

Ginecología Oncológica

**IX** curso intensivo de formación continuada

# Ginecología Oncológica

Autores:

Prof. Ll. Cabero Roura  
Prof. X. Iglesias Guiu  
Prof. Ll. Balagueró Lladó  
Prof. J. Xercavins Montosa

IX curso intensivo de formación continuada

KII-303, Nov. 01

**MENARINI**  
AREA CIENTIFICA



**MENARINI**  
**AREA CIENTIFICA**



IX CURSO INTENSIVO DE FORMACIÓN CONTINUADA

# GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

---

*Coordinador General*

Prof. Ll. Cabero Roura

*Directores*

Prof. X. Iglesias Guiur

Prof. Ll. Balagueró Lladó

Prof. J. Xercavins Montosa



Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito de los autores.

© 2002 Laboratorios Menarini, S.A.

© 2002 Ediciones Ergon, S.A.  
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 84-8473-056-5  
Depósito Legal: M-49342-2001

# Autores

---

## **J.R. AYUSO**

*Centre de Diagnòstic per la Imatge Clínic.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

## **LL. BALAGUERÓ**

*Servicio de Ginecología. Universitat de Barcelona.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

## **E. BENITO**

*Unitat de Mama. Universitat de Barcelona.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

## **A. BIETE**

*Servicio de Oncología Radioterápica.  
Universitat de Barcelona.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

## **M. CARARACH**

*Servicio de Ginecología.  
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.*

## **T. CASTEL**

*Servicio de Dermatología.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

## **C. CENTENO**

*Unidad de Diagnóstico Precoz del Cáncer Genital.  
Hospital de la Vall d'Hebrón. Barcelona.*

## **E. CONDOM**

*Servei Anatomia Patològica.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

## **A. ESCOBEDO**

*Unitat Funcional de Mama. Institut Català d'Oncologia.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

## **B. FARRÚS**

*Servicio de Oncología Radioterápica  
Hospital Clínic. Barcelona.*

## **P. FERNÁNDEZ**

*Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

## **A. GARCÍA JIMÉNEZ**

*Unidad de Anatomía Patológica.  
Hospital de la Vall d'Hebrón. Barcelona.*

## **X. GARCÍA DEL MURO**

*Servicio de Oncología Médica.  
Institut Català d'Oncologia.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

## **A. GIL**

*Unidad de Ginecología Oncológica.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.*

## **LL. GINÉ**

*Servicio de Ginecología.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

## **I. ENRÍQUEZ**

*Servicio de Oncología Radioterápica.  
Hospital Clínic i Universitari, Barcelona.*

## **P. JOU**

*Institut de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

## **J.L. LEJÁRCEGUI**

*Institut de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia.  
Universitat de Barcelona.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

## **G. MANCEBO**

*Unidad de Ginecología Oncológica.  
Hospital de la Vall d'Hebrón. Barcelona.*

## **S. MARÍN**

*Servei d'Oncologia Radioteràpica.  
Institut Català d'Oncologia.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

## **L. MARTÍ**

*Servicio de Ginecología.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

## **J.M. MARTÍNEZ**

*Servicio de Ginecología.  
Hospital de la Vall d'Hebrón. Barcelona.*

**S. MARTÍNEZ ROMAN**

*Institut de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia.  
Universitat de Barcelona.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

**X. MATIAS GUIU**

*Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

**B. MELLADO**

*Servicio de Oncología Médica.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

**R. MOLINA**

*Servicio de Bioquímica Clínica.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

**A. MORENO**

*Servicio de Anatomía Patológica.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

**J. ORDI**

*Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

**J. PAHISA**

*Institut de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia.  
Universitat de Barcelona.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

**A. PÉREZ**

*Unidad de Ginecología Oncológica.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

**J. PONCE**

*Servicio de Ginecología.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

**J. PRAT**

*Servicio de Anatomía Patológica.  
Universitat Autònoma de Barcelona.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

**M. PRATS**

*Director del Máster Universitario de Patología  
Mamaria-Senología de la Universidad de Barcelona.*

**B. PUERTO**

*Institut de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

**L.M. PUIG-TINTORÉ**

*Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y  
Neonatología. Universidad de Barcelona.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

**J. REVENTÓS**

*Unidad Investigación Biomédica.  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

**A. ROVIROSA**

*Servicio de Oncología Radioterápica.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

**D. SABADELL**

*Unidad de Mama.  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

**A. SÁNCHEZ**

*Instituto de Diagnóstico por la Imagen.  
Institut Català d'Oncologia.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

**S. DE SAN JOSÉ**

*Servei d'Epidemiologia i Registre del Cancer (SERC).  
Institut Català d'Oncologia.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

**M. SOLÉ**

*Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital Clínic (Barcelona).*

**A. TORNÉ**

*Institut de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

**A. TUCA**

*Institut Català d'Oncologia.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

**M. VALLS**

*Unidad de Ginecología Oncológica.  
Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

**M. VELASCO**

*Centro de Diagnóstico por la Imagen.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

**J. XERCAVINS**

*Servicio de Ginecología.  
Universitat Autònoma de Barcelona.  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona*

**G. ZANÓN**

*Institut de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia.  
Hospital Clínic. Barcelona.*

# Sumario

---

## INTRODUCCION

<i>X. Iglesias, Ll. Balagueró, J. Xercavins</i> .....	1
---	---

---

## TEMAS: CIENCIAS BÁSICAS Y LESIONES PRECANCEROSAS

### Virus del papiloma humano: riesgo oncogénico y nuevas oportunidades para la prevención

<i>S. de San José</i> .....	3
-----------------------------	---

### Virus y cáncer genital

<i>J. Xercavins, A. Gil, C. Centeno</i> .....	9
---	---

### Oncogenes y cáncer genital

*J. Reventós*

### Alteraciones moleculares en el cáncer genital

<i>X. Matías-Guiu</i> .....	17
-----------------------------	----

### Marcadores tumorales en neoplasias del aparato genital femenino

<i>R. Molina, J.A. Lejarcegui, A. Rovirosa, B. Mellado, J. Ordi, L.M. Puig Tintoré, A. Biete, X. Iglesias</i> .....	25
---	----

### Displasia de cérvix uterino

<i>A. García</i> .....	41
------------------------	----

### La citología

<i>M. Solé</i> .....	43
----------------------	----

### Cribado del cáncer del cuello uterino

<i>J. Ponce</i> .....	47
-----------------------	----

### Colposcopia

<i>A. Torné</i> .....	55
-----------------------	----

### Tratamiento de las lesiones cervicales precancerosas

<i>M. Cararach, S. Dexeus</i> .....	61
-------------------------------------	----

