

Cáncer de cuello uterino asociado al embarazo

Dra. Mireya González Blanco.¹

RESUMEN

La asociación entre cáncer y embarazo es una situación rara, pero su frecuencia ha aumentado recientemente. El cáncer cervical y sus precursores se diagnostican con frecuencia durante el embarazo y gracias a la pesquisa citológica obligatoria durante la consulta prenatal, la enfermedad se diagnostica en estadios tempranos. El manejo adecuado requiere que se establezca un balance entre el bienestar y la supervivencia del feto y la seguridad oncológica de la madre. Las conductas de diagnóstico y tratamiento se han modificado con el pasar de los años, desde una postura intervencionista, con tendencia a interrumpir el embarazo, a una conducta más conservadora, para permitir la madurez fetal e, incluso conservar la fertilidad futura. En la presente revisión se presenta información epidemiológica, pautas de diagnóstico y tratamiento de lesiones preinvasivas y de cáncer cervical por estadios, alternativas terapéuticas preservadoras de fertilidad, recomendaciones sobre la vía de parto y pronóstico materno fetal.

Palabras clave: Cáncer cervical, Cáncer de cuello uterino, Embarazo.

SUMMARY

The association between cancer and pregnancy is a rare situation, but their frequency has increased recently. Cervical cancer and its precursors are frequently diagnosed during pregnancy, and thanks to the mandatory cytological research during the prenatal consultation, the disease is diagnosed in the early stages. Proper management requires establishing a balance between the well-being and survival of the fetus and the oncological safety of the mother. Diagnosis and treatment behaviors have changed over the years, from an interventionist posture, with a tendency to interrupt pregnancy, to a more conservative behavior; to allow fetal maturity, and even to preserve future fertility. In this review, epidemiological information, diagnostic guidelines and treatment of pre-invasive lesions and cervical cancer by stages, fertility-preserving therapeutic alternatives, recommendations on the route of delivery and maternal fetal prognosis, are presented.

Key words: Cervical cancer; Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

De una manera general, el cáncer se asocia al embarazo con una frecuencia aproximada de 1 por cada 1000 embarazos (1, 2). La incidencia de cáncer asociado al embarazo se incrementó de 1: 2000 a mediados de los años 60, a 1:1000 en el año 2000. Algunos autores describen un incremento demostrado por varios estudios epidemiológicos, de 5,4 % a 8,3 % en un periodo de 30 años (3). La razón del aumento de esta asociación tiene que ver con el aumento de las tasas de cáncer, en general,

pero, más importante aún, con la demora voluntaria de la maternidad en la sociedad moderna. Recientemente, se ha planteado que el aumento de la incidencia no puede ser explicado solo por el aumento de la edad materna. Un estudio australiano ha señalado una incidencia de cáncer de 137,3 por 100 000 embarazos, lo que representa un incremento estadísticamente significativo durante un periodo de 14 años; en ese periodo, el aumento del número de madres mayores de 35 años fue de 13,2 % a 22,6 %, lo que explica solo el 14 % del aumento de la incidencia. La inclusión del periodo posparto (hasta 12 meses después del parto) puede resaltar la demora en el diagnóstico durante el embarazo, o ser considerada como parte de un proceso continuo de cáncer asociado a embarazo (3).

¹Médico especialista en Obstetricia y Ginecología UCV/MCP. Directora del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela, sede Maternidad Concepción Palacios. Directora/ Editora de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

Se describe que, aproximadamente, 20 % a 30 % de los diagnósticos de cáncer ocurren en mujeres menores de 45 años (1). Además del diagnóstico realizado en mujeres en edad reproductiva, es muy importante tomar en cuenta los diagnósticos realizados en edad pediátrica o en los primeros años de la adolescencia, porque pueden tener impacto sobre la futura fertilidad, e incluso, sobre embarazos posteriores. La aplicación de un tratamiento óptimo, que reduzca el daño al feto, depende fundamentalmente de la extensión de la enfermedad, las opciones de tratamiento requeridas y su impacto sobre el embarazo así como de la edad gestacional al momento del diagnóstico (1).

El diagnóstico de cáncer durante el embarazo ha sido descrito como una paradoja filosófica y biológica (4). Enfrentar un diagnóstico de cáncer durante el embarazo es ciertamente uno de los eventos más dramáticos en la vida de la mujer, su pareja y, en general, de su familia. El manejo diagnóstico y terapéutico de la gestante con cáncer es especialmente difícil porque involucra dos personas: madre y feto (4). Es muy importante insistir en que el diagnóstico y tratamiento del cáncer durante la gestación, requiere establecer un balance de riesgos y beneficios tanto de la madre como del bienestar fetal (1). Cuando se manejan estas lesiones, el médico necesita considerar tanto la preservación fetal, si es posible, como la potencial pérdida de la capacidad reproductiva de la paciente, como resultado del cáncer o su tratamiento (5).

En relación al diagnóstico, los síntomas de la enfermedad se superponen con los síntomas propios del embarazo, el examen físico puede verse comprometido por los cambios fisiológicos de la gestación, hay dudas, limitaciones y restricciones para practicar algunos estudios de imagen, la utilidad de los marcadores tumorales disminuye, así como hay modificaciones en los valores normales de ciertas pruebas de laboratorio, lo que puede generar errores en su interpretación. Con respecto al tratamiento, con frecuencia no hay datos provenientes de grandes estudios prospectivos que avalen la seguridad de las terapias antineoplásicas, y la mayoría de las decisiones se toman sobre la base de pequeños estudios retrospectivos (1).

Aunque las modalidades de tratamiento deben ser individualizados, tanto obstetras como oncólogos deben ofrecer, simultáneamente, una óptima terapia materna y resguardar el bienestar fetal. Esto hace indispensable la participación de un equipo multidisciplinario en el manejo (4, 6). En ese equipo deben participar especialistas en obstetricia y ginecología, medicina materno-fetal o perinatología, cirujanos oncólogos, oncólogos médicos, neonatólogos, farmacólogos, trabajadores sociales y psicólogos. Al obstetra le corresponde un papel fundamental. Tiene la responsabilidad de detectar síntomas persistentes e investigarlos, estableciendo el diagnóstico y haciendo las referencias apropiadas. Además, le corresponde establecer el impacto que la enfermedad y su tratamiento tienen sobre la futura fertilidad de la mujer, lo cual incluye manejar opciones de preservación de fertilidad y planificación familiar. Además, constituye el enlace y debe servir para coordinar las actividades y decisiones de todos los especialistas involucrados. Finalmente, el obstetra debe constituirse en el principal apoyo para la mujer, su pareja y su familia (1).

Tradicionalmente se ha descrito que los cánceres más comúnmente diagnosticados durante el embarazo son: cuello uterino, mama, melanoma, linfoma y leucemias agudas (2). Entre las malignidades ginecológicas, las más frecuentes son el cáncer cervical y el de ovario (5). En el año 2018, se reportó como las lesiones neoplásicas que con mayor frecuencia se asocian al embarazo, al melanoma, el cáncer cervical y el cáncer de mama (3). En la versión 3.2019 de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, señalan al CC como la malignidad ginecológica más frecuentemente diagnosticada en la mujer embarazada (6).

El cáncer de cuello uterino o cáncer cervical (CC), es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo y tiene la cuarta tasa de mortalidad más alta de los cánceres en las mujeres (7). Según datos de la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC), del 2018, de la Organización Mundial de la Salud, la incidencia mundial estandarizada por edad fue de 13,1 por 100 000 mujeres y la mortalidad fue de 6,9 por 100 000 mujeres. El cáncer cervical ocupa

el cuarto lugar en incidencia en la mujer, con 6,6 % de los casos, después de mama (24,2 %), colon y recto (9,5 %) y pulmón (8,4 %). También ocupa el cuarto lugar como causa de mortalidad por cáncer, con 7,46 % de los casos, después de mama (15,1 %), pulmón (13,8 % y colon y recto (8,8 %) (8, 9). En Venezuela, según datos del Registro Central de Cáncer, del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, en el año 2014 se produjeron 3899 casos para una tasa cruda de 25,89 por 100 000 mujeres. La tasa de mortalidad para el año 2013 fue de 10,93 por 100 000 mujeres (10). Para el año 2016, se previó un crecimiento tanto para la mortalidad como la incidencia en el cáncer de cuello uterino. En este sentido, se estimó, para dicho año, alrededor de 1764 mujeres fallecidas, lo cual representa 6 decesos más por cada 100 000 mujeres en comparación al año 2013. En el caso de la incidencia, se estimó 4196 nuevos casos, es decir, 5 mujeres más que presentarían este tipo de cáncer por cada 100 000 féminas en comparación al año 2012 (11).

