

Manejo terapéutico del cáncer ginecológico durante la gestación.

Therapeutic management of gynecological cancer during pregnancy

¹Ana Redondo Villatoro , ²María Pineda Mateo , ³Julia Rodríguez Sánchez-Reyman , ⁴Manuel Pantoja Garrido

¹Médico, residente de Ginecología y obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

²Médico, residente de Ginecología y obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

³Médico, residente de Ginecología y obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena (España)

⁴Médico, facultativo de Ginecología y obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena (España)

RESUMEN

Antecedente: Aunque la asociación entre embarazo y cáncer es infrecuente, el retraso en la edad de gestación ha hecho que aumente la incidencia en las últimas décadas. El tratamiento del cáncer ginecológico durante la gestación plantea un importante conflicto tanto a nivel ético como clínico.

Objetivo: Material y métodos: Búsqueda bibliográfica de literatura a través de las bases de datos PubMed, MedLine, Embase, BioMed Central y SciELO.

Conclusiones: La gestación no ha demostrado tener un impacto negativo en el pronóstico del cáncer de cérvix. La cirugía más o menos radical en función de la sospecha de malignidad es el manejo estándar del cáncer de ovario en el embarazo, aunque resultan prometedores los resultados de las pautas neoadyuvantes con platino. El embarazo actúa como factor protector de cáncer de endometrio.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2022; 39; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras Clave: *cáncer ginecológico, embarazo, cáncer de ovario, cáncer de cérvix, cáncer de endometrio*

Aceptado 23 Febrero 2022

Correspondencia: Ana Redondo Villatoro

Teléfono: (+34)664517969

email: anaredonn@gmail.com

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

SUMMARY

Background: Although the association between pregnancy and cancer is rare, the delay in gestation age has increased the incident in recent decades. The treatment of gynecological cancer during pregnancy involves an important conflict both an ethical and clinical level.

Objective: To collect the current evidence regarding the diagnosis and management of gynecological cancer during pregnancy.

Material and methods: Bibliographic literature search through the Pubmed, MedLine, Embase, BioMed Central and SciELO databases.

Conclusions: Pregnancy has not been shown to have a negative impact on the prognosis of cervical cancer. More or less radical surgery based on suspected malignancy is the standard management of ovarian cancer in pregnancy, although the results of neoadjuvant platinum regimens are promising. Pregnancy acts as a protective factor against endometrial cancer.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2022; 39; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Key words: *gynecological cancer, pregnancy, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer*

INTRODUCCIÓN

La asociación entre embarazo y cáncer ginecológico es poco frecuente, estimándose la incidencia diagnóstica en 1 de cada 1000 embarazos (1, 2). Aunque la mayoría de las neoplasias de origen ginecológico no coinciden con la edad reproductiva, se está reportando un aumento de incidencia en las últimas décadas debido al retraso en la búsqueda de gestación, sobre todo en los países del primer mundo (3). Por tanto, se considera la edad materna el principal factor de riesgo para la aparición de procesos oncológicos durante el embarazo (3, 4). El tratamiento de un cáncer durante la gestación plantea un importante conflicto ético y clínico, entre el manejo óptimo de la enfermedad materna y el mantenimiento del bienestar fetal (5, 6). En la mayoría de los casos, existe una demora en el diagnóstico, con la repercusión en el pronóstico que esto conlleva, dado que los cambios fisiológicos propios del embarazo pueden dificultar el reconocimiento de la sintomatología asociada (6).

El objetivo del presente artículo de revisión es recopilar la evidencia actual en cuanto al manejo terapéutico del cáncer de cérvix, endometrio y ovario durante la gestación.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de literatura a través de las bases de datos PubMed, MedLine, Embase, BioMed Central y SciELO, para identificar artículos publicados en inglés o español que abordaran el tratamiento cáncer de cérvix, endometrio y ovario durante la gestación. Seleccionamos artículos publicados entre enero de 2015 y diciembre de 2020, con la finalidad de recoger la última evidencia sobre el tema; aunque la revisión incluye referencias más antiguas, dado que algunos artículos contienen reseñas de

publicaciones anteriores a esta fecha. Se han excluido los artículos con resultados oncológicos o sobre el embarazo, incompletos, deficientes o de escasa relevancia. Se ha recogido toda la información relacionada con la búsqueda bibliográfica en el siguiente diagrama de flujo (Figura 1).