---

## TEMAS: NEOPLASIA INTRAEPITELIAL. CÁNCER DEL CUELLO UTERINO

### Neoplasia intraepitelial y cáncer microinvasivo de vulva. Ganglio centinela

<i>L. M. Puig Tintoré</i> .....	69
---------------------------------	----

---

**Neoplasia glandular intraepitelial**

*C. Centeno*

**Cuidados paliativos en ginecología oncológica**

*A. Tuca*

**Anatomía patológica del cáncer de vulva, vagina y cérvix**

*J. Ordi* ..... 79

**Cáncer de la vulva. Diagnóstico y estadificación**

*M. Valls, P. Torre* ..... 85

**Tratamiento del cáncer vulvar**

*J.M. Martínez* ..... 89

**Melanoma de vulva**

*T. Castel* ..... 93

**Carcinoma de vagina: diagnóstico y tratamiento**

*G. Mancebo* ..... 95

**Cáncer cervical. Diagnóstico y estadificación**

*A. Gil, J.M. Solé* ..... 103

**Técnicas de imagen en la estadificación del carcinoma cervical**

*A. Sánchez* ..... 115

---

**TEMAS: CÁNCER DE CUELLO. CÁNCER DE ENDOMETRIO**

**Adenocarcinoma del cuello uterino**

*J. A. Lejárcegui* ..... 119

**Carcinoma microinvasivo del cuello uterino**

*A. Pérez* ..... 127

**Tratamiento quirúrgico del cáncer del cuello uterino**

*Ll. Balagueró* ..... 133

**Cáncer de cérvix**

*A. Biete* ..... 145

---

<b>Radioquimioterapia en el cáncer de cérvix</b>	
<i>S. Marín</i> .....	149
<b>Carcinoma de endometrio. Anatomía patológica. Estadíaaje</b>	
<i>E. Condom, A. Vidal</i> .....	157
<b>La histeroscopia en el cáncer de endometrio</b>	
<i>P. Jou</i> .....	165
<b>Cáncer de endometrio. Estudio de extensión por RM</b>	
<i>J.R. Ayuso</i> .....	171
<b>Tratamiento del cáncer de endometrio</b>	
<i>S. Martínez Román</i>	
<b>Sarcomas uterinos</b>	
<i>A. Rovirosa, I. Henríquez</i> .....	177

---

## TEMAS: CÁNCER DE MAMA

<b>Aspectos anatomopatológicos del carcinoma <i>in situ</i> de mama</b>	
<i>P.L. Fernández</i> .....	189
<b>Conducta a seguir en las lesiones premalignas de la mama y en los carcinomas <i>in situ</i></b>	
<i>G. Zanón</i> .....	193
<b>Cáncer de mama. Anatomía patológica y estadificación</b>	
<i>A. Moreno</i> .....	201
<b>Técnicas de imagen en el diagnóstico del cáncer de mama</b>	
<i>M. Velasco</i> .....	205
<b>Cribado del cáncer de mama</b>	
<i>J.M. Borràs</i> .....	215
<b>Cirugía del cáncer de mama</b>	
<i>M.D. Sabadell</i> .....	217
<b>Valor del ganglio centinela de la mama</b>	
<i>E. Benito</i> .....	225

---

<b>Tratamiento sistémico del cáncer de mama</b>	
<i>A. Escobedo</i> .....	229
<b>Radioterapia en el cáncer de mama</b>	
<i>B. Farrús</i> .....	237
<b>Seguimiento en el cáncer de mama</b>	
<i>M. Prats</i> .....	259

---

## **TEMAS: CÁNCER DE OVARIO**

<b>Anatomía patológica de los tumores ováricos epiteliales</b>	
<i>J. Prat</i> .....	265
<b>Tumores epiteliales <i>borderline</i> del ovario</b>	
<i>J. Pahisa</i> .....	269
<b>Diagnóstico y estadificación del cáncer de ovario</b>	
<i>L. Martí</i> .....	279
<b>Técnicas de imagen en el diagnóstico del cáncer de ovario</b>	
<i>B. Puerto, J.M. Martínez, S. Martínez</i> .....	287
<b>Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario</b>	
<i>Ll. Balagueró</i> .....	299
<b>Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario</b>	
<i>B. Mellado</i> .....	309
<b>Tumores germinales del ovario</b>	
<i>X. García del Muro</i> .....	313
<b>Terapia hormonal sustitutiva y cáncer ginecológico</b>	
<i>Ll. Giné</i> .....	

# Introducción

Cada tres años y como va siendo habitual presentamos las ponencias del IX Curso intensivo de formación continuada sobre Ginecología Oncológica que tuvo lugar en Lloret de Mar, Girona en Noviembre del 2001.

Hemos de reconocer que aun habiendo avances en epidemiología, virus, oncogenes y biología molecular en el cáncer genital, no se han traducido en cambios significativos en el manejo de las mujeres afectadas

Los marcadores tumorales tampoco son la panacea pero sí son útiles para el seguimiento de las mujeres tratadas. Pocos cambios ha habido en el capítulo de la histología y citología de las lesiones cervicales, ni tampoco en el cribado y tratamiento de las alteraciones precancerosas.

En la vulva y en el cuello se está introduciendo el concepto de ganglio centinela, técnicas aceptadas ya casi universalmente en el tratamiento del cáncer de la mama. Las técnicas de imagen se han ido consolidando y tienen ya un papel destacado en la estadificación. En estos últimos años sí que ha habido novedades en el tratamiento del cáncer invasivo del cuello, especialmente por lo que hace referencia a la quimiorradioterapia y a la cada vez

mas importante contribución de las técnicas laparoscópicas en el tratamiento del cáncer cervical y del endometrio. La Histeroscopia está ya consolidada y cada vez más desplaza al legrado como medio diagnóstico.

En el capítulo del cáncer de mama ya hemos llamado la atención sobre la utilización del ganglio centinela para identificar aquellos casos que no requieren un tratamiento tan agresivo permitiendo una intervención mucho más reducida con resultados cosméticos mucho más aceptables por parte de la paciente.

En el capítulo del cáncer de ovario es quizás donde hemos avanzado menos. Hay que trabajar más para encontrar un sistema de detección lo más precoz posible si queremos tener buenos resultados.

En fin, se trata, como es habitual, de actualizar los conocimientos sobre una parte importante del quehacer del ginecólogo como es la Ginecología Oncológica.

**Prof. X. Iglesias**  
**Prof. Ll. Balagueró**  
**Prof. J. Xercavins**



# Virus del papiloma humano: riesgo oncogénico y nuevas oportunidades para la prevención

S. de Sanjosé (cols. F.X. Bosch y X. Castellsagué)

Las infecciones por virus del papiloma humano (VPH) representan una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en la mayor parte de los países. Uno de los mayores intereses de la investigación en VPH reside en la asociación etiológica, recientemente caracterizada, de algunas de estas infecciones con el carcinoma de cérvix y con otros tumores del tracto anogenital masculino y femenino.

Una fracción considerable de las infecciones por VPH es subclínica; el varón puede ser portador y vehículo de la infección, y socialmente pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población de prostitución y en los grupos infectados por el VIH. La diseminación es por contactos sexuales y los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal. Las infecciones por VPH son frecuentemente en sábana, en cuyos casos el ADN viral puede recuperarse del cuello, vulva, vagina y del canal anal.

Estimaciones recientes sugieren que, en las edades de mayor actividad sexual, la prevalencia de infecciones subclínicas por VPH pueden afectar hasta un 40% de la población femenina con tasas de infección de un 10-15% anual. En los grupos de edad, más allá de los 30 años, la prevalencia se reduce a un 5-10%. La duración media de las infecciones por VPH ha sido estimada en 8-10 meses. La resolución de la infección parece ofrecer un

cierto grado de protección frente a reinfecciones por VPH, habiéndose descrito (en pocos estudios) un cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos variables.

Los casos en los que la detección de ADN viral es persistente constituyen el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. Los determinantes conocidos de la progresión son: el tipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y probablemente la carga viral por unidad celular. Las infecciones por VIH constituyen un factor de riesgo para la infección y para la progresión neoplásica, en particular en los períodos que cursan con inmunosupresión.