Para 2011, Govindappagari y col. (12) habían señalado que, a nivel mundial, el CC era el segundo cáncer más frecuente en mujeres y, como suele afectar mujeres jóvenes, no es sorprendente que sea uno de los más comunes diagnosticados en asociación al embarazo. Se calcula que 1 % a 3 % de las mujeres diagnosticadas con CC están embarazadas o en periodo posparto (13, 14). En la literatura se encuentran cifras muy variadas, según se calcule el número de cáncer en embarazadas, o el número de gestantes entre las diagnosticadas con cáncer cervical. También se encuentran frecuencias estimadas en porcentaje, por 10 000 embarazadas y por 100 000 gestantes; ello dificulta cualquier comparación o generalización. Se ha estimado una incidencia de CC en el embarazo de, aproximadamente, 1 en 1200 a 1 en 10 000 embarazos (15); Morice y col. (5) señalaron, en 2012, una tasa de CC de 1 a 2 por 10 000 embarazos. La tercera parte de todos los CC ocurren durante la edad reproductiva; alrededor de 3 % son diagnosticados durante el embarazo y esos casos representan la mitad de todas las neoplasias diagnosticadas durante la gestación (15, 16). La estimación que más se observa en la literatura reporta 1,5 a 12 cánceres cervicales por 100 000 embarazos (14, 17). Goncalves y col. (16)

señalan una incidencia de 1 caso en 1000 a 1 en 5000 embarazos. Otros autores describen que la incidencia de CC detectado durante el embarazo o en el periodo posparto, es similar a la incidencia esperada según la edad, lo cual no sorprende considerando que la actividad sexual y la paridad son reconocidos factores de riesgo, sin embargo, el impacto de la inmunosupresión propia del embarazo, podría explicar cualquier aumento en la incidencia de cáncer cervical (15). La falta de precisión en la estimación de la tasa de CC durante la gestación se relaciona con varios factores. La mayoría de los reportes proviene de estudios retrospectivos, algunas series incluyen lesiones preinvasivas y lesiones invasivas, mientras que otras incluyen casos diagnosticados durante el embarazo y el periodo posparto.

La mayoría de las lesiones cervicales asociadas al embarazo son diagnosticadas en etapas tempranas (2, 6). Hay evidencia que señala que la posibilidad de que el CC diagnosticado en la mujer embarazada se encuentre en sus etapas iniciales es tres veces mayor que entre las no embarazadas (3, 15, 16), esto es debido a que la citología y la evaluación cervical forma parte de la rutina del control prenatal (16). De hecho, varios estudios han mostrado que 76 % (entre 69 % y 83 %) de las lesiones se encuentran en estadio IB (13, 16).

Fisiopatología e historia natural de la enfermedad

La fisiopatología e historia natural de la enfermedad durante el embarazo son las mismas que en la mujer no embarazada. Es ampliamente reconocido que la infección por virus de papiloma humano (VPH) es un prerrequisito para el desarrollo de cáncer cervical. El VPH infecta los queratinocitos de las capas basales del cuello uterino y origina una serie de cambios progresivos conocidos como neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Aunque la infección por VPH es común, particularmente entre mujeres jóvenes sexualmente activas, el desarrollo del cáncer es raro (12). Es necesaria la infección persistente. Existen factores predisponentes para adquirir la infección y factores predisponentes para la persistencia y la progresión (18). Los factores de riesgo para la adquisición de la infección por virus de papiloma humano han sido históricamente asociados al inicio de las relaciones sexuales a una

edad temprana, un elevado número de parejas sexuales nuevas y recientes y un elevado número de parejas sexuales del marido o de la pareja masculina. Aunque los factores de riesgo para la persistencia y progresión a cáncer no se han determinado con precisión, se han identificado cofactores ambientales, del huésped y del virus. Los ambientales incluyen consumo de tabaco, uso a largo plazo de anticonceptivos orales, alta paridad y coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual. Los cofactores virales incluyen la infección por tipos específicos del virus, coinfección con otros tipos del VPH, variantes del VPH, carga viral e integración viral. Finalmente, los cofactores del huésped, incluyen hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunológica (18).

El efecto preciso del embarazo sobre la infección por VPH no está completamente establecido. En teoría, la tolerancia inmunológica que caracteriza al embarazo puede promover la infección o, al menos, puede reducir la efectividad del sistema inmune para aclarar la infección. Es un hecho conocido que los sujetos inmunosuprimidos tienen, en general, alto riesgo de infección por VPH, de inicio de lesiones relacionadas con el VPH y de desarrollar cáncer cervical (14). Consistente con estos aspectos inmunológicos, se ha encontrado una elevada incidencia de subtipos de VPH de alto riesgo cuando se compara con las no embarazadas. También se describe que las madres más jóvenes y aquellas con alta paridad tienen mayores tasas de infección por VPH, mientras que tener más de 25 años, diagnóstico de LIEag o infección por VPH 16, son factores de riesgo para progresión y persistencia en el periodo posparto. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, la gran mayoría de los datos publicados en las últimas décadas están de acuerdo en la conclusión de que el embarazo no representa un riesgo aumentado de detección de infección por VPH y que la prevalencia de detección de ADN de VPH positivo en embarazadas no difiere de las no embarazadas (14).

La etapa preinvasiva es larga y permite la detección y erradicación de las lesiones intraepiteliales (12), constituyéndose en una estrategia de prevención secundaria. La mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino se puede prevenir con exámenes de detección de

rutina y con el tratamiento de las lesiones precancerosas. Como consecuencia, la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino se diagnostican en mujeres que viven en regiones desprovistas de protocolos de detección adecuados (7).

Las mujeres a quienes se les diagnostica CC invasivo temprano durante el embarazo deberían decidir entre la terminación inmediata del embarazo y el inicio del tratamiento para el cáncer, o retrasar el tratamiento hasta la madurez fetal (13). Un concepto fundamental a tomar en cuenta en la evaluación, diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino durante la gestación, es que el embarazo no produce un efecto negativo sobre el pronóstico del cáncer cervical, de hecho, la evolución suele ser la misma en la gestante que en la no gestante (12, 19). Estadío por estadío, el curso de la enfermedad y el pronóstico son similares a los de las no gestantes (13), y el diagnóstico en el embarazo no afecta las tasas de sobrevida negativamente, aunque los datos deben manejarse con precaución debido a la escasa literatura al respecto (20). La sobrevida a 30 años de mujeres embarazadas diagnosticadas con cáncer cervical es idéntica a los controles pareados por edad y estadío de enfermedad, lo que sugiere que el embarazo no afecta la sobrevida (17). Hasta 1980, el manejo del cáncer cervical durante el primer y segundo trimestre se basaba en la terminación del embarazo y la aplicación de tratamiento radical de la neoplasia cervical. Actualmente, la tendencia es a preservar el embarazo, particularmente en pacientes con enfermedad en estadío temprano sin afectación de ganglios linfáticos (5). Además, posponer el tratamiento definitivo durante unas semanas no afecta la evolución de la enfermedad ni el pronóstico.

En todo caso, como ya se señaló, un equipo multidisciplinario debería involucrarse en el manejo de estas pacientes, incluidos ginecobstetra, especialista en medicina materno-fetal o perinatología, neonatólogo, ginecólogo oncólogo, oncólogo médico, radioterapeuta, radiólogo, psicólogos y trabajador social (13, 16). Además, deberían ser atendidas en centros especializados tanto en oncología como en embarazos de alto riesgo, que cuenten además con cuidados intensivos neonatales (16).

Presentación clínica del cáncer de cuello uterino y sus precursores, durante el embarazo.

Las lesiones preinvasoras de cuello uterino son asintomáticas. La presentación clínica del cáncer cervical puede ser confusa debido a que los síntomas pueden simular síntomas propios del embarazo, como sangrado genital, usualmente atribuido a un aborto o a una hemorragia anteparto. Como la sospecha es baja, se observa una tendencia a retrasar o, incluso, omitir el examen cervical, por lo que la enfermedad puede ser detectada en un examen vaginal practicado durante el trabajo de parto (15). La mayoría de las mujeres con cáncer cervical son diagnosticadas después de tener una citología anormal (12). El síntoma más prevalente durante el embarazo es el sangrado vaginal que está presente en el 50 % de los casos (12, 16), típicamente, el sangrado es poscoital (12). Las formas probables de detección del CC son: una citología anormal, un sangrado poscoital, lesión macroscópica observada durante el examen, sangrado anormal en el embarazo, detección durante el trabajo de parto, o, incluso, sangrado anormal posparto (15). En la mayoría de los casos, pacientes con estadio I, son asintomáticas, pero pueden reportar secreción amarillenta, fétida o sanguinolenta, sangrado poscoital o dolor vago en el hipogastrio. En estadios más avanzados, las pacientes pueden reportar dolor abdomino pélvico, lumbar, hematuria y cambios en el hábito miccional e intestinal (16), además, puede haber hidronefrosis o dolor en el trayecto del ciático (12).

Hallazgos al examen físico

El cuello uterino está sometido a cambios propios del embarazo, secundarios a los cambios hormonales y fisiológicos que ocurren durante la gestación. El cuello puede doblar o, casi siempre, triplicar su tamaño para el final del embarazo y la zona de transformación se vuelve exuberante debido a la eversión de la unión escamo-columnar, lo que, a pesar de proporcionar una mejor visualización, puede confundirse con cambios neoplásicos (16). Aparte de las consideraciones de los cambios fisiológicos del embarazo, los hallazgos al examen físico son los mismos que fuera del embarazo.

Características histopatológicas

No hay evidencias de que el tipo histológico sea diferente al encontrado fuera del embarazo, siendo el carcinoma de células escamosas el más frecuente (15), responsable de 80 % de las lesiones, seguido por el adenocarcinoma. Estas proporciones son similares a las observadas en la no gestante (16).

Despistaje y métodos diagnósticos de cáncer de cuello uterino y sus precursores, durante el embarazo.

Citología

La mayoría de las gestantes son diagnosticadas como resultado del examen pélvico y la citología en la primera consulta de control prenatal (2, 3, 13).

