapia simultánea con cisplatino y/o 5-fluorouracilo puede mejorar el resultado.¹³⁶

La exenteración pélvica puede ser factible en algunos pacientes en los que no hay evidencia de diseminación intraperitoneal o extrapélvica y hay un espacio claro libre de tumor entre la enfermedad recurrente y la pared pélvica lateral.^{82 - 84} Debido a su alta morbilidad, se reserva para aquellos con potencial curativo esperado y requiere una cuidadosa selección de pacientes teniendo en cuenta las demandas físicas y psicológicas asociadas. Una exploración PET/CT es la prueba no invasiva más sensible para determinar cualquier sitio de enfermedad distante y debe realizarse antes de la exenteración, si es posible.^{137 - 139} La evaluación del paciente y el asesoramiento sobre las implicaciones y la capacidad para manejar los sitios de estoma y ostomía también deben abordarse antes de la cirugía.¹⁴⁰ La supervivencia general es del 10 %, pero se ha informado que una cuidadosa selección de pacientes produce una supervivencia a los

cinco años con exenteración pélvica del orden del 30 % al 60 %, ⁸²⁻⁸⁴ y una mortalidad operatoria de menos del 10 %. ¹⁴¹

7.4.2 Recidiva del ganglio paraaórtico

El segundo sitio más común de recurrencia es en los ganglios linfáticos paraaórticos. Cuando hay recurrencia aislada de los ganglios paraaórticos, la radioterapia con intención curativa o la quimiorradioterapia pueden lograr una supervivencia a largo plazo en aproximadamente el 30 % de los casos. ¹⁴²

7.5 Cuidados paliativos integrales

El control de los síntomas es la esencia de los cuidados paliativos y juega un papel importante en el mantenimiento de la dignidad y la calidad de vida. Los síntomas y signos comunes del cáncer de cuello uterino avanzado incluyen dolor, obstrucción ureteral que causa insuficiencia renal, hemorragia, flujo vaginal maloliente, linfedema y fístula. Los pacientes requieren apoyo de los servicios clínicos correspondientes así como atención psicosocial y apoyo a sus familiares y cuidadores. Por lo general, se practica un enfoque escalonado del dolor. El acceso a la morfina oral está mejorando en los LMIC y es un aspecto importante de los cuidados paliativos. La disponibilidad de equipos de atención domiciliaria en muchas regiones y la participación de organizaciones no gubernamentales en este esfuerzo pueden ayudar a minimizar la necesidad de transportar al paciente al hospital y ahorrar costos. En casos terminales,

7.5.1 Radioterapia paliativa

La radioterapia de corta duración es muy eficaz para paliar los síntomas angustiantes. Aunque no existe un programa estándar de fracciones de dosis, comúnmente se practica una dosis de 20 Gy en cinco fracciones durante 1 semana o 30 Gy en 10 fracciones durante 2 semanas. ¹⁴³ En pacientes con sangrado vaginal severo, se puede probar un curso corto de EBRT y, si falla, ICRT puede ser altamente efectivo para controlar el sangrado intratable. ¹⁴⁴ El control del sangrado generalmente se logra después de 12 a 48 h de radioterapia.

En pacientes con dolor que surge del agrandamiento de los ganglios paraaórticos o supraclaviculares, metástasis esqueléticas, ¹⁴⁵ y síntomas asociados con metástasis cerebrales, la radioterapia paliativa debe administrarse en fracciones más grandes durante períodos de tiempo más cortos. Los esquemas comúnmente utilizados incluyen fracciones individuales grandes, 20 Gy en cinco fracciones y 30 Gy en 10 fracciones.

8 SITUACIONES ESPECIALES

8.1 Cáncer de cuello uterino durante el embarazo

El manejo adecuado de estos pacientes requiere de un equipo multidisciplinario. El plan debe discutirse con la paciente, e idealmente también con su pareja, para respetar sus deseos.