Factores adicionales probables de progresión son la utilización prolongada de anticonceptivos orales y quizás de otros tratamientos esteroideos prolongados (estrógenos de reemplazo o tamoxifeno). Factores posibles son la coinfección por *C. trachomatis* y el consumo de tabaco.

## LA ASOCIACIÓN DE LAS INFECCIONES POR VPH Y EL CARCINOMA CERVICAL

La última década ha visto la confirmación de la relación etiológica entre las infecciones por virus del papiloma humano (VPH) y los tumores genitales. En los estudios más potentes que han utilizado técnicas de amplificación de secuencias de ADN, la prevalencia de ADN de VPH en muestras de carcinoma invasor es sistemáticamente

superior al 90%, con varias series que encuentran secuencias virales en la totalidad de casos. Los mejores estudios de casos y controles indican riesgos relativos superiores a 50 para VPH y entre 100 y 150 para los tipos 16 y 18. Las fracciones atribuibles calculadas a partir de estos estudios oscilan alrededor del 90%.

## **LOS TUMORES GENITALES FEMENINOS**

A nivel mundial, los tumores del tracto genital femenino representan una quinta parte de los tumores de la mujer. El tumor más frecuente es el de cérvix (11,6%), seguido del cáncer de ovario (4,3%), endometrio (3,7%) y de los cánceres de vagina y vulva. Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad.

En España los tumores genitales representan alrededor del 16% de los cánceres de la mujer. El orden de frecuencia coloca en primer lugar al cáncer de endometrio (6,7% de los tumores genitales), seguido del de ovario (4,7%) y del cáncer de cérvix (4,5%).

En un análisis de los datos de incidencia, mortalidad y supervivencia de la Comunidad de Catalunya se ha estimado para el período 1988-1992 una incidencia de 423 casos nuevos por año y una mortalidad de 90 casos por año. Extrapolando estos datos a la población española, el número de casos nuevos por año se estima cercano a los 2.000 casos, el número de casos prevalentes se estima en 40.000 casos y la mortalidad estimada en España es de 950 casos por año. Estas estimaciones son consistentes con los datos de mortalidad facilitados por el Instituto Nacional de Estadística.

Las tendencias temporales en la mortalidad indican que, en la mayor parte de los países desarrollados, la mortalidad atribuible al cáncer de cérvix descende de forma sostenida desde prácticamente la segunda mitad del siglo. A este patrón general se le superpuso en los últimos años de la década de los ochenta una tendencia creciente de la mortalidad en: Inglaterra, partes de los Estados Unidos, partes de Australia y en Nueva Zelanda. Un análisis por grupos histológicos de los datos de

62 registros de tumores de 24 países durante el período 1973-1991 (incluyendo cerca de 180.000 casos) concluyó que el incremento observado en la incidencia en algunos países era atribuible en gran parte al subgrupo de adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos, pero no al grupo mayoritario de los carcinomas escamosos. Los adenocarcinomas por un crecimiento frecuente endocervical escaparían más fácilmente al muestreo con espátula, tal y como se realiza habitualmente en los programas de cribado. El aumento de las tasas de mortalidad reflejaba, además, las insuficiencias de los programas de cribado en estos países.

## **NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PRECOZ**

La frecuencia de falsos negativos en la citología sigue siendo una de las limitaciones de los programas de *screening* y una de las mayores causas de litigio médico. Aproximadamente un tercio de los casos no diagnosticados en cribado rutinario es atribuible a la interpretación, y los dos tercios restantes se distribuyen por un igual a la toma y preparación de los frotis y al seguimiento inadecuado de los casos identificados.

De entre las alternativas propuestas en diferentes fases de evaluación caben citar: 1) Preparación de suspensiones celulares en medio líquido y obtención de láminas monocelulares limpias de residuo y de grumos celulares (citología en fase líquida). 2) Lectura computerizada de los frotis con selección de campos con imágenes sospechosas para revisión profesional. 3) Asociación de citología con tests de detección del ADN del VPH. 4) Cervicografía, fotografías magnificadas del cuello uterino realizadas sistemáticamente e interpretadas a distancia por lectores especializados. 5) Sonda polar, basada en un emisor/receptor de ondas ópticas y eléctricas capaces de diferenciar tejido normal y neoplásico.

## **TESTS DE DETECCIÓN DE VPH Y PROGRAMA DE SCREENING**

La detección viral ha sido propuesta y parcial-

mente evaluada como técnica complementaria de diagnóstico en cuatro supuestos: 1) Como método de triaje de los diagnósticos citológicos ambiguos, catalogados como anomalías de dudosa significación (ASCUS/AGUS). 2) Como sistema alternativo de control de calidad de los programas de citodiagnóstico. 3) Como técnica de *screening* general para poblaciones seleccionadas, en particular para poblaciones de edad media y avanzada. 4) Como técnica de *screening* primario en poblaciones con escasa protección por los programas de cribado citológico.

Algunas de las conclusiones de los estudios comunicados en 1999 y 2000 sugieren que la detección viral es más sensible (entre un 10 y un 15% superior) que la citología convencional o la citología experta en la detección de lesiones de alto grado en muestras citológicas con un primer diagnóstico de ASCUS.

La detección viral (y en particular la persistencia de la infección) es un factor necesario para la progresión y el mantenimiento de la lesión neoplásica de alto grado. La sensibilidad de la detección viral en programas de cribado es igual o superior a la de la citología convencional, con especificidades menores en los grupos de edades inferiores a los 30 años. La toma de muestra para la detección viral admite, en algunas circunstancias, la autotoma por parte de la mujer. Este interesante desarrollo puede resultar determinante en situaciones de precariedad sanitaria.

La tecnología de detección de ADN viral está estandarizada, altamente automatizada y disponible en versión adecuada para la utilización clínica. Las principales ventajas del sistema podrían resumirse en: 1) Menor dependencia de la calidad de la muestra recogida. 2) Lectura objetiva y cuantitativa de resultados. 3) Facilidad de transferencia al laboratorio clínico de automatización del proceso. 4) Elevado rendimiento por unidad de persona/tiempo. 5) Alta reproducibilidad interlaboratorios. Las limitaciones actuales del sistema son esencialmente de costo y las derivaciones de la necesidad de modificación de estándares.

La incorporación de los tests virológicos representa un progreso tecnológico considerable para

los programas de *screening* y prevención del cáncer. Representa además una adecuación racional de la prevención al progreso conseguido en la comprensión de la etiología de estos tumores y debe ser cuidadosamente considerada.

## TESTS SEROLÓGICOS

La serología de VPH ha progresado también de forma notable. La infección por VPH es capaz de inducir anticuerpos circulantes y respuesta inmunitaria a nivel celular.

En términos generales, se han publicado estudios utilizando tres generaciones de tests serológicos: 1) Tests basados en la detección de anticuerpos frente a péptidos de las proteínas del VPH. En especial se han estudiado péptidos basados en las regiones de E2, E4, L1, L2, E6 y E7 de los VPH tipos 16 y 18. Estos estudios han evaluado la presencia de anticuerpos en series de casos y controles con relación a la detección de ADN viral en la citología. 2) Tests basados en la detección de anticuerpos frente a las proteínas transformantes E6 y E7 expresadas *in vitro* por transcripción y transducción. 3) Tests basados en estructuras proteicas conformacionales de la cápsula viral L1 y L2 desprovistas de ADN (*virus like particles*). Este mismo procedimiento de síntesis es el que ha inspirado algunas de las preparaciones vacunales en experimentación.