No hay diferencias en la incidencia de cambios citopatológicos entre la mujer embarazada y no embarazada. La incidencia de hallazgos citológicos anormales se estima en 1 % a 5 % de todos los embarazos (5) y se ha descrito que pueden llegar a 8 % (16). Se estima que 1,2 % de las pacientes con anomalías citológicas, tienen cáncer cervical (16). La eficacia de la citología cervical durante la gestación es la misma que fuera de ella y el procedimiento es ampliamente recomendado, sin restricciones, como método de pesquisa en este periodo (5, 14, 16). La eficacia diagnóstica durante el embarazo es similar a la de la mujer no embarazada (5), con una sensibilidad para detectar lesión intraepitelial de alto grado, de 70 % a 80 % (14). La citología puede ser realizada en forma segura durante el embarazo, de hecho, se recomienda realizarla a toda mujer embarazada en la primera consulta del control prenatal (12, 14, 17). La literatura reciente recomienda la pesquisa basada en citología como parte de los cuidados prenatales de rutina dado que la mayoría de las lesiones precursoras ocurren en mujeres jóvenes en edad reproductiva (20, 21). Tanto la toma de muestra exocervical como endocervical con cepillo citológico, pueden ser realizadas con seguridad (14).

Los cambios fisiológicos en la citología de la mujer

gestante son hiperplasia del epitelio glandular, presencia de células deciduales y reacción de Arias Stella. Su presencia puede generar errores de interpretación en citopatólogos menos experimentados (12, 14, 16), por lo que resulta muy importante describir, en la solicitud de citología, que se trata de una mujer embarazada (16). Por otro lado, la eversión del epitelio endocervical produce exposición de la zona de transformación a trauma físico, infecciones o cambios de pH. Ello puede generar reacciones reparativas, tales como metaplasias inmaduras que pueden ser confundidas con atipias celulares (5, 16). Sin embargo, en laboratorios experimentados, la incidencia de estos cambios es similar a la de la mujer no embarazada, alrededor de 0,6 % (16).

Las mujeres gestantes con una citología normal no requieren evaluaciones adicionales durante el embarazo (12). La conducta con aquellas que presentan alteraciones, se describirá al mencionar el tratamiento.

Colposcopia

Las indicaciones para examen colposcópico en la embarazada son iguales a la no embarazada (14). Toda gestante con citología anormal debe ser referida para colposcopia (16, 17, 21). La colposcopia es segura durante el embarazo y no está asociada con evolución perinatal adversa (12). La correlación entre la impresión colposcópica del grado de la lesión y el diagnóstico obtenido por biopsia dirigida es buena (12). Se ha descrito una concordancia entre la biopsia y los hallazgos colposcópicos de 95 % (22). La sensibilidad de la colposcopia con una biopsia es de 73 % a 95 % (5).

Las características fundamentales del examen colposcópico no difieren de las observadas fuera del embarazo (14, 16), pero la apariencia colposcópica del cuello cambia marcadamente durante el embarazo. Por un lado, la evaluación colposcópica es más fácil porque la unión escamocolumnar y, en general, la zona de transformación está más expuesta, debido a la eversión fisiológica del epitelio columnar (14). Encontrar una zona de transformación no visible o tipo 3, lo que era denominado colposcopia insatisfactoria (23), es raro

en la gestación, dado que la unión escamocolumnar es visible en 90 % a 100 % de las embarazadas (16); en vista que una adecuada colposcopia debería permitir la visualización de toda la zona de transformación, el ectropión que acompaña al embarazo facilita su observación (12). De ahí que resulta más fácil de realizar en el segundo trimestre, cuando los cambios propios de la gestación están instalados y es recomendable repetirla en esta etapa cuando la zona de transformación no puede ser visualizada en forma completa en el primer trimestre (14, 24). Por otro lado, el edema, la cianosis, la friabilidad, la congestión pélvica incrementada, y la protrusión de las paredes vaginales pueden determinar limitaciones a la interpretación colposcópica (14). Ya desde el año 2004, Ferenczy (24) describió que los clínicos deben estar preparados para lidiar con las paredes vaginales relajadas que pueden oscurecer el cuello, y con el moco cervical grueso y opaco que puede oscurecer la zona de transformación y el orificio cervical externo. Colposcópicamente, la metaplasia escamosa inmadura puede producir extensos patrones de mosaico que pueden simular una lesión de alto grado. Por otro lado, la reacción decidual estromal puede producir vasos superficiales complejos e irregulares que pueden confundir con enfermedad invasiva. Hoy en día, la recomendación sigue siendo válida y el profesional responsable de la colposcopia debe tener experiencia examinando mujeres embarazadas, porque estos cambios, incremento del volumen, edema estromal, e hiperplasia del epitelio glandular, la mayor producción de moco y la reacción decidual, dificultan la evaluación. Además, el incremento en la vascularización del cuello y la reacción prominente del epitelio metaplásico al ácido acético, puede producir áreas aceto-blancas con punteado y mosaico regular, dificultando al colposcopista inexperto, la distinción entre cambio fisiológico (metaplasia inmadura) y lesión de bajo grado (14), e, incluso, hacer sospechar una lesión más severa que la confirmada histopatológicamente (16).

Biopsia

El diagnóstico histológico del cáncer es mandatorio antes de planificar e iniciar cualquier tipo de terapia (15) y la biopsia dirigida por colposcopia es el método de mayor

sensibilidad para el diagnóstico (16). El diagnóstico patológico puede ser obtenido mediante la realización de una biopsia en sacabocado, un cono biopsia con asa, o un cono en frío. En todo caso, la mayor vascularidad del cérvix gestante puede incrementar la posibilidad de sangrado significativo después de la biopsia. En líneas generales, para prevenir el sangrado excesivo, una vez tomada la biopsia se recomienda aplicar presión prolongada con un aplicador grande y, en las raras situaciones en que persista el sangrado, pueden usarse soluciones hemostáticas como la solución de Monsel o el nitrato de plata. En caso de sangrado excesivo y persistente, se puede considerar la cauterización electroquirúrgica, la sutura, o la colocación de una gasa compresiva en la vagina (14).

El momento para practicar la biopsia en relación a la edad gestacional, puede ser importante. La realización muy temprano en el embarazo puede asociarse a aborto, por ello, es recomendable esperar hasta después de las 8 semanas, cuando los abortos naturales espontáneos ya han ocurrido (15). En todo caso, esto debe ser discutido con la paciente.

Aunque la biopsia en sacabocados, dirigida por colposcopia es segura durante el embarazo, el procedimiento puede estar asociado con más sangrado que el típicamente visto en la no gestante (12), aunque el riesgo de sangrado que requiera medidas terapéuticas especiales es de solo 1 % a 3 % (16). Entre las mujeres embarazadas, la sensibilidad y especificidad de las biopsias dirigidas, en relación con el diagnóstico final, es de 83,7 % y 95,9 %, respectivamente (16). Muchos expertos recomiendan realizar la biopsia solo en mujeres con una lesión sospechosa de alto grado o más. En contraste, el curetaje endocervical está contraindicado en el embarazo (5, 12, 14, 16, 17). Aunque no hay datos que relacionen al curetaje endocervical con evolución perinatal adversa, la preocupación teórica de que el procedimiento podría originar complicaciones del embarazo, como aborto, prohíbe su realización (12).

Sobre la base de la citología y la colposcopia puede plantearse la escisión de la zona de transformación. Los procedimientos escisionales cervicales, como en frío, escisión amplia de la zona de transformación

con asa (LLETZ) o escisión local con asa, se realizan durante el embarazo en lesiones sospechosas, solo para excluir cáncer (12, 16), dado que la confirmación del diagnóstico modifica el manejo a ser seguido durante el embarazo (16). Los procedimientos están asociados con nacimientos pretérmino, muerte fetal intrauterina y necesidad de transfusión (12). Si se requiere, la conización debe posponerse para el posparto (2, 12, 16). En el raro caso de que una conización preparto sea necesaria, el momento óptimo es en el segundo trimestre, entre 14 y 20 semanas, porque el riesgo de aborto y sangrado se reducen considerablemente (2, 13, 16). Un cerclaje puede estar indicado después de la conización (2). Se debe tener presente que su uso debe verse con mucha precaución, y solo la necesidad de excluir cáncer justifica la morbilidad asociada al procedimiento (12).

Las complicaciones de la conización durante el embarazo son más frecuentes que en la mujer no gestante pero son menos frecuentes al realizar un LLETZ diagnóstico que al practicar una conización en frío. Las complicaciones de la conización durante el embarazo son hemorragia (5% en el primer y segundo trimestre y 10% en el tercero, aunque se ha reportado un riesgo general de 5 % a 15 %), abortos (25 %, con un amplio rango reportado entre 7 % y 50 %), trabajo y parto pretérmino (12 %), infección (2%) y hasta muerte fetal. La conización puede producir la interrupción del embarazo y está asociada a 33 % de abortos (2, 13, 16).

Se ha descrito que la conización con láser CO2 durante el embarazo no está asociada con complicaciones maternas o neonatales, sin embargo, aunque parece ser un procedimiento asociado a menos riesgo, se requieren más estudios para confirmarlo, por lo que la vaporización con CO2 no puede ser tomada como el manejo de elección sino solo como una opción terapéutica más (16).