En términos generales, el tratamiento del cáncer de cuello uterino en el embarazo sigue los mismos principios que en las pacientes no embarazadas. Antes de las 16 a 20 semanas de gestación, las pacientes reciben tratamiento sin demora. El modo de terapia puede ser cirugía o quimiorradiación dependiendo de la etapa de la enfermedad. La radiación a menudo resulta en un aborto espontáneo del concepto. Desde finales del segundo trimestre en adelante, la cirugía y la quimioterapia pueden usarse en casos seleccionados mientras se preserva el embarazo. ¹⁴⁶ Cuando el diagnóstico se realiza después de las 20 semanas, retrasar el tratamiento definitivo es una opción válida para los estadios IA2 e IB1 y 1B2, que no ha demostrado tener un impacto negativo en el pronóstico en comparación con pacientes no embarazadas. ¹⁴⁷. ¹⁴⁸ El momento del parto requiere un equilibrio entre los intereses de la salud materna y fetal. Cuando el parto se realiza en un centro terciario con atención neonatal adecuada, el parto por cesárea clásica e histerectomía radical al mismo tiempo se realiza a más tardar a las 34 semanas de gestación.

Para la enfermedad más avanzada, se desconoce el impacto del retraso del tratamiento en la supervivencia. La quimioterapia neoadyuvante se puede administrar para prevenir la progresión de la enfermedad en mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado cuando se planea retrasar el tratamiento. ¹⁴⁹, ¹⁵⁰

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Todos los autores contribuyeron al manuscrito en todas las etapas, incluido el diseño, la planificación, la extracción de datos y la redacción del manuscrito.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Este capítulo actualiza la información publicada en FIGO Cancer Report 2018 (Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:22–36). Se agradece la ayuda de la Dra. Jayashree Natarajan y la Dra. Sarita Kumari en la revisión de la literatura.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Aparte del trabajo presentado, NB ha recibido financiación para investigación a través de su instituto de MSD, GlaxoSmithKline y Digene/Qiagen Inc. Fuera del trabajo presentado, DA ha recibido honorarios de AstraZeneca, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Eisai Co. Ltd, Taiho Pharmaceutical Co. Ltd, Coviden Japan Inc, Johnson & Johnson y Takeda Pharmaceutical Co. Ltd; honorarios de consultoría de Takeda Pharmaceutical Co. Ltd, AstraZeneca, MSD y Chugai Pharmaceutical Co. Ltd; y ocupa cargos no remunerados en la Sociedad Asiática de Oncología Ginecológica, la Sociedad Japonesa de Oncología Ginecológica y la Sociedad Japonesa de Obstetricia y Ginecología. RS asesora sobre prevención y detección temprana del cáncer para Karkinos Healthcare Private Limited, una empresa de atención médica administrada en India. DNS no tiene ningún conflicto de intereses que declarar.

Fuente: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13865>

REFERENCIAS

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; **71**: 209- 249.

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 2 Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; **55**: 244- 265.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 3 IARC Working Group. *Human Papillomaviruses: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. International Agency for Research on Cancer. Accessed May 2, 2021. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>

[Google Scholar](#)

- 4 Franco E, Villa L, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. 1999; **180**: 1415- 1423.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 5 World Health Organization. *Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem*. WHO; 2020. Accessed April 17, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>

[Google Scholar](#)

- 6Bruni L, Albero G, Serrano B, et al.: ICO/IARC. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. Summary Report 17 June 2019. Accessed May 2, 2021. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>

[Google Scholar](#)

- 7 World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly Epidemiological Record* No. 2017; **19**(92): 241- 268.

[Google Scholar](#)

- 8 World Health Organization. Safety of HPV vaccines. Accessed May 2, 2021. <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety/>

[Google Scholar](#)

- 9Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019; **394**: 497- 509.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 10Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020; **383**: 1340- 1348.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 11Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018; **36**: 4783- 4791.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 12Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020; **38**: 1302- 1314.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 13Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, et al. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: The CVT trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020; **112**: 1038- 1046.

