

## **Cáncer de cuello uterino.**

El cáncer de cuello uterino, o carcinoma invasivo de cuello uterino (CCI), es el tercer cáncer más común en mujeres en el mundo, y >50% de los casos son fatales. En los Estados Unidos, la CPI es el decimotercer cáncer más común y la causa de <3% de todas las muertes por cáncer debido a la lenta progresión de las lesiones precursoras y, lo que es más importante, la detección eficaz del cáncer. Hay 2 tipos histológicos principales de ICC: carcinoma de células escamosas (SCC) y adenocarcinoma. Los virus del papiloma humano de alto riesgo (hrHPV) causan >99% de los CCE y >85% de los adenocarcinomas.

### **Epidemiología.**

En todo el mundo:

> 80% de los casos nuevos en todo el mundo ocurren en países menos desarrollados.

3er diagnóstico de cáncer más común y causa de muerte en mujeres

500.000 nuevos casos diagnosticados anualmente

> 50% resultará fatal.

En los Estados Unidos:

Octava causa más frecuente de cáncer entre las mujeres

Representa <3% de todas las muertes por cáncer en mujeres.

Anualmente se diagnostican 14.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino invasivo (CCI).

Edad media al diagnóstico: 50 años

> 50% de los CPI se detectan en mujeres que no participaron en un programa regular de detección del cáncer de cuello uterino.

### **Factores de riesgo.**

Los virus del papiloma humano de alto riesgo (hrHPV, "virus oncogénicos") están fuertemente asociados con lesiones de alto grado y progresión a cáncer invasivo.

Estos virus causan el 99% de los CCE y más del 85% de los adenocarcinomas.

Los tipos de VPH de alto riesgo son responsables de la mayoría de los ICC:

VPH-16 (60%)

VPH-18 (10%)

Relacionados con el VPH:

- Inicio temprano de la actividad sexual
- Varias parejas sexuales
- Multiparidad y juventud al primer nacimiento
- Antecedentes de neoplasia o cáncer intraepitelial escamoso vaginal o vulvar
- Inmunosupresión
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Co-infección con Chlamydia trachomatis o virus del herpes simple

No relacionado con el VPH:

- Nivel socioeconómico bajo
- Raza afroamericana
- Uso de anticonceptivos orales.
- Tabaquismo (asociado con SCC)
- Historia familiar
- Factor de riesgo negativo: compañeros masculinos circuncidados

### **Patogénesis.**

Entrada de hrHPV en células epiteliales basales inmaduras en puntos de acceso:

Unión escamoso-cilíndrica (zona de transformación): entre el epitelio escamoso del ectocérvix y el epitelio glandular del canal endocervical

Las superficies cubiertas con epitelio escamoso maduro e intacto son resistentes a la infección por VPH.

Persistencia de la infección por VPH en el epitelio escamoso en maduración

Progresión de un clon de células epiteliales de una infección viral persistente a lesiones precancerosas a través de las proteínas E6 y E7 del hrHPV:

En el 70% de los ICC, el VPH está integrado en el genoma de la célula huésped.

↑ La expresión de los genes E6 y E7

Puede desregular los oncogenes cerca de los sitios de inserción viral

Proteína E6:

Se une a p53 → degradación de p53 → ↓ capacidad para mantener las células con ADN dañado en la fase G1 y ↓ capacidad para iniciar la apoptosis

Es probable que haya más mutaciones → ↑ la probabilidad de cáncer

También ↑ la expresión de la telomerasa → inmortalización celular

Proteína E7:

Se une a la proteína del retinoblastoma (RB) → degradación del RB → libera el control del factor de transcripción, E2F → proliferación incontrolada

Se une e inhibe los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (p21 y p27) → proliferación incontrolada

Desarrollo de carcinoma invasivo

Después de que ocurran mutaciones adicionales

Suele ocurrir después de muchos años en una minoría de mujeres con lesiones precursoras.