Las pacientes sometidas a procedimientos escisionales previos al embarazo, deben ser informadas de que el antecedente se asocia con evolución perinatal adversa. La conización previa se ha visto asociada a parto pretérmino, bajo peso al nacer, y necesidad de cesárea mientras el LLETZ se ha asociado con riesgo aumentado

de ruptura prematura de membranas (12). Estas mujeres tienen la longitud cervical más corta que aquellas sin procedimientos previos y eso incrementa el riesgo de parto pretérmino (25). Algunos estudios han descrito un incremento del riesgo de tener un parto pretérmino de dos veces (26). Las razones de esta asociación no son claras. Entre las posibles causas se incluyen mecanismos de inmunomodulación relacionados con la infección por virus de papiloma humano, que afectan la vía del parto y una probable debilidad mecánica secundaria a la pérdida de tejido cervical (25). Aunque no se ha demostrado, se presume que la deficiencia de estroma cervical pueda ser una de las causas (26). Probablemente, el efecto de la profundidad de la escisión puede explicar la asociación entre parto pretérmino y el tratamiento previo de las lesiones precancerosas ya que se ha encontrado un incremento de parto prematuro espontáneo en pacientes con NIC tratado antes del embarazo, con conizaciones de profundidad mayor a 15 mm (OR 7,14 95 % IC 1,37-37,228) (27). El riesgo, no solo aumenta con el volumen, sino también con el número de escisiones (26). Se ha reportado el uso de un cerclaje con sutura monofilamento en embarazos posteriores a conización por NIC, con cuellos acortados a menos de 25 mm (25).

Evaluación y estadificación

El cáncer cervical se disemina por extensión directa al parametrio, vagina, útero y órganos adyacentes. También se disemina a través de los canales linfáticos a los ganglios regionales. Las metástasis a distancia a pulmón, hígado y hueso por vía hematogena son un fenómeno tardío (28). La decisión para la aplicación de una óptima terapia para mujeres con cáncer cervical, depende de que se apliquen adecuados procedimientos de estadificación (15).

En vista que el cáncer cervical es una enfermedad predominantemente de países en desarrollo, donde la cirugía radical y el apoyo patológico pueden no estar disponibles para la estadificación, el sistema para la asignación del estadio es clínico (12). Es así que, el sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO),

estaba basado solo en el examen clínico, con adición de ciertos procedimientos (28) y estudios tales como tomografía computada (TC), resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET), han sido usados para guiar el tratamiento, aunque no para estadificar (12). Esto fue revisado en 2018, y el Comité de Oncología Ginecológica de FIGO, decidió incluir los hallazgos de imagen y patológicos, donde estén disponibles, para asignar el estadio, por ejemplo, el ultrasonido, la TC, la RM, la PET, pueden ser usadas, donde estén disponibles, para obtener información del tamaño tumoral, el estado de los ganglios y la diseminación local o sistémica (28).

No todos estos procedimientos pueden ser aplicados en forma segura en el embarazo. En general, las dosis de radiación que producen los procedimientos diagnósticos de imagen son mucho más bajas que aquellas necesarias para producir efectos fetales adversos y no están asociadas con muerte fetal, malformaciones o retardo mental los cuales se producen cuando las dosis que se absorben son mayores de 10 a 15 cGy. Un estudio radiológico estándar produce una dosis de 1 cGy (16). Tanto la TC como la RM han sido usadas para evaluar el tamaño del tumor y la diseminación parametrial y nodal. La TC se asocia a exposición fetal a radiaciones por lo que su uso debe restringirse durante el embarazo (12), la dosis que produce una TC de abdomen es de 920 mGy y la TC de pelvis, 650 mGy (16).

El ultrasonido es un método seguro durante el embarazo, y puede ser usado para evaluar riñones y uréteres (16). La modalidad de imagen más adecuada durante el embarazo es la RM (19). La RM no expone al feto a radiación ionizante y puede ser usada en forma segura durante el embarazo (12, 15), aunque se sugiere no utilizarlo durante el primer trimestre porque no hay conclusiones definitivas sobre su probable efecto deletéreo sobre embrión o feto (16). Permite evaluar el tamaño tumoral, y la extensión a órganos adyacentes (parametrio, vagina, vejiga y recto) y para detección de ganglios linfáticos (16). La RM es considerado el mejor procedimiento de imagen para la evaluación de la diseminación locoregional y puede ser hecha sin el uso de un agente para magnético en el cáncer cervical

(5). El PET utiliza un análogo de la glucosa marcado radioactivamente, su efecto sobre el feto es desconocido, y la dosimetría estándar no está bien definida, razón por la que está contraindicado en el embarazo (5, 12).

También existe la posibilidad de realizar evaluación laparoscópica de los ganglios pélvicos para asegurar que ellos son negativos (13, 15, 21), de hecho, la evaluación histopatológica de los ganglios ha sido considerada el estándar de oro en la evaluación de la diseminación de la enfermedad dado que la presencia de ganglios positivos modifica la terapéutica y altera la evolución del embarazo (5). Esa laparoscopia puede ser hecha hasta las 20 semanas (5, 17), aunque algunos autores proponen la posibilidad de hacerla hasta las 26-28 semanas (13). Durante el tercer trimestre del embarazo, el tamaño del útero grávido y el incremento de la vascularización inducido por el embarazo hacen que la laparoscopia sea un procedimiento difícil y peligroso (13). No se ha descrito afectación de la evolución perinatal (17). En pacientes con estadios tempranos de la enfermedad, han sido diagnosticadas metástasis en los ganglios linfáticos en 12 % y en estadios avanzados, hasta 50 %. De manera que la linfadenectomía parece ser un procedimiento diagnóstico válido en el primer y segundo trimestre para pacientes en estadios tempranos. La evaluación histológica de los ganglios linfáticos debe tomar en consideración los cambios deciduales normales, que pueden simular metástasis ganglionares. La inmunohistoquímica con citoqueratina, podría contribuir a distinguir estos cambios deciduales de los producidos por la enfermedad (5).

Cuando se decide la interrupción del embarazo, se puede hacer la estadificación utilizando cualquiera de los métodos de imagen disponibles. Si el embarazo se mantiene, se puede recurrir a la estadificación no invasiva sobre la base de la RM (2, 13), o a la estadificación invasiva, mediante una evaluación nodal laparoscópica (2, 13), o laparotomía (13).

En todo caso, independientemente de los estudios permitidos o no durante el embarazo, la estadificación del cáncer cervical en la paciente embarazada es la misma que en la mujer no embarazada, y sigue las pautas de la FIGO 2018 (28).

Conducta ante las alteraciones citológicas

En años recientes, la historia natural de los precursores del cáncer ha sido ampliamente estudiada (14). La progresión de las NIC a cáncer invasor, durante el embarazo, es extremadamente rara, entre 0 % y 0,4 % de los casos (14). La mayoría de las LIE permanecen estables o regresan. En el año 2009, se reportaron porcentajes de regresión de 48 % a 62 % para las lesiones de bajo grado, persistencia de 29 % a 38 % y progresión de 6 %. Para las lesiones de alto grado la regresión descrita fue de 27,4 % a 34,2 %, con persistencia de 40,3 % a 63,1 % y progresión de 2,7 % a 9,7 % al ser evaluadas en el posparto (16). En 2014, se describió una regresión espontánea entre 48 % y 70 % de las LIEag o de las NIC 2-3 (14). Asimismo, se ha descrito 86 % de regresión posparto de las LIEbg diagnosticadas durante el embarazo (29). En otra serie, en 2004, se había encontrado 62 % de regresión, 32 % de persistencia y solo 6 % de progresión a LIEag, sin ningún caso de progresión a cáncer (30). De manera, pues, que la literatura proporciona datos heterogéneos en relación a la regresión durante el embarazo, con rangos amplios de entre 32 % y 69 % para las NIC 1 y entre 16,7 % y 70 % para las NIC 2-3, con tasas de persistencia de 38,4 hasta 70 %, por lo que la recomendación se orienta hacia un seguimiento cercano en el posparto (20). Mailath y col. (20), reportan tasas de regresión más elevadas y persistencia más baja, en NIC 1, 2 y 3, al comparar embarazadas y no embarazadas. La frecuencia de regresión, progresión y persistencia fue de 56,9 %, 3,9 % y 39,2 % en las gestantes, con remisión completa en 41,2 % de los casos, mientras que en la mujer no gestante, las frecuencias fueron 31,4 %, 9,8 % y 58,8 %, con remisión completa de 27,5 %. Sobre la base de estas cifras, las lesiones precursoras del cáncer cervical debe ser monitoreadas durante el embarazo, usando citología y colposcopia, realizada a intervalos de 3 a 6 meses y la paciente debe ser reevaluada entre 6 y 8 semanas después del parto (16).

Los mecanismos por los cuales se produce esa mayor tasa de regresión durante el embarazo y el posparto, no son claros. Se plantean varias razones. Por un lado, se cree que el patrón hormonal típico del embarazo induce una activación viral que posteriormente lleva

a un incremento de la regresión espontánea. También se ha señalado que las múltiples biopsias realizadas en el periodo anteparto pueden dar la falsa sensación de regresión (20). Existe controversia respecto al hecho de que la vía del parto afecte la posibilidad de regresión. Se ha especulado que el trauma que ocurre durante el trabajo de parto y el expulsivo puede originar una reacción inflamatoria del epitelio cervical que promueve mecanismos de reparación (14); también se infiere que durante la dilatación y el pasaje del feto por el canal del parto hay pérdida de epitelio cervical displásico (20). Además, se ha señalado que los cambios isquémicos transitorios que ocurren durante la dilatación son responsables de la regresión de las lesiones (14). En todo caso, las evidencias que respaldan cada teoría son contradictorias. A pesar de ello, las elevadas tasas de regresión durante el embarazo son un hecho, por lo que, dadas estas evidencias, la elección de la vía del parto debe hacerse solo por indicaciones obstétricas (14).