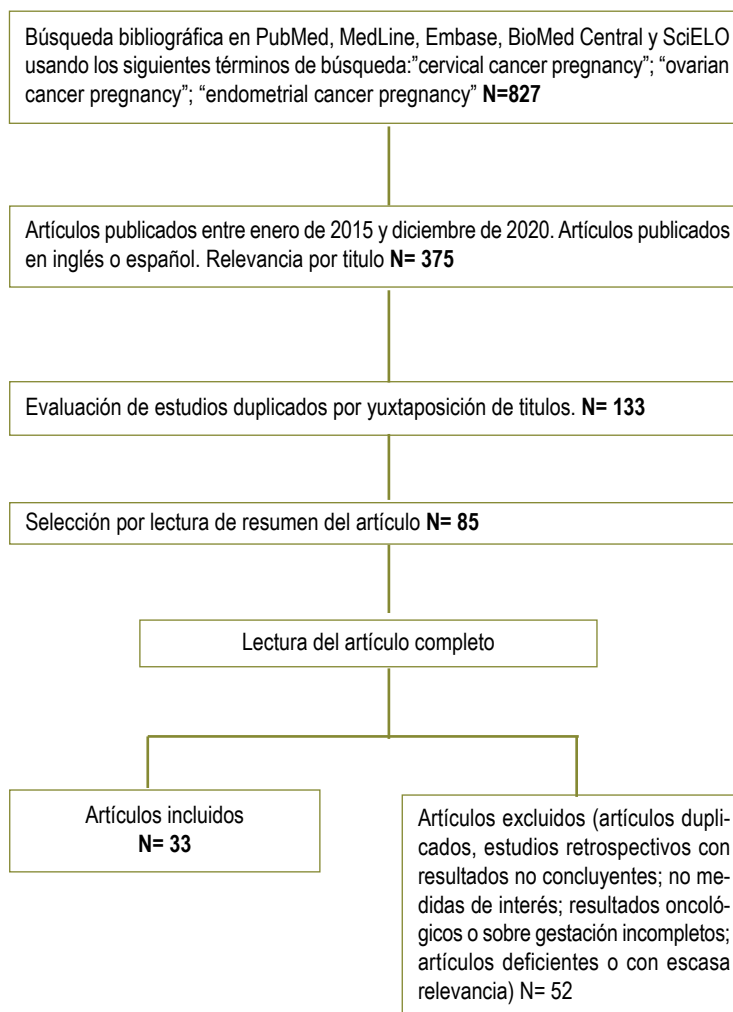
CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cérvix es la neoplasia ginecológica maligna más frecuente en el embarazo (7). La incidencia del cáncer de cérvix se estima en 1,4 por cada 100.000 embarazos, aunque la de carcinoma in situ es mayor, alcanzando 4,6 por cada 100.000, en las últimas series publicadas (7). Esta variación en la incidencia durante el embarazo es probable que se deba a las diferencias en el desarrollo y cumplimiento de los programas de detección precoz en las distintas poblaciones (8). El cribado poblacional tiene como objetivo identificar a mujeres con lesiones cervicales precursoras que presentan riesgo de transformación a cáncer de cuello uterino cuyo tratamiento evita la progresión, y a mujeres con cáncer de cérvix en estadio inicial que puede tratarse con menor radicalidad y mayor efectividad. La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) recomienda iniciar el cribado a los 25 años con citología cada tres años hasta los 35 años, donde se continuará el cribado realizando una prueba de Virus del Papiloma Humano (VPH) validada cada cinco años, hasta los 65-70 en función de los antecedentes de cribado previos (9).

Durante la gestación, la dificultad diagnóstica viene dada porque más de la mitad de las neoplasias cervicales cursan de forma asintomática. La metrorragia intermitente, suele ser el principal síntoma y en la mayoría de los casos, suele relacionarse con patologías obstétricas (10). El tipo histológico más frecuente, al igual que en las mujeres no gestan-

FIGURA 1

Diagrama de flujo con los criterios de selección de artículos incluidos en la presente revisión bibliográfica



tes, es el carcinoma escamoso (7, 8). Dado que no se considera un tumor hormono-dependiente, este tipo histológico no se va a ver influenciado por el aumento de los niveles de estrógenos, además, los datos sugieren que su diagnóstico durante el embarazo no afecta negativamente las tasas de supervivencia (11, 13).

El cáncer de cérvix invasor durante la gestación es diagnosticado generalmente en estadios tempranos, siendo tres veces más frecuente el diagnóstico de cáncer de cérvix en estadio I en pacientes gestantes, que en no gestantes (8, 11, 12). Si bien la colposcopia sigue siendo la prueba diagnóstica de elección, su realización puede verse dificultada por cambios cervicales tales como el aumento del edema y de la vascularización que se producen durante la gestación

(14), por ello se recomienda la realización de esta prueba por colposcopistas expertos. Por su parte, la realización de biopsia guiada por colposcopia no solo no estaría contraindicada, sino que existen distintos estudios que avalan su seguridad, no incrementando el riesgo de sangrado en gestantes (13, 14). Además, la realización de colposcopia sin toma de biopsia dirigida puede llevar a subestimar la severidad de las lesiones. Por otro lado, el legrado endocervical estaría contraindicado.