La sensibilidad de estos tests es baja (en torno al 50-70%) comparados con la detección de ADN mediante PCR. No obstante, utilizando tests de segunda y tercera generación, la discriminación serológica entre casos de carcinoma invasor y controles es relativamente satisfactoria. La detección de anticuerpos se interpreta como un marcador de exposición persistente al VPH en mujeres normales y está en evaluación como marcador de diseminación metastásica en pacientes con carcinoma invasor.

## VACUNAS FRENTE AL VPH

La vacunación contra las infecciones por VPH por los tipos virales más comunes tiene el poten-

cial teórico de prevenir la mayoría de cánceres cervicales en cualquier parte del mundo y quizás una fracción indeterminada de otros tumores. Las experiencias en animales indican que vacunas de tipo profiláctico o terapéutico para el virus del papiloma bovino (VPB), canino (VPC), la papilomatosis del conejo (VPCR) y del ratón son posibles y efectivas frente a la infección provocada y a la infección espontánea (en el modelo canino y bovino). Las experiencias en fase I y II en humanos están en fase avanzada y los grandes estudios en fase III (protección frente a la infección a escala poblacional) deberían empezar en el año 2001. A largo término, la profilaxis o la profilaxis asociada a la inmunoterapia deberían ofrecer posibilidades de prevención real para las mujeres de los países poco desarrollados.

## VPH Y OTROS TUMORES

La tecnología para detectar marcadores de exposición a VPH y la descripción de nuevas familias de VPH ha permitido estudiar la presencia viral en muestras de tejido neoplásico de localizaciones múltiples. En algunas de estas localizaciones se han realizado incluso pequeños estudios de casos y controles. La presencia de ADN de los tipos fuertemente asociados a cáncer de cuello uterino es muy importante (> 85%) en los tumores del canal anal. Esta localización anatómica incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia de cáncer de canal anal en varones homosexuales es semejante a la incidencia estimada del cáncer de cérvix en poblaciones no protegidas por programas de cribado. Los cánceres de vulva parecen responder a dos modelos etiológicos. El cáncer de vulva de la mujer menor de 50 años estaría etiológicamente ligado al VPH, presentaría morfología basaloide o verrucosa, cursaría con lesiones coexistentes de VIN III y presentaría los factores de riesgo característicos del cáncer cervical (promiscuidad sexual, edad joven de inicio, antecedentes de otras ETS, antecedentes de Paps anómalos). El cáncer de

vulva de la mujer de edad superior a los 50 años sería en una proporción importante independiente de la infección viral, asociado a mutaciones de p53 y cursaría sin coexistencia de lesiones VIN. La histología de estos casos correspondería predominantemente al carcinoma escamoso queratinizante. La fracción de casos de cáncer de vulva atribuible al VPH estaría entre 30 y 70% de casos, con estimaciones recientes del 50%. El cáncer de pene muestra marcadores virales en un 70-80% de los casos y el cáncer de vagina en un 40-50% de los casos. Estas estimaciones están en general basadas en pocos casos, con tecnología de detección viral variable y en la mayor parte de los casos en ausencia de controles adecuados.

El VPH está también implicado en la etiología de una fracción de los casos de cáncer de la cavidad oral y orofaringe. La evidencia es todavía inestable, pero los estudios más recientes sugieren que la intervención viral estaría predominantemente focalizada en los tumores de la amígdala y del anillo de Waldeyer, con poca implicación en los tumores escamosos del resto de la cavidad oral.

Los VPH de tropismo cutáneo están claramente implicados en los casos de cáncer de piel en pacientes con epidermodisplasia verruciforme (EV), predominantemente en las lesiones desarrolladas en zonas expuestas a la luz solar. Los pacientes que han recibido un trasplante y tratamientos inmunosupresores asociados desarrollan frecuentemente verrugas y cánceres de piel en los que se aíslan VPH de la familia de los identificados en la EV. En tumores cutáneos no-melanoma, la detección de VPH es variable y de importancia etiológica no establecida. En carcinomas basocelulares, la fracción de positividad puede alcanzar el 70-80% y en carcinomas escamosos puede alcanzar el 50-60%. Las dificultades más importantes de interpretación de estos datos residen en la detección frecuente de los mismos marcadores en piel normal. Posiblemente, la distinción entre infecciones asociadas a neoplasia e infecciones comensales irrelevantes requerirá la identificación de otros marcadores de actividad biológica (integración, carga viral, implicación de genes celulares, etc.) de los que poco sabemos hasta el momento.

## CONCLUSIÓN

La evidencia de la asociación entre las infecciones persistentes por VPH y el carcinoma cérvico uterino, cánceres de la vagina, vulva, canal anal y cáncer de pene es muy sólida, consistente y específica.

La mayor parte de investigadores la acepta como una relación de tipo causal, responsable de la gran mayoría de los cánceres del cuello uterino y quizá de la mitad del resto de las localizaciones tumorales.

Las líneas de investigación epidemiológica abiertas para la próxima década incluyen: 1) la utilización de las técnicas de detección virológica en los programas de *screening*; 2) la investigación en nuevos tratamientos capaces de modular la respuesta del huésped en la infección viral; 3) la evaluación de estas infecciones como posibles agentes etiológicos de algunos tumores de la cavidad oral y de la piel, y 4) el desarrollo y evaluación de vacunas, profilácticas y terapéuticas.



# Virus y cáncer genital

J. Xercavins, A. Gil, C. Centeno

## INTRODUCCIÓN

Las verrugas genitales son conocidas desde la más remota antigüedad y, aunque se sospechaba desde finales del siglo XIX que eran producidas por virus, no se logra aislar partículas virales hasta 1969.

La primera asociación entre virus del papiloma humano (HPV) y el cáncer cervical corresponde a la década de los 70 y a partir de ese momento se inician una serie de estudios que consiguen la clonación del genoma de papiloma virus en bacterias y a través del conocimiento de la estructura del virus la puesta en marcha de técnicas de biología molecular que nos han permitido la detección del virus en muestras tisulares.

Por otra parte, la puesta en marcha de estudios epidemiológicos especialmente de estudios caso-control, nos ha permitido conocer que el HPV es el agente causal del carcinoma cervical ya que pueden detectarse las secuencias genómicas del virus prácticamente en el 100 % de los casos<sup>(1)</sup> de tal manera que se duda de la existencia de cánceres cervicales HPV negativos<sup>(2)</sup>.

La conclusión de estos estudios es que el cáncer cervical debe ser considerado en la actualidad como una complicación de una enfermedad de transmisión sexual que es la infección cervical por papilomavirus<sup>(3)</sup>.

Sin embargo, para establecer con tanta seguridad la etiología viral de un tumor deben demos-

trarse los criterios de Maitland (1986) que están basados en los postulados de Koch:

1. Debe existir asociación epidemiológica entre la infección y el tumor.
2. Deben poderse aislar las secuencias genómicas del virus en las pacientes con tumor.
3. El virus debe tener *in vitro* capacidad oncogénica.
4. La vacunación frente al agente viral debe reducir la incidencia del tumor en la comunidad en estudio.