### **Presentación clínica.**

Generalmente asintomático en las primeras etapas, a menudo descubierto como resultado de:

- Detección de cáncer de cuello uterino de rutina
- Examen pélvico, con lesión visible identificada en el cuello uterino
- Los pacientes sintomáticos pueden tener:
  - Sangrado vaginal
  - Períodos menstruales irregulares y / o anormalmente abundantes
  - Sangrado poscoital
  - Secreción vaginal
  - Maloliente
  - Acuoso, mucoso o purulento
  - Se observa con más frecuencia en cánceres grandes
  - Confundido con frecuencia con cervicitis
  - Enfermedad avanzada

Signos y síntomas causados por la extensión e invasión del tumor:

- Dolor pélvico o lumbar que puede irradiarse a las piernas
- Ganglios linfáticos palpables en la ingle.
- Linfedema de las piernas
- Estreñimiento
- Hidronefrosis
- Paso vaginal de orina o heces causado por fistulización de la vejiga o el intestino.
- La presión sobre el intestino o la vejiga puede causar isquemia local.
- Hematoquecia
- Hematuria
- Sitios de metástasis distantes:

- Ganglios linfáticos supraclaviculares
- Hígado
- Pulmones
- Hueso

### **Diagnóstico.**

El diagnóstico de ICC se realiza mediante el examen histológico de una biopsia de cuello uterino.

- Prueba de Papanicolaou y evaluación citológica  
Utilizado para la detección del cáncer de cuello uterino

Se recolectan células ectocervicales y endocervicales para evaluar la zona de transformación (área de riesgo de cáncer de cuello uterino).

Puede realizarse junto con la prueba de hrHPV

Los resultados se informan mediante un sistema estandarizado (sistema Bethesda).

- Colposcopia con biopsia  
Procedimiento en el que se usa un colposcopio (dispositivo de aumento) para mejorar la visualización del cuello uterino, identificar áreas macroscópicas anormales y guiar la biopsia.  
Este procedimiento se puede realizar como seguimiento después de una prueba de Papanicolaou anormal o como parte de la evaluación inicial (por ejemplo, para un examen pélvico con resultados muy anormales).
- Conización (biopsia de cono)  
Procedimiento de escisión de diagnóstico que extrae una porción en forma de cono del cuello uterino alrededor del canal endocervical  
Permite la revisión patológica de toda la zona de transformación.  
Puede ser necesario si se sospecha de malignidad pero no se encuentra en la biopsia dirigida por colposcopia
- Bisturí (cuchillo frío)
- Láser
- Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa

## **Opciones de manejo.**

- Conización:

Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa

Cuchillo frío

- Láser
- Histerectomía
- Terapia de radiación
- Radioterapia de haz externo (EBRT)
- Braquiterapia
- Quimioterapia

Terapia de platino:

- Cisplatino
- Carboplatino
- Paclitaxel
- Fluorouracilo
- Gemcitabina
- Topotecan

Inmunoterapia:

1. Bevacizumab (anticuerpo monoclonal del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF))
2. Pembrolizumab (anticuerpo monoclonal de muerte celular programada 1 (PD-1))

## **Gestión por etapas.**

El manejo depende del estadio, la extensión a los ganglios linfáticos y tejidos cercanos, y la edad de la paciente, el estado de embarazo y el deseo de mantener la fertilidad.

### **Estadio IA:**

Opciones para mantener la fertilidad:

Conización con o sin linfadenectomía

Si los márgenes son negativos, el paciente puede ser monitoreado de cerca.

Si los márgenes son positivos, repetir la conización o la cervicectomía radical con linfadenectomía

Opciones si la fertilidad no es un problema:

EBRT más braquiterapia

### **Etapas IB – IIA:**

- a) Cervicectomía radical con linfadenectomía:
- b) Opción para mantener la fertilidad
- c) Solo para estadio IB
- d) Histerectomía radical con linfadenectomía:
- e) Si se disemina al parametrio, se agrega EBRT con quimioterapia.
- f) Se puede agregar braquiterapia.

### **Etapas IIB – IVA:**

- a) Quimioterapia más radiación (EBRT y braquiterapia)

### **Estadio IVB:**

- 1. No se considera curable
- 2. Radiación con quimioterapia o sin esta
- 3. Se puede agregar inmunoterapia.

### **Pronóstico.**

Estadio I: > 80%

Estadio II: 60% -80%

Estadio III: aproximadamente 50%

Estadio IV: <30%

Supervivencia libre de enfermedad a 3 años

Adenocarcinoma: 78%

SCC: 57%

Los tumores neuroendocrinos de células pequeñas tienen el peor pronóstico.

La tasa de supervivencia global es del 29% a los 5 años.

Ningún paciente sobrevive si el estadio es > IB1 o si hay metástasis en los ganglios linfáticos.

La mayoría de los pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado muere debido a los efectos de la invasión tumoral local en lugar de a metástasis.