En cuanto a las pruebas de imagen utilizadas para el diagnóstico de extensión hay que tener en cuenta el riesgo de teratogenicidad y muerte fetal que se asocia a la radiación ionizante. El umbral de riesgo significativo de daño fetal se establece en 100mGy. Si bien, no se recomienda tomografía

axial computarizada (TC), salvo en casos excepcionales en los que se considere estrictamente necesario. En estos casos, la exposición fetal dependerá del uso adecuado de sistemas de protección abdominal, la localización del tumor y la configuración del TC. En cualquier caso, es de elección la resonancia magnética (RM), teniendo en cuenta que el uso de contraste con gadolinio se permite a partir del segundo trimestre de la gestación, aunque es considerado categoría C, ya que se relaciona con fibrosis sistémica y nefrogénica en el feto (5).

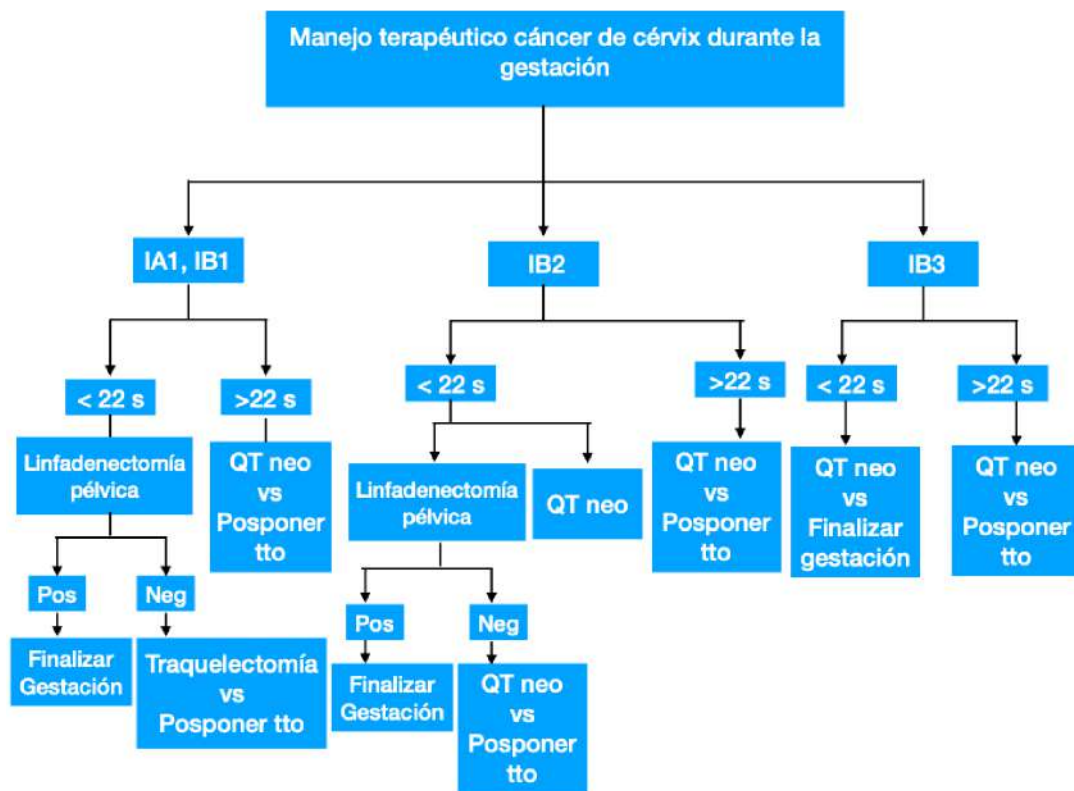
El tratamiento del cáncer invasor de cérvix durante la gestación es complejo. Las opciones terapéuticas incluyen manejos conservadores y quirúrgicos en función del tamaño tumoral, la afectación de los ganglios linfáticos y la edad gestacional (15).

En 2019, Amant et al., publican unas directrices sobre el manejo del cáncer de cérvix durante la gestación basándose en una reunión de consenso internacional (Figura 2). En

ellas, y considerando la viabilidad fetal si se han cumplido más de 22 semanas de gestación, proponen la realización de conización en pacientes en estadio IA1. Asimismo, para los estadios IA2 y IB1-2 con fetos no viables en el momento del diagnóstico, basan la decisión en la estadificación por linfadenectomía de los ganglios linfáticos pélvicos, proponiendo finalizar gestación si fueran positivos. En caso de viabilidad fetal, en los que la estadificación de la linfadenectomía pélvica ha resultado negativa, y se encuentran en estadios IA2 o IB1 se puede plantear la realización de traquelectomía como alternativa a posponer el tratamiento al posparto. En el estadio IB2 antes de la semana 22 de gestación, consideran dos opciones. La primera de ellas es la realización de una linfadenectomía pélvica seguida de quimioterapia o de seguimiento; la segunda de ellas sería optar por quimioterapia neoadyuvante y posterior estadificación quirúrgica de la enfermedad después de la reducción del tamaño del tumor. En el caso de ganglios linfáticos pélvicos positivos, en estadio IB2 se recomendaría la interrup-