Siguiendo las guías de la *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP), la gestante es considerada como parte de una población especial y las recomendaciones se refieren a un manejo conservador de las anomalías citológicas en ausencia de cáncer invasivo durante el embarazo (26). En general, cuando el diagnóstico de cáncer puede ser excluido, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se difieren para el posparto (14).

Como ya se señaló, las mujeres gestantes con una citología normal no requieren evaluaciones adicionales durante el embarazo (12). En el raro caso en que a una mujer, en el marco de un embarazo, se le haya realizado una prueba conjunta y los resultados sean citología normal y ADN de VPH positivo, es razonable repetir la prueba conjunta a las 6 semanas posparto (14). En ese caso, el riesgo de tener NIC 2 o más es de 4 % (26).

El riesgo de cáncer en mujeres con atipias escamosas de significado incierto (ASC-US) es relativamente bajo (menos de 1 %) (14). Las opciones de manejo para la mujer embarazada cuya citología reporta ASC-US, son idénticas a las descritas en la no embarazada, con la excepción de diferir la colposcopia hasta 6 semanas del posparto, que se considera una conducta aceptable

(CIII) (26). La realización de colposcopia en mujeres embarazadas, no ha demostrado en el caso de diagnóstico citológico de ASC-US, una buena relación costo beneficio, dado que los hallazgos colposcópicos en la mujer gestante son altamente variables (31). El curetaje endocervical es inaceptable (EIII). Para gestantes quienes no tienen sospecha citológica, histológica o colposcópica de NIC 2 o más a la colposcopia inicial, el seguimiento posparto es lo recomendado (BIII) (26). En pacientes embarazadas con ASC-H, se recomienda colposcopia. La biopsia de canal endocervical no debe realizarse como parte de la evaluación (31).

Para mujeres embarazadas con lesión intraepitelial de bajo grado (LIEbg), se prefiere hacer colposcopia (BII) y el curetaje endocervical es inaceptable (EIII) (26). En caso de no existir una lesión en dicha evaluación, en pacientes con colposcopia satisfactoria, se recomienda mantener en observación y control colposcópico hasta la sexta semana después del nacimiento, cuando será nuevamente evaluada (31). Si la gestante tiene entre 21 y 24 años, se recomienda seguir los lineamientos para el manejo del LIEbg a esa edad. Diferir la colposcopia hasta las 6 semanas posparto es aceptable (CIII). Para gestantes sin sospecha citológica, histológica o colposcópica de NIC 2 o más a la colposcopia inicial, el seguimiento posparto es lo recomendado (BIII). Estudios colposcópicos o citológicos adicionales durante el embarazo son inaceptables para estas mujeres (DIII) (26).

La evaluación inicial de la gestante con atipias de células glandulares (ACG) debe ser idéntico al de la no embarazada (BII) (26), y definitivamente, la colposcopia es recomendada para la embarazada con ACG y adenocarcinoma in situ (AIS) (14, 31). El curetaje endocervical y la biopsia endometrial son inaceptables (EIII) (26).

A las pacientes con citología acorde con lesión intraepitelial de alto grado (LIEag) se les debe practicar colposcopia y la conducta dependerá de los resultados de la misma (26, 31). Si no se confirma el diagnóstico de NIC 2 o 3, se debe practicar reevaluación a las 6 semanas posparto (14). En caso de confirmarse el diagnóstico histológico de NIC 2 o 3, debe ser seguida

con controles colposcópicos a intervalos no menores de 12 semanas (14). En todos los casos, el control posparto es imperativo.

Conducta ante las neoplasias intraepiteliales

Históricamente, las mujeres con diagnóstico histológico de NIC 2-3 eran tratadas con cono biopsia durante el embarazo. Como se describió en el aparte sobre biopsias en el embarazo, los procedimientos escisionales diagnósticos están asociados a evolución perinatal adversa, aunque las tasas de complicaciones son más altas con la conización que con la LLETZ. En vista de las bajas tasas de progresión durante el embarazo, actualmente se acepta que las pacientes sean manejadas con conducta expectante, siempre que se haya descartado con seguridad la invasión (20). El manejo de la enfermedad preinvasiva, NIC 1 a NIC 3, puede ser diferido hasta 6 a 8 semanas después del parto, sin embargo, se recomienda la realización de colposcopia en cada trimestre para evaluar el tamaño de la lesión y el progreso de la enfermedad (3). En estos controles, la práctica de biopsias repetidas solo se justifica si hay sospecha citológica o colposcópica de progresión a enfermedad invasiva (16).

Según la ASCCP, para la gestante con diagnóstico histológico de NIC 1, el seguimiento sin tratamiento es lo recomendado (BII). El tratamiento de la mujer embarazada con NIC 1 es inaceptable (26).

Cuando hay un diagnóstico de NIC 2, NIC3, en ausencia de enfermedad invasiva o embarazo avanzado, los exámenes citocolposcópicos son aceptables, a intervalos no menores de 12 semanas (BII). La biopsia repetida solo se recomienda si la apariencia de la lesión empeora o si la citología sugiere cáncer invasivo (BII). Diferir la reevaluación hasta por lo menos las 6 semanas posparto es aceptable (BII). Esa reevaluación debe hacerse con citología y colposcopia (CIII). Los procedimientos escisionales diagnósticos solo se recomiendan si hay sospecha de invasión (BII). A menos que se identifique cáncer invasivo, el tratamiento es inaceptable (BII) (26).

Los niveles de evidencia expresados en el manejo de las alteraciones citológicas y de las neoplasias intraepiteliales son los utilizados por la ASCCP (26) y se presentan en la tabla 1.

En relación al tratamiento de las lesiones preinvasivas de cáncer cervical, el *National Cancer Institute at the*

Tabla 1. Recomendaciones

Fuerza de la recomendación
A Buena evidencia para eficacia y beneficio clínico, apoya la recomendación para el uso
B Moderada evidencia para eficacia o solo limitado beneficio clínico, apoya la recomendación del uso
C Evidencia para eficacia es insuficiente para apoyar la recomendación a favor o en contra del uso, pero recomendaciones pueden ser hechas por otras fuentes
D Moderada evidencia de falta de eficacia o de evolución adversa apoya la recomendación contra el uso
E Buena evidencia de falta de eficacia o de evolución adversa apoya la recomendación contra el uso
Calidad de la evidencia
I Evidencia de al menos un estudio randomizado y controlado
II Evidencia de al menos un estudio clínico sin randomización, de un estudio analítico de cohorte o casos-controlados, o de múltiples series o resultados dramáticos de experimentos no controlados
III Evidencia de opiniones de autoridades respetadas basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos, o reportes de comités de expertos
Terminología usada para las recomendaciones
Recomendada: Buenos datos apoyan su uso cuando solo una opción está disponible
Preferido: es la mejor opción o una de las mejores, cuando hay múltiples opciones
Aceptable: una de múltiples opciones cuando hay datos que indican que otra opción es superior o cuando no hay datos a favor de una opción única
No recomendado: evidencia débil contra el uso y riesgos marginales por consecuencias adversas
Inaceptable: Buena evidencia contra el uso

Traducido de Massad y col. (26)

National Institutes of Health, reporta que durante el embarazo no se justifica el tratamiento de las lesiones preinvasivas, incluyendo el carcinoma in situ, aunque se recomienda una colposcopia hecha por un experto, para excluir cáncer invasor (19).

Tratamiento del cáncer cervical asociado al embarazo

En líneas generales, las decisiones terapéuticas en la gestante no difieren de las tomadas en mujeres no embarazadas. Las tasas globales de complicaciones para mujeres sometidas a histerectomía radical en el periodo periparto no difieren de las complicaciones en la no gestante, sin embargo, hay mayor riesgo de sangrado cuando la histerectomía se realiza durante el embarazo que cuando se realiza en el periodo posparto (32). La elección de la modalidad terapéutica depende de varios elementos: el estadio de la enfermedad (2, 3, 12, 13, 15, 19, 21), de acuerdo a la FIGO, última modificación presentada en 2018 (28), el trimestre de la gestación (2, 12, 13, 19, 21, 32), el deseo de continuar el embarazo (2, 13, 15, 21) y el riesgo de modificar o demorar el tratamiento durante el embarazo (2). Sobre la base de estos parámetros, oncológicos y obstétricos, se puede decidir la mejor conducta y se puede discutir en relación a una terapia preservadora de fertilidad (13). De forma general, el tratamiento definitivo inmediato, independientemente de la edad gestacional, ha sido recomendado como la opción inicial en caso que existan metástasis a los ganglios linfáticos documentadas (3, 13), progresión de la enfermedad durante el embarazo, o elección de la paciente (3).

Entre las modalidades de tratamiento a ser utilizadas durante el embarazo complicado con cáncer cervical, están las siguientes. La prolongación del embarazo en estadios tempranos y la demora del tratamiento definitivo han sido reportadas como seguros. La conización diagnóstica, a pesar de estar relacionada con más complicaciones que cuando se practica fuera del embarazo, puede ser ayuda. La evaluación de los ganglios linfáticos por laparoscopia o laparotomía es un procedimiento efectivo y preciso durante el embarazo. La

quimioterapia neoadyuvante durante la gestación puede ser usada en grupos seleccionados con enfermedad avanzada, carcinomas de alto riesgo, o para permitir que el feto alcance la madurez (21).