A lo largo de este capítulo estudiaremos la estructura y capacidad oncogénica del HPV y efectuaremos revisión de la asociación entre cáncer cervical y el virus del papiloma humano teniendo en cuenta además los aspectos de vacunación.

## EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los papilomavirus constituyen un género dentro de la familia *papoviridae*. Son virus pequeños de 55 nm de diámetro con una estructura icosaédrica y una cápside compuesta por 72 capsómeros que encierran un genoma de ADN circular de doble banda con una longitud aproximada de 8.000 pares de bases.

Se trata de virus que inducen la formación de verrugas en una amplia serie de vertebrados incluyendo el ser humano. En la mayor parte de casos se trata de infecciones asintomáticas aunque en los últimos años se ha demostrado su capacidad

oncogénica. El ciclo vital del papilomavirus se produce de forma coordinada<sup>(4)</sup> con la diferenciación y división celular del epitelio escamoso. El inicio de la infección se produce en las células basales del epitelio escamoso a través de microerosiones que exponen dicha capa al virus. La producción de viriones maduros, sin embargo, no se produce hasta la capa exterior del epitelio estando ligada la multiplicación viral al patrón normal de queratinización y diferenciación celular. No se ha conseguido hasta el momento reproducir el proceso de crecimiento epitelial y diferenciación en ningún cultivo celular, por tanto no se ha conseguido la replicación *in vitro* del HPV. Ello conlleva la imposibilidad de obtener antígenos de cultivo celular para producir tests serológicos y para la producción de vacunas.

### Estructura del virus

La cápside del virión consta de dos proteínas, una mayor con un peso molecular de 55 Kd que constituye el 80% del virus y una proteína menor de 70 Kd. El genoma de todos los HPV consiste en una cadena circular doble de ADN de 8.000 pares de bases. La transcripción del ADN se efectúa en una sola dirección siguiendo el sentido de las agujas del reloj. Los genes residen exclusivamente en una de las dos cadenas del ADN y se constituyen en ORF (*open reading frames*) o secuencias de lectura abierta. Funcionalmente están organizados en 3 regiones:

1. **Genes tempranos (E):** E1-E8 que codifican proteínas que funcionan como genes replicadores y reguladores y que se transcriben al inicio del ciclo vital del virus.
2. **Genes tardíos (L):** son L1 y L2 que codifican las proteínas de la cápside y que se expresan al final del ciclo vital del virus.
3. **Genes reguladores (LCR):** es la región larga de control que se encuentra entre las dos regiones descritas y contiene muchos de los elementos de control de la transcripción y regulación, es una región no codificante.

Los papilomavirus pueden afectar especialmente a los vertebrados superiores y poseen un alto grado de especificidad de especie para el huésped

ped y el tejido. El HPV tiene un gran tropismo celular infectando sólo el epitelio superficial de piel y mucosas, produciendo tumores benignos epiteliales. La especificidad viene determinada por la interacción de proteínas celulares con los elementos reguladores del genoma viral, lo que determina su tropismo celular y se considera que dos HPV son distintos cuando comparten menos del 90 % de las secuencias en las ORFs E6, E7 y L1. Se han determinado en la actualidad cerca de 100 tipos diferentes de HPV que pueden afectar al hombre. Los subtipos vienen definidos por una homología del 90-98% y las variantes o polimorfismos presentan una homología superior al 98 %. Los estudios epidemiológicos caso-control<sup>(1, 5)</sup> nos han permitido establecer los HPV que pueden actuar como carcinógenos en el cáncer cervical: HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 58 y 59.

### Replicación viral. Oncogénesis

Una vez se ha producido la infección a nivel de la capa profunda del epitelio, el HPV se establece en forma de episomas ADN no integrado con algunas decenas de copias de genoma viral por célula que se replicarán coordinadamente con las células basales. En las lesiones cutáneas benignas el virus esta presente en forma de plásmido en situación extracromosómica en el núcleo de las células y se replica por separado por vía extracromosómica<sup>(6)</sup>. A medida que las células emigran hacia los estratos superficiales y se diferencian, cesa la replicación pero el genoma viral en algunos tipos de infección por HPV, se amplifica en las células escamosas superficiales hasta llegar a varios miles de copias por célula. En ese momento se pueden activar los genes tardíos (L1, L2) y se produce la proteína de la cápside, con lo que aparecen viriones completos. Las células superficiales en las que se acumulan numerosos viriones completos muestran características peculiares recibiendo el nombre de coilocitos.

Las lesiones cervicales de bajo grado (CIN I o SIL de bajo grado) son el ejemplo de esta infección denominada infección productiva, produciéndose viriones completos. El patrón de diferenciación es similar al patrón de diferenciación

del epitelio normal observando coilocitos en las capas superficiales pudiendo detectar antígenos de la cápside.

En las lesiones preinvasoras (SIL de alto grado, CIN III-carcinoma *in situ*) y en el carcinoma cervical, el ADN viral se encuentra integrado en el cromosoma de la célula hospedadora. Para ello es necesario que se rompa el genoma vírico que se fragmenta en la región E1-E2. El epitelio afectado está constituido por células inmaduras de tipo basal y la ausencia de maduración reduce la replicación del virus, por lo que solamente hallamos algunas copias del mismo, no se produce en este caso la activación de los genes L1 y L2 y no se producen cápsides ni viriones completos.

Como consecuencia de la rotura desaparece la función de E1-E2 que regula a E6 y E7 con la consiguiente transformación celular, ya que dichos genes codifican proteínas con función estimulante del crecimiento celular y serían los responsables de la carcinogenicidad del virus. El gen E6 se liga a p53 que es una proteína supresora de tumores, determinando la transformación maligna y la desaparición del crecimiento celular regulado<sup>(6)</sup>. Recientemente se ha descrito<sup>(7)</sup> que la inactivación de p73, un homólogo de p53, puede ejercer una interferencia funcional añadida contribuyendo a la capacidad transformadora de E6. Por otra parte, el gen E7 se liga al producto del gen del retinoblastoma que es otra proteína supresora de tumores, cuyo efecto consiste en romper el control de la progresión del ciclo celular. La búsqueda de otros genes supresores de tumores ha llevado a detectar que existe un alto grado de inestabilidad en 13q14 en los tumores cervicales y que podría existir otro gen supresor tumoral que actuaría independientemente de los anteriores<sup>(8)</sup>.

Otros mecanismos responsables de la oncogenicidad del virus pueden ser la inducción de inestabilidad del cromosoma, la cooperación con oncogenes activados y la metilación de zonas del ADN vírico y celular<sup>(4)</sup>, así como la aneuploidía.

En la gran mayoría de mujeres infectadas por el HPV se produce la infección latente, en la que por existir pocas copias del virus no se detecta la infección si no efectuamos técnicas muy sensibles

de biología molecular. En la mayor parte de casos la infección se resuelve espontáneamente, pudiéndose producir en un pequeño número de casos una infección productiva o una lesión preinvasora con los característicos signos citológicos e histológicos.