FIGURA 2

Esquema del manejo terapéutico del cáncer de cérvix durante la gestación basado en las directrices propuestas por Amant et al.[16] en 2019 basándose en una reunión de consenso internacional



ción del embarazo. En estadios IB3 y superiores que se encuentren antes de la semana 22 de gestación, se puede tratar de entrada con quimioterapia y radioterapia con feto intraútero, asumiendo que la muerte fetal va a tener lugar a los pocos días de comenzar el tratamiento u optar por la interrupción de la gestación previamente a la aplicación del tratamiento. Finalmente, si la paciente presenta un estadios IB3 o superiores y la edad gestacional es mayor de 22 semanas se puede optar por comenzar con quimioterapia y radioterapia con feto intraútero al igual que en el supuesto anterior, optar por interrumpir el embarazo previamente al tratamiento o como última opción posponer el tratamiento a después del parto (16).

Múltiples autores han informado sobre el uso de laparoscopia para realizar la linfadenectomía como parte de la estadiación quirúrgica, sin resultados fetales adversos. Alouni et al., reportan los resultados de ocho mujeres sometidas a linfadenectomía pélvica laparoscópica entre 1994 y 2006. El estadio FIGO para cáncer de cuello uterino fue IB1 para cinco pacientes, IB2 para dos mujeres y IIIA para una. Todos los procedimientos laparoscópicos fueron exitosos. No hubo mortalidad ni morbilidad materna o fetal. La mediana de seguimiento fue de 64 meses (rango 45-83), estando cinco pacientes libres de enfermedad (17).

Por su parte, Vercellino et al., estandarizan la linfadenectomía pélvica laparoscópica en 32 gestantes con cáncer de cérvix desde 1999 a 2014, siendo esta la serie sobre este procedimiento más numerosa publicada hasta el momento. Los estadios de la FIGO fueron IA en diez pacientes, IB1 en diecisiete, IB2 en cuatro y IIA en una paciente. La media de la edad gestacional en la que se realizó el procedimiento fue 17,5 semanas, y en ninguno de los casos hubo complicaciones intraoperatorias ni conversión a laparotomía. Se extrajo una mediana de 14 ganglios linfáticos pélvicos (rango 8-57) en cada paciente. La mediana de seguimiento fue de 42,5 meses (rango 17-164), y a pesar de ser necesaria en 14 pacientes terapia sistémica neoadyuvante basada en platino, al final del seguimiento todas las pacientes estaban vivas y libres de enfermedad (18).

En 2020, Li M et al., publican los resultados de un estudio multicéntrico que pretende evaluar los resultados maternos de pacientes con cáncer de cérvix durante la gestación, en función de su manejo. Identifican 105 gestantes diagnósticas de cáncer de cérvix entre 2009 y 2017 con una media de edad de 35 años, y una mediana de edad gestacional en el momento del diagnóstico de 20 semanas. El estadio clínico del 93,3 % de las pacientes fue IB1. El total de las pacientes se dividió en dos grupos, en función de si optaron por la interrupción del embarazo (n=67), o por la continuación de este (n=38). No hubo diferencias significativas entre

ambos grupos respecto a la supervivencia materna (p=0,964) (8).

Finalmente, en cuanto a la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante a base de platino durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en cáncer de cérvix, Song Y et al., realizaron un metaanálisis que incluyó 39 estudios (con un total de 88 pacientes), a las que se le administró cisplatino durante el embarazo para valorar los resultados perinatales. El 87,5 % fueron diagnosticadas en estadios tempranos (I y IIA), mientras que el 12,5 % en estadios avanzados (IIB, III y IV). En cuanto a los resultados, el 80,7 % de los recién nacidos estaban completamente sanos al nacer, y tras un seguimiento de 17 meses. No obstante, se notificó un diagnóstico de rhabdomioma embrionario retroperitoneal a los 5 años, y otro de leucemia mieloide aguda a los 22 meses (19).