Tratamiento por estadios

Hay ciertas situaciones clínicas en las que las decisiones son claras. En pacientes con cáncer cervical en estadio IA1, completamente escindido en una conización, el embarazo puede continuar. También, cuando el embarazo está en una etapa en la cual la madurez fetal es suficiente, la prolongación del embarazo es innecesaria. En ese caso, el parto debe ser expedito, generalmente cesárea combinada con histerectomía radical, para permitir el inicio de la terapia apropiada. La dificultad está en decidir cuándo el embarazo se va a prolongar y cuáles serán los efectos de esa prolongación en la sobrevivencia de la madre. No hay una recomendación específica o correcta, excepto la cuidadosa consejería y el respeto a los puntos de vista individuales (15). El retraso del tratamiento, sin embargo, debe tomar en consideración el subtipo histológico de la lesión, recomendándose solo en caso de lesiones menos agresivas como el carcinoma escamoso, adenocarcinoma y adenoescamoso. Pacientes con subtipos de alto riesgo, tales como tumores de células pequeñas o neuroendocrinos, deberían ser aconsejadas para iniciar tratamiento de inmediato, dado el riesgo de progresión (19).

Un comentario aparte merece el aspecto relacionado con la interrupción del embarazo, particularmente en Venezuela, donde la legislación limita la interrupción del embarazo a situaciones en las que esté en peligro la vida de la madre y, dado que hay opciones de tratamiento válidas que permitan tratar a la madre y prolongar el embarazo hasta la madurez fetal, el caso del cáncer no entra dentro de esas situaciones. Hay que tener presente que la mayoría de los reportes y pautas sobre las cuales se basan las conductas médicas, son originadas en países en los que la interrupción voluntaria del embarazo es permitida y, por eso, se plantea esa opción.

Desde un punto de vista general, las pacientes con estadio IA, pueden ser sometidas a terapias preservadoras de fertilidad, incluyendo conización o traquelectomía

radical, cuando esté indicada (19, 33). El momento óptimo para este procedimiento es el segundo trimestre, antes de la viabilidad. Algunos autores han sugerido esperar hasta que se complete el embarazo para iniciar el tratamiento (19). Si el estadio es IA1, puede ser manejada con conización (17), la cual es mejor practicarla entre 12 y 20 semanas (3), máximo 20-24 semanas (12). El término cono en moneda, es usado en el embarazo para remarcar que la incisión no debe ser muy profunda como para causar daño de las membranas fetales (33). El cerclaje profiláctico puede ser una opción para prevenir el trabajo de parto prematuro y manejar el sangrado intraoperatorio (3, 33). Cuando la paciente es diagnosticada en estadio IA1, sin afectación del espacio linfvascular, no se requiere más tratamiento después de la conización (2).

Para pacientes con estadios IA2 y IB, la demora del tratamiento puede ser segura, pero, por el riesgo de diseminación linfática, la evaluación del estado de los ganglios debe ser practicada, quirúrgicamente, vía laparoscópica o por laparotomía lo cual puede hacerse con seguridad hasta aproximadamente las 20 semanas. Si no hay diseminación linfática, la espera por la viabilidad fetal para iniciar el tratamiento, es una opción; si hay diseminación linfática, se aconseja el tratamiento inmediato (13, 19). En estas pacientes, (IA2-IB con lesiones menores de 2 cm), la conización o la traquelectomía simple pueden ser realizadas (17) porque la extensión parametrial es menor a 1 % (3), pero, requiere la evaluación previa de los ganglios linfáticos mediante una linfadenectomía laparoscópica que demuestre ausencia de metástasis (3). Como se señaló anteriormente, se han descrito complicaciones significativas asociadas a la conización en el embarazo, aunque menos severas que las de la traquelectomía. Estas incluyen sangrado que requiere transfusión, reintegro para reintervención (6 %), aumento de la tasa de desgarros cervicales al momento del parto (18 %), y aumento de la tasa de pérdidas fetales en conizaciones del segundo trimestre (19 %). El uso de la escisión con asa larga acompañada de cerclaje, es una opción (17). La Guía del Segundo Consenso Internacional de la

Sociedad Europea de Oncólogos Ginecólogos (ESGO), recomendó este tratamiento en embarazos menores de 22-25 semanas (34). Si se demuestra la presencia de ganglios linfáticos positivos, se recomienda el tratamiento inmediato (3).

En el estadio es IB1 con ganglios linfáticos positivos, y en estadios IB2 con tumores mayores de 2 cm, la quimioterapia neoadyuvante (QNA) es una opción si se desea la continuación del embarazo (17). En mujeres con embarazo avanzado, mayor de 22-25 semanas, la linfadenectomía pélvica no es posible y aquellas con estadios IA1 y IB1 que lo decidan, pueden posponer el tratamiento definitivo sin compromiso de la sobrevivida (3). En pacientes con estadio I que deciden retrasar el tratamiento hasta la madurez fetal, la recomendación es practicar cesárea con histerectomía radical y disección ganglionar (3, 6), o quimio-radioterapia definitiva, con buena evolución obstétrica y oncológica (3). Es importante considerar que en pacientes embarazadas, la histerectomía radical suele presentar mayor riesgo de complicaciones. La histerectomía radical al momento de la cesárea está asociada con mayor pérdida sanguínea cuando se compara con mujeres no embarazadas. En estas pacientes, la frecuencia de uso de transfusiones es de 57 % comparada con 9 % fuera del embarazo (17).

Para pacientes con estadio II o mayor, esperar la viabilidad, generalmente, no es aceptable. El tratamiento estándar es quimioterapia-radioterapia con intención curativa. Este tratamiento es tóxico para el feto y sin trasposición de los ovarios, el tratamiento anula la función ovárica. La radioterapia causa un aborto espontáneo alrededor de 3 a 5 semanas después de iniciado el tratamiento (19). Según la NCCN, para aquellos casos en los que se elige la opción de la radioterapia, con o sin protocolos de quimioterapia, los esquemas terapéuticos pueden necesitar ser modificados (6).

Considerando la edad gestacional, se hacen las siguientes recomendaciones. Para gestantes con enfermedad en estadios tempranos (FIGO IA2, IB1, IIA), diagnosticado después de las 20 semanas de gestación, la conducta puede ser demorar el tratamiento hasta la madurez

fetal (2). Nueva literatura ha sugerido que la demora del tratamiento para el estadio IB1 de cáncer cervical con ganglios linfáticos negativos y embarazo mayor de 22-25 semanas, es una opción oncológicamente segura (17). Al obtener la madurez fetal, se debe realizar una cesárea, seguida de histerectomía con linfadenectomía bilateral y radioterapia adyuvante, cuando esté indicada (2). Pacientes con estadio IB2 después de las 20 semanas de gestación, la demora del tratamiento hasta por 8 semanas para permitir la madurez fetal, es aceptable (2). Para enfermedad en estadio IB1 con ganglios positivos o estadio IB2 con tumores mayores de 2 cm, la quimioterapia neoadyuvante es una opción para lograr la continuación del embarazo (17).

En pacientes seleccionadas, con tumores en etapa IA, IB, IIA, quienes desean preservar la fertilidad, la traquelectomía radical con linfadenectomía es una alternativa a la histerectomía radical convencional. La traquelectomía antenatal se asocia a una alta tasa de pérdida fetal (2), sin embargo, la NCCN reporta que la traquelectomía con preservación del embarazo ha sido realizada con éxito en unas pocas gestantes con estadios tempranos de CC (6).

En las semanas 1 a 20, para mujeres en estadio IB/IIA, el tratamiento estándar es la histerectomía radical. Para aquellas con estadio IIB-IVA, el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia, con la interrupción del embarazo o el aborto espontáneo (2). La QNA puede ser indicada en cáncer localmente avanzado y embarazo avanzado hasta la sobrevivida fetal óptima (35-36 semanas) (3). La QNA basada en cisplatino, en casos seleccionados, usada después del primer trimestre, puede ser una opción para permitir la madurez fetal. El cisplatino cruza la placenta pero se han publicado casos de exposición fetal a la droga sin efectos deletéreos (2). Pocos estudios han reportado el uso de QNA para tratar lesiones en estadio II o mayor, sin embargo, en general, la mortalidad es similar a la reportada para cáncer cervical fuera el embarazo (17).

Cuando la prolongación del embarazo no es una opción, por enfermedad avanzada, se impone la terminación del embarazo con la aplicación de los protocolos de tratamiento establecidos para las no gestantes (3). En

embarazos tempranos (menores de 12 semanas), se produce el aborto espontáneo después de la irradiación pélvica. En el segundo trimestre, la interrupción por histerotomía seguida de quimiorradiación definitiva es la mejor opción porque produce menos complicaciones obstétricas (3).

Alternativas terapéuticas preservadoras de fertilidad

En años recientes ha surgido la necesidad de aplicar terapias cada vez más conservadoras que reduzcan la morbilidad inducida por el tratamiento sin comprometer la seguridad oncológica y el potencial reproductivo de las pacientes con enfermedad en estadios tempranos. En pacientes con enfermedad más avanzada, la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía conservadora también ha sido considerada (35). Cuando se plantea la necesidad de prolongar el embarazo, lo cual podría afectar negativamente la sobrevivida de la madre, existen tratamientos individualizados que podrían ser decididos en conjunto con la paciente, su pareja y un equipo multidisciplinario (2). Entre las opciones están: la cirugía preservadora de fertilidad: conización (13), a pesar de que presenta un riesgo elevado sangrado (21), o la traquelectomía con o sin linfadenectomía y la aplicación de quimioterapia neoadyuvante (13, 21). Además, existe la opción de tratamiento expectante (21), con demora del tratamiento de hasta 6 a 12 semanas, lo cual es considerado seguro (13).