[CrossrefCASPubMedGoogle Scholar](#)

- 14Saccucci M, Franco EL, Ding L, et al. Non-vaccine-type human papillomavirus prevalence after vaccine introduction: no evidence for type replacement but evidence for cross-protection. *Sex Transm Dis*. 2018; **45**: 260- 265.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 15Covert C, Ding L, Brown D, et al. Evidence for cross-protection but not type-replacement over the 11 years after human papillomavirus vaccine introduction. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; **15**: 1962- 1969.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 16 Bonjour M, Charvat H, Franco E, et al. Global estimates of expected and preventable cervical cancers among girls born between 2005 and 2014: a birth cohort analysis. *Lancet Public Health*. 2021;S2468-2667(21)00046-3.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 17 Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Glob Health*. 2014; **80**: 412- 417.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 18 Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009; **360**: 1385- 1394.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 19 Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014; **383**: 524- 532.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 20 Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect*. 2020; **26**: 579- 583.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 21 Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017–2035: example from Australia. *PLoS One*. 2018; **13**(2):e0185332.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 22 Shiferaw N, Salvador-Davila G, Kassahun K, et al. The single-visit approach as a cervical cancer prevention strategy among women with HIV in Ethiopia: successes and lessons learned. *Glob Health Sci Pract*. 2016; **4**: 87- 98.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 23 Msyamboza KP, Phiri T, Sichali W, et al. Cervical cancer screening uptake and challenges in Malawi from 2011 to 2015: retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2016; **16**: 806.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 24 Parham GP, Mwanahamuntu MH, Kapambwe S, et al. Population-level scale-up of cervical cancer prevention services in a low-resource setting: development, implementation, and evaluation of the cervical cancer prevention program in Zambia. *PLoS One*. 2015; **10**(4):e0122169.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 25 World Health Organization. *WHO Guidelines for Screening and Treatment of Cervical Precancerous Lesions for Prevention*. WHO; 2013. Accessed April 16, 2021. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/

[Google Scholar](#)

- 26 World Health Organization. *WHO Guidelines for the Use of Thermal Ablation for Cervical Pre-Cancer Lesions*. WHO; 2019. Accessed May 2, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299>
-

[Google Scholar](#)

- 27 Bhatla N, Nessa A, Oswal K, et al. Program organization rather than choice of test determines success of cervical cancer screening: case studies from Bangladesh and India. *Int J Gynecol Obstet*. 2021; **152**: 40- 47.
-

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 28 Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145:129-135. Corrigendum in: *Int J Gynecol Obstet*. 2019; **147**: 279– 280.
-

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 29 Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, et al. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumour, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021; **71**: 287– 298.
-

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 30 International Agency for Research on Cancer (IARC). *WHO Classification of Female Genital Tumours*. 5th ed. Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board, International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020.
-

[Google Scholar](#)

- 31 Park KJ, Roma A, Singh N, et al. Tumour staging of endocervical adenocarcinoma: recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021; **40**: S92- S101.
-

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 32 Patel-Lippmann K, Robbins JB, Barroilhet L, et al. MR imaging of cervical cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017; **25**: 635- 649.
-

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 33 Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; **18**: 766- 772.
-

[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 34 Yang WT, Lam WWM, Yu MY, et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2000; **175**: 759- 766.
-

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 35 Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005; **97**: 183- 191.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 36 Sakurai H, Suzuki Y, Nonaka T, et al. FDG-PET in the detection of recurrence of uterine cervical carcinoma following radiation therapy-tumour volume and FDG uptake value. *Gynecol Oncol.* 2006; **100**: 601- 607.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 37 Hertel H, Köhler C, Elhawary T, et al. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2002; **87**: 46- 51.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 38 Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer.* 2011; **117**: 1928- 1934.

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 39 Marnitz S, Köhler C, Roth C, et al. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2005; **99**: 536- 544.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 40 Gold MA, Tian C, Whitney CW, et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 2008; **112**: 1954- 1963.

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 41 Smits RM, Zusterzeel PLM, Bekkers RLM. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; **24**: 973- 983.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 42 Heller PB, Malfetano JH, Bundy BN, et al. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis-a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990; **38**: 425- 430.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 43 Delgado G, Bundy B. Prospective surgicopathological study of disease free interval in patients with Stage IB squamous cell carcinoma of cervix. A Gynecological Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990; **38**: 352- 357.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 44 Lee SW, Kim Y-M, Son W-S, et al. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; **88**: 209- 215.