CÁNCER DE OVARIO

La incidencia de cáncer de ovario durante el embarazo se estima entre 1:15000 y 1:32000 embarazos, lo que supone el 49-75 % de las neoplasias malignas durante la gestación (20). La mayoría de los tumores se diagnostican en estadio I, con una edad media de 25,8 años para los tumores de células germinales y de 31,6 años en cánceres de estirpe epitelial (20, 21). Dado que la mayoría de los tumores de ovario cursan de forma asintomática durante el embarazo, se suelen diagnosticar cómo hallazgo casual en la ecografía del primer trimestre de gestación (21). A pesar de no existir parámetros de categorización ecográfica de malignidad específicos para gestantes, es recomendable la utilización de Doppler color (21, 22). La RM puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial entre miomas degenerativos, edema de ovario, tumores endometrioides y tumores malignos. El uso de contraste con gadolinio no se recomienda en los dos primeros trimestres y se relaciona con efectos adversos para el feto tales como fibrosis sistémica y nefrogénica, como indicamos anteriormente. La TC no debe utilizarse de forma sistemática en embarazadas, aunque la realización aislada de una TAC abdomino-pélvica en el contexto de un estudio de masa anexial, aporta una dosis de irradiación insuficiente para alcanzar efectos adversos sobre el feto (23). Por último, la utilidad de los marcadores tumorales durante la gestación es limitada, ya que de forma fisiológica el CA 125, la alfafetoproteína y la β hCG están elevados durante el embarazo. Por otro lado, la inhibida B, la hormona antimülleriana, el HE4, CA 19.9 y la lactato deshidrogenasa no se elevan durante el embarazo, y sí, pueden ser un recurso diagnóstico (24, 25).

En 2020, Reyna-Villasmil, establece que el manejo terapéu-

tico ante tumores de ovario diagnosticados en el primer trimestre de la gestación va a depender en primer lugar de la sintomatología acompañante. Si estamos ante una paciente sintomática está recomendado el tratamiento quirúrgico. En el caso de que se acompañe de un cuadro de abdomen agudo, la cirugía se realizará de forma urgente. Si por el contrario no hay sospecha de rotura o torsión, la cirugía de estadificación se realizará de forma programada, normalmente en el segundo trimestre de la gestación, considerándose óptima alrededor de las 20 semanas, por el riesgo de insuficiencia lútea y aborto espontáneo si se realiza antes de las 13 semanas. En general, el tratamiento quirúrgico de los tumores malignos de ovario en embarazadas no difiere de las no gestantes. La cirugía inicial debe incluir ooforectomía unilateral o bilateral, omentectomía, linfadenectomía pélvica, aortocava y biopsias pélvico-peritoneales. Siendo necesaria la re-estadificación durante la cesárea o después del parto. Asimismo, considera que la decisión de tratamiento quirúrgico de una masa anexial diagnosticada en el

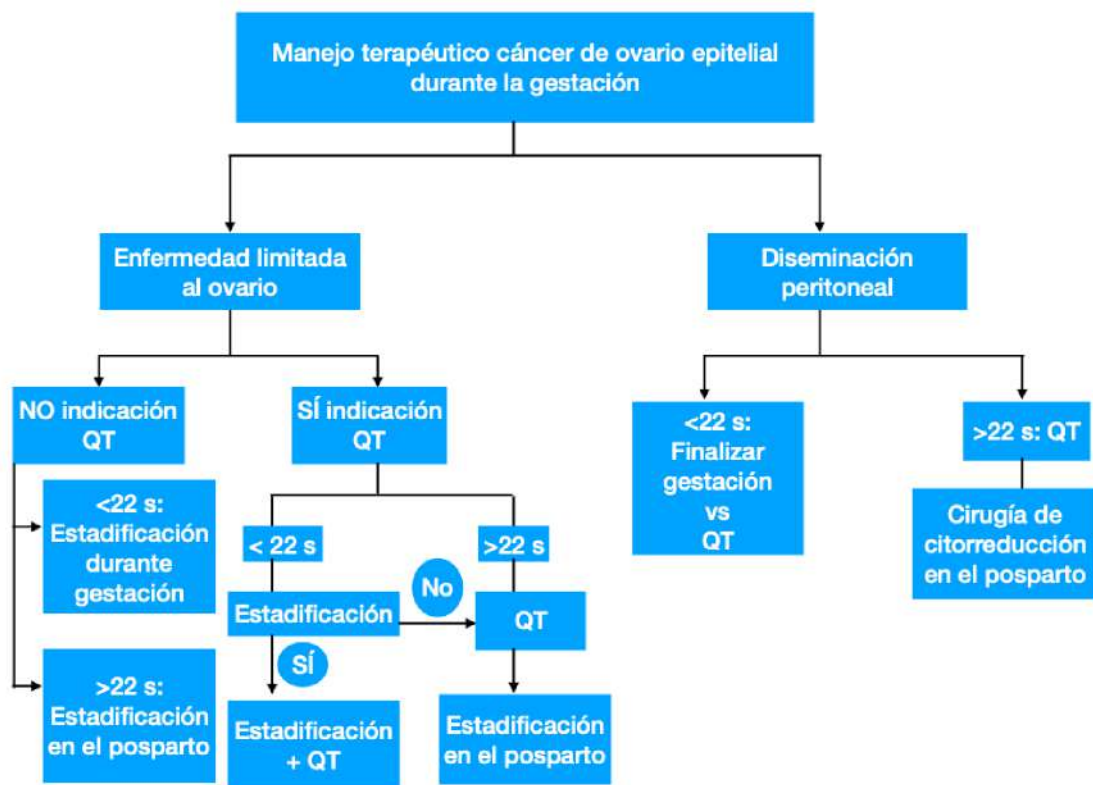
tercer trimestre de la gestación y sin evidencia ecográfica de malignidad, debe posponerse hasta 6 semanas después del parto (26).