### Cofactores en la oncogénesis

Aparte del mecanismo descrito de oncogénesis se ha investigado la existencia de cofactores que influyen en la progresión de la infección hacia las lesiones preinvasoras y el carcinoma cervical. Los factores más investigados han sido otras enfermedades de transmisión sexual. En estudios caso-control, al estudiar la relación entre ETS y cáncer cervical<sup>(9,10)</sup> se encontró una débil asociación entre anticuerpos frente a *Chlamydia trachomatis* y el CIN III-carcinoma *in situ* y carcinoma cervical, pero solamente en aquellos casos en que la detección de HPV era negativa. Aunque este hecho podría ayudar a explicar los casos de cánceres en los que no detectamos las secuencias de HPV, se duda que existan este tipo de cánceres cervicales<sup>(2)</sup>. Durante largo tiempo se ha pensado que los herpes virus podrían desarrollar un importante papel en la oncogénesis cervical, sin embargo, no ha podido demostrarse en los estudios caso-control<sup>(9,10)</sup>. Aunque en 1994 se describió una asociación entre herpes virus 6 y cáncer cervical<sup>(11)</sup> el estudio de los herpes virus (CMV, HHV-6, HHV-7) como cofactores no ha podido demostrar esta asociación<sup>(12)</sup>.

La inmunosupresión es un cofactor importante en el inicio y rápida progresión de la enfermedad y que puede presentarse en pacientes sometidos a quimioterapia por neoplasias o a tratamiento inmunosupresor en casos de trasplante. Los pacientes con infección clínica o subclínica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituyen un grupo especial, ya que nosotros hemos descrito que presentan tasas significativamente más elevadas de lesiones preinvasoras y de HPV de riesgo que la población control. Por otra parte, cuando tratamos a estas pacientes es más frecuente el encontrar una lesión de mayor grado y afectación de los márgenes así como la tasa de recidi-

vas es significativamente más alta y más precoz. Sun<sup>(13)</sup> encuentra tasas de infección persistente por serotipos de alto riesgo en estas pacientes.

El hábito tabáquico ha sido identificado en algunos estudios como un factor de riesgo independiente para el cáncer cervical<sup>(14)</sup>; sin embargo, previamente en estudios caso-control no se había encontrado asociación significativa entre tabaquismo y cáncer cervical<sup>(15)</sup>.

Los anticonceptivos orales pueden tener un papel importante como cofactor en el carcinoma cervical ya que se encontró asociación entre su uso prolongado y riesgo de carcinoma, pero solamente en las mujeres HPV positivas<sup>(15,16)</sup>. Recientemente, Moreno<sup>(1)</sup> utilizando datos del estudio caso-control del IARC, ha descrito que las mujeres que han utilizado 6 años o más anticonceptivos orales y están infectadas por un HPV de alto riesgo tienen un riesgo 4 veces superior de desarrollar un cáncer cervical con respecto a las mujeres que no los utilizan y están asimismo colonizadas.

## **EPIDEMIOLOGÍA DEL HPV**

Para estudiar la asociación entre HPV y cáncer cervical analizaremos la epidemiología de las lesiones genitales o condilomas genitales, las tasas de infección subclínica por HPV y la epidemiología del cáncer cervical invasor intentando finalmente elucidar la etiología viral del cáncer cervical.

### **Epidemiología de los condilomas genitales**

La prevalencia de condilomas está en función de la población estudiada, oscilando entre 0,8 y 18 %. Las estimaciones efectuadas en la población de EE.UU. nos hablan de 100 nuevos casos cada 100.000 personas / año<sup>(17)</sup> y las estimaciones a nivel mundial son de 27 millones de mujeres<sup>(18)</sup>. El análisis de los factores de riesgo de padecer condilomas genitales en una cohorte de mujeres de Copenhague<sup>(19)</sup> reveló que el principal factor fue el número de parejas sexuales, siguiendo el número de años de vida sexual activa, el antecedente de infección por clamidias y el consumo de cigarrillos. En las pacientes seropositivas para

VIH se ha descrito una mayor frecuencia de lesiones multicéntricas, mayor prevalencia de CIN asociado, tasa más elevada de recidivas y asociación con VIN y carcinoma vulvar. Nosotros<sup>(20)</sup> en la revisión de condilomas vulvares controlados en un período de 5 años comparando pacientes VIH positivas y negativas, no observamos diferencias significativas en cuanto al número de lesiones y extensión, sí que encontramos un aumento significativo del riesgo para las pacientes VIH de presentar un CIN asociado y un HPV de alto riesgo.

### **Infección subclínica por HPV**

El interés por detectar precozmente la infección genital por HPV ha llevado a la puesta en marcha de técnicas como la PCR o la captura de híbridos que nos permitan confirmar una lesión existente o una paciente asintomática pero con riesgo de padecer un CIN o carcinoma cervical. En mujeres con edad inferior a 30 años, sexualmente activas y con citología normal, el rango de prevalencia de HPV con técnica de PCR oscila entre 4 y 60% según la población estudiada. Las estimaciones de mujeres portadoras de ADN-HPV a nivel mundial son de 270 millones<sup>(18)</sup>.

En pacientes con lesiones preinvasoras, la prevalencia de positividad para HPV es del 50-80% y en casos de carcinoma cervical prácticamente del 100% de casos. El seguimiento semestral de una cohorte de 608 mujeres<sup>(21)</sup> ha puesto de manifiesto que de las mujeres HPV negativas al inicio del estudio un 14% anual desarrollaron una infección por HPV. La duración media de la infección en ausencia de tratamiento fue de 8 meses, lo que confirma que las infecciones por HPV son autolimitantes en la mayoría de casos. En este estudio los factores de riesgo para la persistencia de la infección viral fueron: tipo viral de alto riesgo (HPV)<sup>(16-18)</sup>, persistencia del mismo tipo viral en determinaciones consecutivas y la multiplicidad de tipos virales. De este tipo de estudios ha podido extraerse la conclusión de que la infección por HPV es frecuente en mujeres al inicio de las relaciones sexuales, especialmente si existen varios compañeros sexuales, pero se resuelve espontáneamente en la mayoría de casos. Las

mujeres incapaces de eliminar el virus son las portadoras crónicas y tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad a medida que avanza la edad.

Recientemente, Lazcano-Ponce et al.<sup>(1)</sup> han podido establecer dos picos de ADN-HPV, uno corresponde a las mujeres de menos de 25 años y el otro a mujeres de más de 65 años que, aunque es de difícil interpretación, podría corresponder a un efecto de cohorte o a reactivación de una infección latente.

Por otra parte, el riesgo de progresión en la paciente infectada por HPV 16 menor de 45 años de edad es 8 veces superior con respecto a la paciente de mayor edad<sup>(22)</sup>.

### HPV y cáncer cervical uterino

La incidencia estimada de cáncer de cérvix en España es de 8,5 casos/100.000 mujeres/año que es la cifra más baja de Europa siendo la mortalidad estimada de 950-1000 casos/año. La tasa promedio europea es de 10,1/100.000 correspondiendo a nivel mundial las tasas más altas a Zimbabwe con tasas de 67,2/100.000. Los análisis epidemiológicos mundiales indican en la mayor parte de países una tendencia a la disminución de la mortalidad aunque se ha descrito un leve aumento de mortalidad, en países desarrollados en casos de mujeres de menos de 50 años<sup>(1)</sup>. Un análisis de los registros de tumores de 24 países (62 registros) determinó que el aumento de la incidencia de nuevos casos era debido al aumento de casos de adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos<sup>(23)</sup>. La tendencia estaba ligada al año de nacimiento con riesgos crecientes en las mujeres nacidas después de 1930, lo que reflejaría las consecuencias a largo plazo de los cambios sexuales a partir de los años 60.