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 45 Elliott P, Coppleson M, Russell P, et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2000; **10**: 42- 52.

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 46Webb JC, Key CR, Qualls CR, Smith HO. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol.* 2001; **97**: 701- 706.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 47van Meurs H, Visser O, Buist MR, et al. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage IA2 cervical cancer: a population-based study and literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; **19**: 21- 26.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 48Costa S, Marra E, Martinelli GN, et al. Outcome of conservatively treated microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix during a 10-year follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; **19**: 33- 38.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 49Bouchard-Fortier G, Reade CJ, Covens A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? *Gynecol Oncol.* 2014; **132**: 624- 627.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 50Coutant C, Cordier AG, Guillo E, et al. Clues pointing to simple hysterectomy to treat early-stage cervical cancer. *Oncol Rep.* 2009; **22**: 927- 934.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 51Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2009; **114**: 93- 99.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 52Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TE. 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.

[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 53Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; **28**(4): iv72- iv83.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 54Landoni 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.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 55Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol.* 2001; **80**: 3- 12.

- 56Plante M. The SHAPE trial. Accessed June 10, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658930>

[Google Scholar](#)

- 57Covens A. GOG Protocol. 278. Accessed June 10, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649089>

[Google Scholar](#)

- 58Fujii S, Takakura K, Matsumura N, et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2007; **107**: 4- 13.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 59Roh J-W, Lee DO, Suh DH, et al. Efficacy and oncologic safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol.* 2015; **26**: 90- 99.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 60Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Black D, et al. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: technique and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2006; **103**: 807- 813.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 61Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018; **379**: 1895- 1904.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 62Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018; **379**: 1905- 1914.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 63Uppal S, Gehrig PA, Peng K, et al. Recurrence rates in patients with cervical cancer treated with abdominal versus minimally invasive radical hysterectomy: a multi-institutional retrospective review study. *J Clin Oncol.* 2020; **38**: 1030- 1040.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 64Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; **30**: 1269- 1277.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 65Paik ES, Lim MC, Kim MH, et al. Comparison of laparoscopic and abdominal radical hysterectomy in early stage cervical cancer patients without adjuvant treatment: ancillary analysis of a Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG 1028). *Gynecol Oncol.* 2019; **154**: 547- 553.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 66Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; **29**: 1072- 1076.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 67Chao X, Li L, Wu M, et al. Efficacy of different surgical approaches in the clinical and survival outcomes of patients with early-stage cervical cancer: protocol of a phase III multicenter randomised controlled trial in China. *BMJ Open*. 2019; **9**(7):e029055.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 68Martínez-Palones JM, Gil-Moreno A, Pérez-Benavente MA, et al. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol*. 2004; **92**: 845- 850.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 69van de Lande J, Torrenge B, Raijmakers PGHM, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007; **106**: 604- 613.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 70Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol*. 2010; **116**: 28- 32.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 71Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2002; **20**: 688- 693.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 72Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; **105**: 285- 290.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 73Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *Eur J Cancer*. 2021; **148**: 307- 315.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 74Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, et al. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; **29**: 829- 834.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 75Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; **65**: 169- 176.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 76Sedlis 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**: 177- 183.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 77Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Gynecologic Oncology Group. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007; **25**: 2804- 2810.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 78Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, 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.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 79Kenter G, Greggi S, Vergote I, et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. *J Clin Oncol.* 2019; **37**: 5503.

[CrossrefWeb of Science@Google Scholar](#)

- 80Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2018; **36**: 1548- 1555.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 81Dastidar GA, Gupta P, Basu B, et al. Is neo-adjuvant chemotherapy a better option for management of cervical cancer patients of rural India? *Indian J Cancer.* 2016; **53**: 56- 59.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 82Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol.* 1989; **74**: 934- 943.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 83Estate R, Angioli R. Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999; **16**: 236- 241.