En 2019, Amant et al., actualizan el manejo diagnóstico-terapéutico del cáncer de ovario en gestantes (Figura 3) (16). Establece como las pacientes con sospecha de enfermedad maligna en estadio temprano tienen indicación de evaluación quirúrgica inicial para poder establecer un manejo óptimo, en función de los resultados de la anatomía patológica. Recomiendan realizar los procedimientos de estadificación en gestantes con sospecha de cáncer de ovario alrededor de la semana 22 de gestación. Estos procedimientos pueden incluir anexectomía, omentectomía infracólica, biopsias pélvico-peritoneales y linfadenectomía, siendo necesario en la mayoría de los casos volver a estatificar al finalizar la gestación, por la dificultad que supone la manipulación uterina (16).

En el caso de los tumores de bajo potencial de malignidad

FIGURA 3

Esquema del manejo terapéutico del cáncer de ovario durante la gestación basado en las directrices propuestas por Amant et al.[16] en 2019 basándose en una reunión de consenso internacional



o borderline diagnosticados a partir del segundo trimestre de la gestación, dado el bajo riesgo de progresión a cáncer invasivo, la cirugía podría demorarse hasta el posparto. Cuando existe cáncer epitelial con enfermedad limitada a ovario, sin indicación de quimioterapia neoadyuvante y diagnosticados antes de las 22 semanas de gestación, habría que realizar estadificación quirúrgica inicial (anexectomía, omentectomía infracólica, biopsias pélvico-peritoneales y linfadenectomía), a las 22 semanas y de confirmarse el estadio, se repetiría estadificación quirúrgica posparto para realización de tratamiento quirúrgico completo. En el supuesto de enfermedad limitada al ovario sin indicación de quimioterapia neoadyuvante y diagnosticada pasadas las 22 semanas de gestación, no sería necesaria nueva estadificación quirúrgica hasta el posparto (16).

En cuanto a los resultados, Know et al., publican los resultados clínicos de una serie de 27 casos de gestantes con cáncer de ovario, diagnosticadas entre 1996 y 2006. La edad media al diagnóstico fue 29,1 (con un rango de edad comprendido entre 23 y 40 años). Entre estos casos, al 55,5 % de las pacientes se les diagnosticó de tumores borderline, al 25,9 % de tumores epiteliales y al 18,6 % de tumores de células germinales. De los 27 casos, fue posible la preservación del embarazo en 26. La edad gestacional media fue 12,5 semanas (rango 5-41 semanas). La cirugía se realizó en el primer trimestre en el 11,1 % de los casos, en el segundo en el 70,1 %, y después del parto en el 18,5 %. En cuanto al tipo de cirugía realizada, en las pacientes con cáncer epitelial de ovario se realizó quistectomía en 1 caso y anexectomía en 5, mientras que 1 paciente requirió cirugía citorrreductora (incluida histerectomía), por un carcinoma de células claras en estadio IIIC (27).

En relación con los regímenes de quimioterapia basada en platino en gestantes con carcinoma de ovario indiferenciado, Tabata et al., reportan 12 casos con pauta de cisplatino único o en combinación, en pacientes a las que previamente se les realizó tratamiento quirúrgico mediante anexectomía. En todas ellas, tras la realización en el posparto de histerectomía, omentectomía y linfadenectomía pélvica y aortocava, no se encontró enfermedad residual. Tras un seguimiento de un año, las pacientes estaban libres de enfermedad y los recién nacidos evolucionaban con normalidad (28).

CÁNCER DE ENDOMETRIO

La incidencia de cáncer de endometrio en mujeres menores de 40 años es muy baja, siendo este tipo de neoplasia sumamente infrecuente en el embarazo. Esto se debe a que los principales factores de riesgo para cáncer de endometrio

como son la obesidad y la anovulación crónica se asocian a infertilidad. Además, los niveles de progesterona en el embarazo aumentan hasta diez veces los valores de la fase lútea normal, por lo que la progesterona actúa inhibiendo los efectos mitogénicos de los estrógenos sobre el endometrio. Se ha planteado la hipótesis de que el cáncer de endometrio durante el embarazo podría deberse a un endometrio inmaduro resistente a la progesterona. La mayoría de mujeres a las que se les diagnostica tienen obesidad, siendo el estadio I de la enfermedad el más frecuente. Por el contrario, las pacientes con un índice de masa corporal (IMC) menor de 25 kg/m² tienen más probabilidades de tener tumores más agresivos (células claras o papilares serosos) y/o en estadios más avanzados (29).