La asociación entre cáncer cervical y HPV desde los puntos de vista de epidemiología y de biología molecular constituye un avance extraordinario de los últimos años ya que nos ha permitido poner en marcha programas de prevención y de diagnóstico precoz. Al aumentar la sensibilidad de las técnicas de detección del genoma del virus ha podido establecerse que el HPV se

encuentra implicado en el 100% de casos de carcinoma cervical<sup>(5,18)</sup>.

La combinación de diversos estudios caso-control en diversos países<sup>(18)</sup> ha permitido establecer una OR de 65,2 para el HPV (IC 95%: 50,5-84,1). El riesgo para HPV 16 fue OR 138,1 (IC 95%: 95,9-198,9). La OR para HPV 18 fue de 92,3. Otros tipos virales menos frecuentes con riesgo relativos elevados fueron HPV 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59 y los HPV no tipados. Estos resultados han sido confirmados en el análisis de datos del IARC<sup>(1)</sup> analizando 2.288 casos y 2.513 controles con una OR para HPV 16: 182, HPV 18: 231, HPV 45: 148, HPV 31: 71,5.

Por otra parte, aunque se requieren estudios de seguimiento a largo plazo, Schwartz<sup>(24)</sup> encuentra que los cánceres cervicales asociados a HPV 18 presentan peor pronóstico por lo que pueden requerir un tratamiento más agresivo.

### VACUNAS HPV

Siguiendo los criterios de Maitland (1986) se ha demostrado que existe asociación epidemiológica entre la infección por HPV y el cáncer cervical y han podido detectarse las secuencias genómicas del tumor en casi el 100% de casos, lo que demuestra la asociación entre ambas entidades. Para establecer la asociación entre el virus y el tumor debe demostrarse además que el virus posee *in vitro* capacidad oncogénica. Este aspecto ha sido muy debatido debido a que el HPV no crece en los medios de laboratorio lo que no ha permitido obtener antígenos para el desarrollo de tests serológicos ni el desarrollo de vacunas convencionales. El problema se ha solucionado parcialmente al conseguir la expresión del gen L1 *in vitro*, usando virus y hongos, con lo que se han logrado producir cápsides vacías o *virus-like* partículas (VLP) de diversos tipos de HPV<sup>(25)</sup>. Las VLP son idénticas estructuralmente a los virus aislados de las verrugas como ha podido demostrarse con microscopía electrónica con reconstrucción tridimensional. Las VLP se utilizan como dianas antigénicas para el desarrollo de respuestas inmunitarias frente a diversos tipos de HPV<sup>(26)</sup>. Estu-

dios animales sugieren que los anticuerpos frente a la cápside tiene un efecto neutralizante.

Se han estudiado numerosos productos del gen de HPV como vacunas<sup>(27)</sup>; por ejemplo, se ha propuesto utilizar VLP conteniendo L1 o L1 y L2 ya que los anticuerpos neutralizantes contra estas cápsides proteicas han sido aislados en pacientes con HPV.

El principal problema con el desarrollo de las vacunas es el determinar los tipos de HPV que se deben incluir, ya que HPV 6 y 11 se detectan en el 90 % de casos de condilomas genitales y HPV 16-18 se aíslan el 70-80% de los cánceres cervicales. Como el carcinoma cervical tarda varios años en producirse el otro gran problema es demostrar la eficacia de la vacuna y cumplir así el último criterio de Maitland. Será necesario probablemente vacunar a las adolescentes antes de que sean sexualmente activas y esperar como mínimo 10 años hasta que pueda demostrarse una disminución en la incidencia de cáncer cervical en la población de estudio. Además, para que ocurra el efecto profiláctico, es necesario que se produzcan anticuerpos en las mucosas y hay que tener en cuenta que sólo el 50% de individuos que adquieren la infección HPV 16 adquieren anticuerpos frente a la cápside con un tiempo medio de 6 meses<sup>(28)</sup>.

Las principales dianas terapéuticas deben ser E6 y E7 ya que se expresan en la fase avanzada de la enfermedad, en cambio L1 y L2 no están siempre presentes en estadios avanzados.

En la actualidad existen diversos estudios en marcha en fase I-II de profilaxis de la infección (1,27) así como diversos estudios para tratamiento en fases avanzadas de la enfermedad. Adams<sup>(29)</sup> encuentra respuestas en 1/3 de las pacientes evaluables con cáncer avanzado.

Antes de que las nuevas vacunas se introduzcan en la práctica clínica es necesario establecer su eficacia y seguridad, lo que requiere que se efectúen ensayos clínicos randomizados precedidos por adecuados ensayos preclínicos y fase I-II para determinar la respuesta inmunológica así como los efectos secundarios.

## PUNTOS DISCUTIBLES DUDOSOS

La revisión de la asociación de HPV con el cáncer cervical y las lesiones preinvasoras nos hace concluir que existe asociación directa entre ambas entidades cumpliendo los criterios de Maitland de asociación de una infección vírica con el desarrollo posterior del tumor. Existen una serie de puntos controvertidos para responder a los cuales necesitamos los resultados de estudios prospectivos comparativos randomizados y que resumimos aquí:

1. Validación del estudio de ADN-HPV en el cribado poblacional del cáncer cervical.
2. Estudiar el papel de otros virus-bacterias en el desarrollo del cáncer cervical actuando como cofactores.
3. Utilidad del estudio viral en casos de ASCUS-AGUS y lesiones preinvasoras cervicales, diagnosticadas por citología-colposcopia.
4. Estudiar si el tipo de HPV detectado influencia la evolución y pronóstico en los casos de cáncer cervical, lo que nos llevaría a sistematizar el estudio de HPV en todos los casos de neoplasia intraepitelial y carcinoma.
5. Utilidad clínica de la vacuna HPV, una vez establecidos los productos del gen más adecuados, en la prevención del cáncer cervical.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch FJ, Rohan T, Shneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsagué X et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol* 2001; **54**:163-75.
2. Walboomers JM, Meijer CJ. Do HPV negative cervical carcinoma exist. *J Pathol* 1997;**181**:253-4.
3. Muñoz N. A multinational case-control study on the risk of cervical cancer linked to 25 HPV types: which are the high-risk types. Actas de "18 th International papillomavirus conference". 2000, Julio 23-28. Barcelona (053).