[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 84Benn T, Brooks RA, Zhang Q, et al. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: a single institution study over 20 years. *Gynecol Oncol.* 2011; **122**: 14- 18.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 85Dutta S, Nguyen NP, Vock J, et al. Image-guided radiotherapy and brachytherapy for cervical cancer. *Front Oncol.* 2015; **5**: 64.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 86Harkenrider MM, Alite F, Silva SR, Small W Jr. Image-based brachytherapy for the treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; **92**: 921- 934.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 87Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: Stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; **21**: 375- 378.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 88Landoni F, Colombo A, Milani R, et al. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol.* 2017; **28**: e34.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 89Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, 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 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; **65**: 169- 176.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 90Póka R, Molnár S, Daragó P, et al. Intention-to-treat analysis of radical trachelectomy for early-stage cervical cancer with special reference to oncologic failures. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; **27**: 1438- 1445.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 91Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, et al. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril.* 2016; **106**: 1195- 1211.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 92Hauerberg L, Høgdall C, Loft A, et al. Vaginal radical trachelectomy for early stage cervical cancer. Results of the Danish National Single Center Strategy. *Gynecol Oncol.* 2015; **138**: 304- 310.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 93Park J-Y, Joo WD, Chang S-J, et al. Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: an Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. *J Surg Oncol.* 2014; **110**: 252- 257.

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 94Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple vaginal trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; **27**: 1021- 1027.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 95Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, et al. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol.* 2014; **132**: 254- 259.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 96Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol*. 2011; **120**: 321- 325.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 97Zhang Q, Li W, Kanis MJ, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; **8**: 46580- 46592.

[CrossrefPubMedGoogle Scholar](#)

- 98Gemer O, Lavie O, Gdalevich M, et al. Evaluation of clinical and pathologic risk factors may reduce the rate of multimodality treatment of early cervical cancer. *Am J Clin Oncol*. 2016; **39**: 37- 42.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 99Small W, Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; **71**: 428- 434.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 100Klopp A, Yeung A, Deshmukh S, et al. A phase III randomized trial comparing patient-reported toxicity and quality of life (QOL) during pelvic intensity modulated radiation therapy as compared to conventional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; **96**: S3.

[CrossrefWeb of Science@Google Scholar](#)

- 101Small W, Beriwal S, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy*. 2012; **11**: 58- 67.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 102Yeo RMC, Chia YN, Namuduri RPD, et al. Tailoring adjuvant radiotherapy for stage IB-IIA node negative cervical carcinoma after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection using the GOG score. *Gynecol Oncol*. 2011; **123**: 225- 229.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 103Minig L, Patrono MG, Romero N, et al. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIIB. *World J Clin Oncol*. 2014; **5**: 86- 92.

[CrossrefPubMedGoogle Scholar](#)

- 104Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1999; **17**: 1339- 1348.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 105Morris 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.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 106Rose 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.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 107Keys 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.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 108Sardi JE, Boixadera MA, Sardi JJ. A critical overview of concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer. *Curr Oncol Rep*. 2004; **6**: 463- 470.

[CrossrefPubMedGoogle Scholar](#)

- 109Vale C, Tierney JF, Stewart LA, et al. 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.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 110Kim YS, Shin SS, Nam J-H, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; **108**: 195- 200.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 111Lanciano 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 cervix cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2005; **23**: 8289- 8295.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 112Varia MA, Bundy BN, Deppe G, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; **42**: 1015- 1023.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 113 National Cancer Institute. Clinical Trials Home Page. A Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy Following Chemoradiation as Primary Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer Compared to Chemoradiation Alone: The OUTBACK Trial. Accessed June 10, 2021. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01414608>

[Google Scholar](#)

- 114 National Cancer Institute. Clinical Trials Home Page. Accessed May 9, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566240>

[Google Scholar](#)

- 115Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021; **22**: 538- 547.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 116Sharma DN, Rath GK, Gandhi AK, et al. Low-dose-rate versus high-dose-rate versus pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical carcinoma: a mono-institutional comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; **93**(Suppl): E278.