Pocobelli et al., evalúan el historial de embarazos en relación con el riesgo de cáncer de endometrio en una población de mujeres de 45 a 74 años de edad (1712 casos y 2134 controles) durante 1985-2005. La nuliparidad fue más común en los casos (18 %), que en los controles (12 %). El haber tenido un embarazo se asoció con una reducción del 35 % del riesgo de cáncer de endometrio (OR=0,65; IC del 95 %: 0,31-0,78) (30).

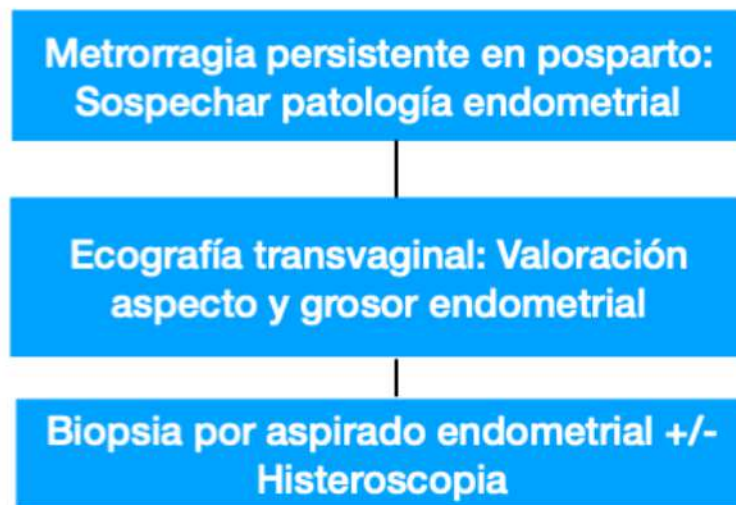
En la literatura, apenas han sido reportados 30 casos de cáncer endometrial asociado a embarazo, siendo en su mayor parte diagnosticados en el estudio del material de abortos del primer trimestre (31). Por su parte, Vaccacello et al., reportan cuatro casos diagnosticados en el cuarto mes posparto, por lo que hacen especial referencia a la importancia de realizar una biopsia endometrial en metrorragias posparto anormales (32). Por tanto, es recomendable descartar patología endometrial en casos de metrorragia posparto persistente (Figura 4). A pesar de que no hay datos suficientes para dilucidar si el diagnóstico en la gestación afecta al pronóstico del cáncer de endometrio, los casos que se reportan en la literatura son de tumores focales, bien diferenciados y mínimamente invasivos (33).

CONCLUSIONES

El pronóstico del cáncer de cérvix en gestantes no muestra un impacto negativo del embarazo en el resultado de las pacientes. Por tanto, se debe considerar inicialmente un manejo conservador del embarazo. En gestaciones de más de 22 semanas, independientemente del estadio se puede optar por quimioterapia neoadyuvante o por demorar el tratamiento hasta finalizada la gestación. En cuanto al cáncer de ovario asociado al embarazo, las opciones de tratamiento incluyen cirugía más o menos radical en función de la sospecha de malignidad. En casos de enfermedad limitada al ovario se puede posponer la cirugía de estadificación al pos-

FIGURA 4

Esquema manejo sospecha patología endometrial en posparto



parto y optar por quimioterapia neoadyuvante siendo prometedoras en los estudios realizados hasta el momento las pautas con platino en monoterapia o en combinación. Dado lo infrecuente del diagnóstico de cáncer de endometrio en la gestación no hay datos suficientes acerca del pronóstico del mismo. Si bien se ha demostrado que la gestación actúa como factor protector del cáncer de endometrio. Resulta fundamental descartar patología endometrial en pacientes con metrorragia posparto persistente.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Parazzini F, Franchi M, Tavani A, Negri E, Peccatori FA. Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(3):613-619. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000904>.
2. Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study. *Cancer*. 2015;121(12):2072-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.29325>.
3. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verhecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(5):741-53. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.02.006>.
4. Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:137-142. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12621>.
5. Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks with Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(3):184-193. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000407>.
6. Folsom SM, Woodruff TK. Good news on the active management of pregnant cancer patients. *F1000Res*. 2020 Jun 1;9:F1000 Faculty Rev-487. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22472.1>.
7. Beharee N, Shi Z, Wu D, Wang J. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Med*. 2019;8(12):5425-5430. <https://doi.org/10.1002/cam4.2435>.
8. Li M, Zhao Y, Qie M, Zhang Y, Li L, Lin B, et al. Management of Cervical Cancer in Pregnant Women: A Multi-Center Retrospective Study in China. 2020 7;7:538815. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.538815>.
9. AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer del cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado.
10. de Haan J, Vandecaveye V, Han SN, Van de Vijver KK, Amant F. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;33:19-32. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.10.005>.
11. Gungorduk K, Sahbaz A, Ozdemir A, Gokcu M, Sancı M, Köse MF. Management of cervical cancer during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(3):366-71. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1065235>.
12. Halaska MJ, Uzan C, Han SN, Fruscio R, Dahl Steffensen K, Van Calster B et al. Characteristics of patients with cervical cancer during pregnancy: a multicenter matched cohort study. An initiative from the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2019. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000103>.
13. Suchonska B, Gajewska M, Madej A, Wielgoś M. Cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Indian J Cancer*. 2020 Jan-Mar;57(1):31-35. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_403_18.
14. Wetta LA, Matthews KS, Kemper ML, Whitworth JM, Fain ET, Huh WK et al. The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *J Low Genit Tract Dis*. 2009;13(3):182-5. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31818e0c42>.
15. Ma J, Yu L, Xu F, Yi H, Wei W, Wu P, et al. Treatment and clinical outcomes of cervical cancer during pregnancy. *Ann Transl Med*. 2019;7(11):241. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.76>.
16. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fuma-