La traquelectomía simple es un procedimiento menos complicado, que consiste en la escisión del cérvix 1 cm por encima del borde del tumor (3). La traquelectomía abdominal o vaginal simple, puede ser realizada durante el embarazo, con evolución variable del mismo. La traquelectomía radical abdominal es técnicamente más complicada, está asociada con una pérdida sanguínea significativa y con prolongado tiempo quirúrgico (3,5 a 7,5 horas). La evolución obstétrica es pobre, con una tasa de pérdida del embarazo de 32 %, razón por la cual, la traquelectomía radical no se recomienda durante el embarazo (3, 13, 17). La técnica consiste en una linfadenectomía pélvica laparoscópica, seguida de la remoción del cuello junto al tejido parametrial, con preservación del útero y los ovarios (5).

En relación a la linfadenectomía, el mapeo linfático (ganglio centinela), en gestantes con cáncer cervical no ha sido bien estudiado (17). La detección con radiocoloides no está recomendada durante el embarazo (5). Sin embargo, se ha considerado que el riesgo de irradiación del feto es insignificante y que el procedimiento es factible durante el embarazo, aunque se requieren más estudios para evaluar la seguridad de la técnica (5, 17).

La quimioterapia neoadyuvante (QNA) es una consideración terapéutica potencial para pacientes con cáncer cervical quienes desean demorar el tratamiento hasta la madurez pulmonar fetal. Produce disminución del tamaño de la lesión y facilita el manejo quirúrgico (12, 21). En general, la quimioterapia es relativamente segura en el segundo trimestre aunque está asociada a un alto riesgo de trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y restricción del crecimiento fetal (3, 12). La QNA estabiliza el tumor hasta que se obtenga la madurez fetal y se pueda practicar la cesárea-histerectomía radical. Sin embargo, no hay un régimen de tratamiento estandarizado y las recomendaciones actuales se hacen considerando esquemas basados en platino con o sin paclitaxel (17). El platino ha mostrado ser una opción segura, especialmente por el hecho de que las concentraciones son demasiado bajas en el feto, sugiriendo que es filtrado por la placenta (21). A este respecto, es bueno señalar que si bien se han reportado buenos resultados con el uso de cisplatino como monoterapia, hay otros reportes que refieren mejor evolución cuando se establecen regímenes combinando paclitaxel con cisplatino. Debido al riesgo de daño renal asociado con ifosfamida, este agente no debe ser utilizado en el embarazo. Se han reportado series con respuesta oncológica parcial o completa usando quimioterapia combinada con paclitaxel más platino, sin efectos adversos fetales o neonatales. También se ha usado cisplatino con vincristina, con buena evolución (17).

Pocos estudios han reportado el uso de QNA para tratar lesiones en estadio II o mayor, sin embargo, en general, la mortalidad es similar a la reportada para cáncer cervical fuera el embarazo, y la quimioterapia para permitir la

continuación del embarazo es oncológicamente segura en esta población (17). El *National Cancer Institute at the National Institutes of Health*, reporta que se ha ofrecido QNA a pacientes con enfermedad localmente avanzada como una manera de iniciar el tratamiento mientras se mantiene el embarazo, e insiste en que la mayoría de los quimioterápicos pueden ser usados con seguridad a partir del segundo trimestre del embarazo. La restricción de crecimiento intrauterino es el efecto colateral más frecuente, reportado en un pequeño número de pacientes pero se desconoce la evolución a largo plazo de estas mujeres (19).

Otras opciones de preservación de fertilidad deben ser consideradas. La criopreservación de oocitos, es una técnica con buena frecuencia de éxito pero se limita a mujeres que no requieren tratamiento inmediato para el cáncer dado que requiere una demora de hasta 6 semanas. La criopreservación de uno o ambos ovarios es otra opción, principalmente para mujeres que no pueden esperar para aplicar el tratamiento; los ovarios pueden ser trasplantados una vez finalizado el tratamiento (16). En Venezuela, se publicó una experiencia en la cual se logró la funcionalidad de ovarios trasplantados en animales de experimentación luego de la ooforectomía y criopreservación (36). La trasposición de ovarios lejos de los campos de radioterapia, permite la recuperación de oocitos para fertilización in vitro después del tratamiento (16).

También se describen tratamientos preservadores de fertilidad para ser aplicados a mujeres jóvenes, no embarazadas, quienes quieren conservar su capacidad reproductiva. De hecho, muchas sobrevivientes de cáncer cervical tienen opción de ser madres. En mujeres con estadios tempranos, las técnicas mínimamente invasivas y preservadoras de fertilidad, han resultado en mejores resultados obstétricos sin compromiso de la seguridad oncológica (37). Se ha propuesto realizar la traquelectomía radical o la conización como dos opciones para preservar la fertilidad. La traquelectomía vaginal radical con linfadenectomía laparoscópica ha sido propuesta desde 1994, con excelente evolución oncológica. A la fecha, muchas mujeres han sido sometidas a esta técnica con una tasa de embarazo

posterior de 24 %, con 4,2 % de recurrencia y 2,9 % de mortalidad (38). La traquelectomía también puede abordarse vía abdominal, laparoscópica o robótica (38). Estos procedimientos se han asociado a elevadas frecuencias de abortos del segundo y tercer trimestre y nacimientos pretérminos. En estos casos de cáncer en estadios tempranos, la probabilidad de extensión parametrial es baja, lo cual permite aplicar técnicas aún más conservadoras como la conización en frío o con asa larga, con o sin linfadenectomía (38). Los resultados de un metanálisis reciente (2017), demuestran similar evolución oncológica entre la conización y la traquelectomía radical, especialmente en aquellas con estadios menores de IB1. Ambos, conización y traquelectomía radical con o sin linfadenectomía, son tratamientos alentadores para el cáncer cervical en estadios tempranos para preservar la fertilidad, especialmente en estadios IA y IB1, con baja frecuencia de recaída en ambos. Para pacientes con estadio IA, la conización es recomendable por la baja tasa de abortos y parto pretérmino, resultado del menor daño al tejido cervical y a los parametrios y excelente evolución oncológica. Para el estadio IB, particularmente IB1, las pacientes deben ser evaluadas detenidamente y la conización con o sin linfadenectomía parece ser una buena opción (38).

El consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino recomienda promover la realización de estudios de investigación en traquelectomía radical (vaginal o abdominal) más disección linfática pelviana convencional o por laparoscopia, para mujeres menores de 40 años con deseos de descendencia, enfermedad en estadio IA o IB1 menor de 2 cm, sin invasión linfática vascular, sin histología desfavorable, sin invasión del espacio linfovascular y/o del istmo uterino, con estudio de RM que demuestre ausencia de enfermedad extrauterina y/o invasión ístmica, dado por una lesión ubicada 1 cm o más por debajo del istmo uterino y con posibilidad de seguimiento y control. Procedimientos como la quimioconización, conización amplia del cuello uterino posterior a la inducción con quimioterapia, es una alternativa interesante, sin embargo, con un nivel de evidencia, en cuanto a la seguridad, que requiere su

evaluación en protocolos prospectivos multicéntricos y aleatorizado para considerarse una alternativa estándar (31).

Consideraciones en relación al parto

El parto debe planificarse después de que se completen las 32-35 semanas, cuando la madurez fetal y la viabilidad fetal son satisfactorias y, por lo menos 3 semanas después del último ciclo de quimioterapia para asegurar la resolución de la mielosupresión materna (2).

En caso de lesiones preinvasivas, el parto vaginal a término es la recomendación, con indicación para interrupción por vía alta solo por indicación obstétrica. De hecho, algunos autores han correlacionado la regresión espontánea de las lesiones durante el puerperio, con la descamación que ocurre durante el parto, asociado a la respuesta inmunológica (16).

En casos de carcinoma microinvasivo, con una conización que muestra márgenes libres de lesión, la vía de elección es el parto vaginal, aunque algunos autores hayan indicado que la cesárea es la mejor recomendación (16). En general, pacientes con estadio IA1 sin compromiso linfovascular después de la conización, pueden tener parto vaginal a término, porque no se ha encontrado enfermedad invasiva en el espécimen quirúrgico posparto (17).

En caso de cáncer invasivo, debe preferirse la cesárea (2, 3, 6, 16, 17). Es difícil justificar un parto vaginal en presencia de un cáncer invasivo, considerando las implicaciones de hemorragia (15). Hay evidencias de que el parto vaginal impacta la sobrevida. La recurrencia en casos de cesárea se ha encontrado en un caso de 7 que parieron por cesárea (14 %) y en 10 de 17 con parto vaginal (59 %) (12, 15), de manera que el parto vaginal ha sido considerado el más importante factor pronóstico para la recurrencia (OR 6,9; 95 % IC 1,45-32,8) (15), lo cual apoya la presunción de que las fuerzas que actúan sobre el cérvix durante el trabajo de parto, incrementan la posibilidad de diseminación de células tumorales (15). También se ha señalado riesgo de diseminación linfovascular, excesivo sangrado, obstrucción del canal

del parto, implantes de células metastásicas en desgarros del cérvix y en el sitio de la episiotomía (3, 16, 17). La cesárea, además, permite el tratamiento quirúrgico de la neoplasia, cuando este está indicado (16). Durante la cesárea, se debe preferir la incisión corporal del útero (3, 16); esta incisión minimiza la pérdida sanguínea y evita los grandes vasos tumorales (3). La incisión transversa en el segmento inferior debe ser evitada por el riesgo de desgarrar o incidir sobre el tejido tumoral (3).