[CrossrefWeb of Science@Google Scholar](#)

- 117Sharma DN, Rath GK, Thulkar S, et al. Use of transrectal ultrasound for high dose rate interstitial brachytherapy for patients of carcinoma of uterine cervix. *J Gynecol Oncol*. 2010; **21**: 12- 17.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 118Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; **32**: 1275- 1288.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 119Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; **25**: 391- 397.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 120Kim J-Y, Kim J-Y, Kim JH, et al. Curative chemoradiotherapy in patients with stage IVB cervical cancer presenting with paraortic and left supraclavicular lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; **84**: 741- 747.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 121Moore 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.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 122Monk 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.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 123Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017; **390**: 1654- 1663.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 124Sharma DN, Rath GK, Bhatla N, et al. Postoperative radiotherapy following inadvertent simple hysterectomy versus radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; **12**: 1537- 1541.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 125Saibishkumar EP, Patel FD, Ghoshal S, et al. Results of salvage radiotherapy after inadequate surgery in invasive cervical carcinoma patients: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; **63**: 828- 833.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 126Kinney WK, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Long-term survival and sequelae after surgical management of invasive cervical carcinoma diagnosed at the time of simple hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 1992; **44**: 24- 27.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 127Elit L, Fyles AW, Devries MC, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2009; **114**: 528.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 128Eifel PJ, Jhingran A, Brown J, et al. Time course and outcome of central recurrence after radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; **16**: 1106- 1111.

[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 129Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; **24**: 197- 204.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 130Van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES, et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer.* 1979; **44**: 2354- 2361.

[Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 131Eralp Y, Saip P, Sakar B, et al. Prognostic factors and survival in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; **13**: 497- 504.

[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 132Friedlander M, Grogan M, U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist.* 2002; **7**: 342- 347.

[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 133Grigsby PW. Radiotherapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical cancer. *Radiat Med.* 2005; **23**: 327- 330.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 134Haasbeek CJA, Uitterhoeve ALJ, van der Velden J, et al. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiother Oncol.* 2008; **89**: 197- 204.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 135Piura B, Rabinovich A, Friger M. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a study of 32 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008; **29**: 31- 36.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 136Lee YS, Kim YS, Kim JH, et al. Feasibility and outcome of concurrent chemoradiotherapy for recurrent cervical carcinoma after initial surgery. *Tumori J.* 2010; **96**: 553- 559.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 137Husain A, Akhurst T, Larson S, et al. A prospective study of the accuracy of 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration. *Gynecol Oncol.* 2007; **106**: 177- 180.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 138Pallardy A, Bodet-Milin C, Oudoux A, et al. Clinical and survival impact of FDG PET in patients with suspicion of recurrent cervical carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; **37**: 1270- 1278.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 139Mitra E, El-Maghraby T, Rodriguez CA, et al. Efficacy of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with recurrent cervical carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; **36**: 1952- 1959.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 140Ruth-Sahd LA, Zulkosky KD. Cervical cancer: caring for patients undergoing total pelvic exenteration. *Crit Care Nurse.* 1999; **19**: 46- 57.

[CrossrefCASPubMedGoogle Scholar](#)

- 141Höckel M, Dornhöfer N. Pelvic exenteration for gynaecological tumours: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol.* 2006; **7**: 837- 847.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 142Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5,000. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; **66**(5): 1366- 1369.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 143Sharma DN, Gandhi AK, Adhikari N. Definitive radiation therapy of locally advanced cervical cancer initially treated with palliative hypofractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; **96**(suppl): E306.

[CrossrefWeb of Science@Google Scholar](#)

- 144Biswal BM, Lal P, Rath GK, Mohanti BK. Hemostatic radiotherapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Obstet.* 1995; **50**: 281- 285.

[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 145Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012; **24**: 112- 124.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 146Amant F, Brepoels L, Halaska MJ, et al. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: an overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010; **24**: 61- 79.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 147Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol.* 1993; **82**: 598- 602.

[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 148Hunter MI, Tewari K, Monk BJ. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: current treatment of invasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; **199**: 10- 18.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 149Tewari K, Cappuccini F, Gambino A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer.* 1998; **82**: 1529- 1534.

[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 150Boyd A, Cowie V, Gourley C. The use of cisplatin to treat advanced-stage cervical cancer during pregnancy allows fetal development and prevents cancer progression: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; **19**: 273- 276.

[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)