- galli M et al.** Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol.* 2019;1;30(10):1601-1612. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz228>.
17. **Alouini S, Rida K, Mathevet P.** Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2008 Mar;108(3):472-7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.12.006>.
 18. **Vercellino GF, Koehler C, Erdemoglu E, Mangler M, Lanowska M, Malak AH, et al.** Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, description of the technique, and outcome. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Feb;24(2):364-71. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000064>.
 19. **Song Y, Liu Y, Lin M, Sheng B, Zhu X.** Efficacy of neoadjuvant platinum-based chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy in women with cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Dec 19;13:79-102. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S186966>.
 20. **Franciszek Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzelak B.** Ovarian Cancer and Pregnancy-A Current Problem in Perinatal Medicine: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel).* 2020.16;12(12):3795. <https://doi.org/10.3390/cancers12123795>.
 21. **Fruscio R, de Haan J, Van Calsteren K, Verheecke M, Mhallem M, Amant F.** Ovarian cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017.41:108-117. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.013>.
 22. **Testa AC, Mascilini F, Quagliozzi L, Moro F, Bolomini G, Mirandola MT et al.** Management of ovarian masses in pregnancy: patient selection for interventional treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2020. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001996>.
 23. **Moro F, Mascilini F, Pasciuto T, Leombroni M, Li Destri M, De Blasis I et al.** Ultrasound features and clinical outcome of patients with malignant ovarian masses diagnosed during pregnancy: experience of a gynecological oncology ultrasound center. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(7):1182-1194. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000373>.
 24. **Sagi-Dain L, Lavie O, Auslander R, Sagi S.** CEA in evaluation of adnexal mass: retrospective cohort analysis and review of the literature. *Int J Biol Markers.* 2015;30(4): e394-400. <https://doi.org/10.5301/jbm.5000158>.
 25. **Sagi-Dain L, Lavie O, Auslander R, Sagi S.** CA 19-9 in evaluation of adnexal mass: retrospective cohort analysis and review of the literature. *Int J Biol Markers.* 2015. 22;30(3):e333-40. <https://doi.org/10.5301/jbm.5000139>.
 26. **Reyna-Villasmil.** Manejo del cáncer de ovario durante el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2020; 80(4):332-342.
 27. **Kwon YS, Mok JE, Lim KT, Lee IH, Kim TJ, Lee KH, Shim JU.** Ovarian cancer during pregnancy: clinical and pregnancy outcome. *J Korean Med Sci.* 2010;25(2):230-4. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.2.230>.
 28. **Tabata T, Nishiura K, Tanida K, Kondo E, Okugawa T, Sagawa N.** Carboplatin chemotherapy in a pregnant patient with undifferentiated ovarian carcinoma: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(1):181-4. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00974.x>.
 29. **Iavazzo C, Minis EE, Gkegkes ID.** Current management of gynecologic cancer in pregnancy. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2018;19(2):104-110. <https://doi.org/10.4274/jtgga.2018.0044>.
 30. **Pocobelli G, Doherty JA, Voigt LF, Beresford SA, Hill DA, Chen C, Rossing MA, Holmes RS, Noor ZS, Weiss NS.** Pregnancy history and risk of endometrial cancer. *Epidemiology.* 2011;22(5):638-45. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182263018>.
 31. **Santos Bolívar, Joel, Reyna-Villasmil, Eduardo, & Torres-Cepeda, Duly.** Neoplasias ginecológicas malignas y embarazo. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela* 2012; 72(2), 123-132.
 32. **Vaccarello L, Apte S, Copeland L, Boutselis J, Rubin S.** Endometrial carcinoma associated with pregnancy: A report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1999;74:118-122.
 33. **Shiomi M, Matsuzaki S, Kobayashi E, Hara T, Nakagawa S, Ta-kiuchi T, Mimura K, Ueda Y, Tomimatsu T, Kimura T.** Endometrial carcinoma in a gravid uterus: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):425. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2489-y>.