Aunque las metástasis placentarias y fetales son excesivamente raras, el examen histológico de la placenta es muy importante (2, 39). El recién nacido debe ser evaluado por examen físico, hematología completa y conteo de glóbulos blancos, química sanguínea, al nacimiento, un mes y seis meses después del nacimiento (2), dado que metástasis materno-fetales se han presentado hasta varios meses después del nacimiento (39). Estudios de imagen del recién nacido estarán indicados cuando hayan anormalidades de laboratorio (2).

Pronóstico

Ya fueron discutidas las frecuencias de regresión, persistencia y progresión para las mujeres con lesiones intraepiteliales (16).

La sobrevida de mujeres con cáncer cervical en el embarazo es excelente, debido principalmente al hecho de que la enfermedad es generalmente temprana al momento del diagnóstico (15, 16). En general, el pronóstico para la embarazada, el curso de la enfermedad, las tasas de sobrevida y las complicaciones del tratamiento son las mismas que para la no embarazada con similar estadio de la enfermedad (12, 13, 15 - 17).

El pronóstico materno no se ve afectado en casos en que el diagnóstico se haya hecho después de las 16 semanas de embarazo y se haya pospuesto el tratamiento con el objetivo de esperar la madurez fetal (16). La tasa de recurrencias en estos casos es la misma a las observadas fuera del embarazo (16). En pacientes en quienes se ha utilizado quimioterapia para prolongar el embarazo, con un promedio de demora del parto de hasta 33,2 semanas, la sobrevida asociada con lesiones IB1 de

cáncer cervical es 94 % y con IB2 o mayor, es 70 % (17).

El pronóstico fetal está influenciado por el tipo de tratamiento y por el momento elegido para aplicarlo, dado que la morbilidad y mortalidad perinatal están relacionadas con la prematuridad (16). Aún en casos de diagnósticos hechos en el tercer trimestre, con la opción de tratamiento inmediato, el neonato tiene mayor morbilidad y mortalidad que otros prematuros de la misma edad gestacional, porque los nacidos de madres con cáncer cervical tienen menor peso al nacer, y más alto riesgo de morir durante el parto. Por supuesto, el pronóstico fetal también depende de la exposición intrauterina a drogas citotóxicas, demostrando la importancia de adecuados cuidados pre y perinatales (16).

CONCLUSIONES

La asociación entre cáncer cervical y embarazo es frecuente por el aumento en el número de sobrevivientes del cáncer y por la decisión de las mujeres de retrasar la maternidad. El embarazo no altera la biología del tumor, no empeora la evolución ni modifica el pronóstico. El estadio es el factor pronóstico más importante. El pronóstico para la embarazada, el curso de la enfermedad, las tasas de sobrevida y las complicaciones del tratamiento son las mismas que para la no embarazada con similar estadio de la enfermedad. La demora del tratamiento para permitir la viabilidad fetal no parece tener efecto en la sobrevida. Desde hace varios años han surgido diversas modalidades de tratamiento preservador a ser aplicadas durante el embarazo para permitir la sobrevida fetal, y también en mujeres jóvenes, no embarazadas, que desean preservar su capacidad reproductiva.

REFERENCIAS

1. Salani R, Billingsley C, Crafton S. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211 (1): 7-14.
2. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility

- and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 (Suppl 5): S266-273.
3. Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143 Suppl 2:137-142.
 4. Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N. Why Is the Topic of Cancer and Pregnancy So Important? Why and How to Read this Book. En: Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N, editors. *Cancer and pregnancy*. Berlin: Springer: p 1-2.
 5. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012; 379 (9815): 558-569.
 6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN [En línea]. Plymouth Meeting: Cervical cáncer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2018 [Actualizado 17 diciembre 2018; revisado diciembre 2018]. Disponible en : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
 7. National Cancer Institute. PDQ [En línea]. Bethesda: Cervical cancer treatment (PDQ ®)-Health professional version. General information about cervical cancer. [Actualizado septiembre 2, 2018; Revisado diciembre 2018]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#_388
 8. International Agency for Research in Cancer. World Health Organization [En línea]. Lyon: Cervix uteri. Globocan 2018. [Actualizado 2018; revisado noviembre 2018]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
 9. International Agency for Research in Cancer. World Health Organization [En línea]. Lyon: Cancer today. Globocan 2018. [Actualizado 2018; revisado noviembre 2018]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/explore>
 10. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2017.
 11. Sociedad Anticancerosa de Venezuela [En línea]. Caracas: Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe Pronósticos de la Mortalidad e Incidencia de Cáncer en Venezuela, año 2016. [2017; fecha de revisión septiembre 2018]. Disponible en <https://www.cancervenezuela.org/descargas/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2016.pdf>
 12. Govindappagari S, Schiavone MB, Wright JD. Cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 2011; 54 (4): 528-536.
 13. Ferraioli D, Buenerd A, Marchiolè P, Constantini S, Venturini PL, Mathevet P. Early invasive cervical cancer during pregnancy: different therapeutic options to preserve fertility. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22 (5): 842 – 849.
 14. Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18 (6): 851-860.
 15. Kehoe S. Cervical and endometrial cancer during pregnancy. En: Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N, editors. *Cancer and pregnancy*. Berlin: Springer: p 69-74.
 16. Gonçalves CV, Duarte G, Costa JS, Marcolin AC, Bianchi MS, Dias D, *et al*. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J*. 2009; 127 (6): 359-365.
 17. Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic malignancies in pregnancy: balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv*. 2017; 72 (3): 184-193.
 18. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Avances recientes en la historia natural del VPH y del cáncer anogenital. *Vaccine*. 2006; 24 (S3): S3/43–S3/53.
 19. National Cancer Institute. PDQ [En línea]. Bethesda: Cervical cancer treatment (PDQ ®)-Cervical cancer during pregnancy [Actualizado septiembre 2, 2018; Revisado diciembre 2018]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#_798
 20. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, Reinthaller A, Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histopathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16:74
 21. Hecking T, Abramian A, Domröse C, Engeln T, Thiesler T, Leutner C, *et al*. Individual management of cervical cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293 (5): 931-939.
 22. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado MI, Tancer MI. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol*. 1993; 81: 915-918.
 23. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, *et al*. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2012; 120 (1): 166-172.
 24. Ferenczy A. CIN in pregnancy. Managing pregnant patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Contemporary OB/GYN Archive* [En línea]. 2004 [Revisado noviembre 2018]; 49: 76-89. Disponible en: <https://www.contemporaryobgyn.net/obstetrics-gynecology-womens-health/managing-pregnant-patients-cervical-intraepithelial-neoplasia>
 25. Kindinger LM, Kyrgiou M, MacIntyre DA, Cacciatore

- S, Yulia A, Cook J, *et al.* Preterm Birth Prevention Post-Conization: A Model of Cervical Length Screening with Targeted Cerclage. *PLoS One*. 2016 Nov 3;11(11):e0163793
26. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, *et al.*; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27.
 27. Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, Mazzone E, Monica M, Franchi L, *et al.* Risk of preterm delivery associated with prior treatment of cervical precancerous lesion according to the depth of the cone. *Dis Markers*. 2013; 35 (6): 721-726.
 28. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:22-36.
 29. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler Dj, *et al.* Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 113.e1-6.
 30. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, Elkas JC. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 2004; 102 (4): 228-232.
 31. Medina F, Sánchez-Lander J, Calderaro F, Borges A, Rennola A, Bermúdez C, *et al.* Cáncer de cuello uterino. Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento 2010. *Rev Venez Oncol* 2011;23(2):102-129
 32. Bigelow CA, Horowitz NS, Goodman A, Growdon WB, Del Carmen M, Kaimal AJ. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216 (3): 276.e1-276.e6.
 33. Lin CH, Hsieh JC, Li YT, Kuo TC. Successful conservative treatment of microinvasive cervical cancer during pregnancy. *J Chin Med Assoc*. 2013; 76 (4): 232 - 234.
 34. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, *et al.*; ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecology cancer in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Mar;24(3):394-403
 35. Fokom Domgue J, Schmeler KM. Conservative management of cervical cancer: Current status and obstetrical implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019; 55: 79-92.
 36. Guevara, González Blanco M, Virgilio I. Tratamiento quirúrgico de la menopausia, un modelo experimental. *Rev Obst Ginecol Vzla*. 2010; 70 (3): 178-189.
 37. Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016; 3: 9.
 38. Zhang Q, Li W, Kanis MJ, Qi G, Li M, Yang X, *et al.* Oncologic and obstetrical outcomes with with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (28): 46580-46592.
 39. Corredor Sánchez E, Castillo M. Cáncer en mujeres embarazadas y su extensión a la unidad fetoplacentaria. *Rev Col Obstet Ginecol*. 2007; 58 (3): 232-236.

Recibido el 10 de noviembre de 2018
Aprobado el 20 de noviembre de 2018