4. Perea E. Etiología de la infección VPH. En: *Infección VPH en el área genital*. Ed. Virgilio Palacio. 3M España SA. 2000: 25-33.
5. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer inst* 1995;**87**:796-802.
6. Beutner KR, Tryring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997;**102**:9-15.
7. Park JS, Kim EJ, Lee JY, Sin HS, Namkoong SE, Um SJ. Functional inactivation of p73, a homolog of p53 tumor suppressor protein, by human papillomavirus E6 proteins. *Int J Cancer* 2001;**91**:822-7.
8. O'Connor DP, Kay EW, Leader M, Murphy GM, Atkins GJ, Mabruk MJ. A high degree of chromosomal instability at 13q14 in cutaneous squamous cell carcinomas: indication for a role of a tumour suppressor gene other than Rb. *Mol Pathol* 2001; **54**:165-9.
9. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Vergara A, del Moral A, Muñoz MT et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III/ carcinoma in situ in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 1993;**2**:423-31.
10. De San José S, Muñoz N, Bosch FX, Reimann K, Pedersen NS, Orfila J et al. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1994;**56**:358-63.
11. Chen M, Wang H, Woodworth CD, Lusso P, Berneman Z, Kingma D et al. Detection of human herpesvirus 6 and human papillomavirus 16 in cervical carcinoma. *Am J Pathol* 1994;**145**:1509-16.
12. Chan PK, Chan MY, Li WW, Chan DP, Cheung JL, Cheng AF. Association of human beta-herpesviruses with the development or cervical cancer: bystanders or cofactors. *J Clin Pathol* 2001;**54**:48-53.
13. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;**337**:1343-9.
14. Bosch FX, Cardis E. Cancer incidence correlations: genital, urinary and some tobacco-related cancers. *Int J Cancer* 1990;**46**:178-84.
15. Bosch FX, Muñoz N, De Sanjosé S, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;**52**: 750-8.
15. Chaouki N, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CHJLM, El Gueddari B, El Ghazi et al. The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *Int J Cancer* 1998;**75**:546-554.
16. Chuang TY, Perry HO, Kurland LT, Ilstrup DM. Condylomata acuminata in Rochester, Minnesota, 1950-1978. *Arch Dermatol* 1984;**120**:469-83.
17. Bosch FX, De Sanjosé S, Lloveras B. Epidemiología de la infección por VPH. En: *Infección VPH en el área genital*. Ed Virgilio Palacio. 3 M España SA. 2000:37-45.
18. Munk C, Svare EI, Poll P, Bock JE, Kjaer KS. History of genital warts in 10838 women 20 to 29 years of age from the general population. *Sex Transm Dis* 1997;**24**:567-72.
19. Xercavins J, Galindo A, Centeno C. *Condilomas en portadoras HIV*. Actas de la 12ª Reunión anual de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. 2000, 21-23 Julio. Barcelona.
20. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med* 1998;**338**:423-8.
21. Tanaka H, Karube A, Tanaka T, Nakagani O. Much higher risk of premalignant cervical diseases in younger woman positive for HPV 16 than in older

- women positive for HPV 16. *Microbiol Immunol* 2001;**45**:323-6.
22. Vizcaino P, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios X, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 1998; **75**:536-45.
23. Schwartz SM, Daling JR, Shera KA, Madeleine MM, McKnight B, Galloway et al. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2001; **19**:1906-15.
24. Hagensee ME. Progress in the development of HPV vaccines. *Infect Med* 1997;**14**:555-6, 559-564.
25. Kaufmann AM, Nieland J, Schinz M, Nonn M, Gabelsberger J, Meissner H et al. HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles induce specific HLA-restricted T cells in humans after in vitro vaccination. *Int J Cancer* 2001;**92**:285-93.
26. Vázquez-Valdés F. Vacunas VPH. En: *Infección VPH en el área genital*. Ed Virgilio Palacio. 3M España SA. 2000: 295-303.
27. Carter JJ. *The natural history of HPV 16 IgG and IgA responses and HPV 6 and 18 IgG responses following incident HPV infections*. Actas "18 th International Papillomavirus Conference". 2000, 23-28 Julio. Barcelona. (057).
28. Adams M, Borysiewicz L, Fiander A, Man S, Jasnani B, Navabi H et al. Clinical studies of human papilloma vaccines in preinvasive and invasive cancer. *Vaccine* 2001;**19**:2549-56.

# Alteraciones moleculares en el cáncer genital

X. Matías-Guiu

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones moleculares implicadas en las distintas formas de cáncer genital dependen de los agentes carcinogénicos implicados. Mientras que en el cáncer de cérvix la transformación tumoral está relacionada con agentes externos como el virus del papiloma humano, el cáncer de endometrio se relaciona más con estímulos hormonales y el ovario está en relación con los fenómenos reparativos y los cambios en el epitelio de recubrimiento que ocurren en relación con la ovulación. Por limitaciones de tiempo, en esta charla se discutirán los aspectos relativos al cáncer de endometrio y más brevemente al de ovario.

## ALTERACIONES MOLECULARES DE LA HIPERPLASIA Y CARCINOMA DE ENDOMETRIO

La frecuencia del cáncer de endometrio ha aumentado significativamente en las últimas décadas; en nuestro país su incidencia anual es del 11,3 por 100.000. Este incremento se debe, entre otras causas, al aumento de la esperanza de vida de la población –se trata de una neoplasia que afecta preferentemente a mujeres de edad avanzada– y a la mayor incidencia de los factores de riesgo (hiperestrogenismo, obesidad, esterilidad, menopausia tardía, diabetes e hipertensión). Además, se ha afirmado que la administración de algunos tratamientos hormonales sustitutivos a mujeres post-

menopáusicas y de tamoxifén a pacientes con cáncer de mama, incrementará más, si cabe, el número de pacientes que desarrollará cáncer de endometrio en los próximos años.

Se ha propuesto un modelo dualístico para el cáncer de endometrio. Por una parte, existirían los carcinomas endometrioides (los más frecuentes), comúnmente asociados a los factores de riesgo previamente mencionados y precedidos por hiperplasia endometrial. Por otra, estarían los carcinomas no-endometrioides (cuyo prototipo es el carcinoma seroso papilar) que surgen a partir de un endometrio atrófico, generalmente en mujeres de edad avanzada. Diversos estudios moleculares han confirmado que los carcinomas endometrioides presentan cuatro alteraciones moleculares que pueden coexistir en ciertos tumores (inestabilidad de microsatélites y mutaciones en los genes PTEN, k-RAS y beta-catenina). En cambio, los carcinomas no-endometrioides seguirían en la mayor parte de los casos vías moleculares distintas, con mutaciones en p53 e inestabilidad cromosómica reflejada en pérdidas de heterocigosidad en diversos loci.

Una de las alteraciones más comunes de los carcinomas endometrioides es el fenómeno conocido como inestabilidad de microsatélites (IM). Consiste en que los tumores presentan alteraciones en los genes de reparación del ADN (principalmente MSH-2 y MLH-1) que dan lugar a la aparición de mutaciones secundarias en distintos genes

(fenotipo mutador). Estas mutaciones se identifican en ciertas zonas repetitivas del ADN llamadas microsatélites. En nuestra serie, la IM ocurre en el 28% de los cánceres de endometrio, porcentaje que asciende al 33% cuando se consideran exclusivamente los carcinomas endometrioides y no supera el 11% en el grupo de carcinomas no-endometrioides. Es interesante constatar que casos de carcinoma no-endometrioides con IM muestran pequeños focos de carcinoma endometriode; se puede teorizar que estos carcinomas no-endometrioides pudieran resultar de dediferenciación de carcinomas endometrioides con IM.

Las pacientes con carcinoma de endometrio familiar (que aparece en el contexto del síndrome del cáncer de colon no asociado a poliposis o síndrome de Lynch tipo II) presentan mutaciones germinales de los genes MSH-2 y MLH-1 que se asocian con deleciones del otro alelo en las células tumorales. La coexistencia de ambas alteraciones hace que ocurran errores en la reparación del ADN, con la consiguiente acumulación de mutaciones en las secuencias microsatélites. Sin embargo, los carcinomas de endometrio esporádicos con inestabilidad de microsatélites presentan muy raramente mutaciones somáticas en estos genes. Recientemente hemos podido demostrar que la gran mayoría de carcinomas endometrioides de endometrio asociados a IM presenta hipermetilación del promotor del gen MLH-2 (11 de 12 casos, 91%). La hipermetilación es responsable de la inactivación del gen y del subsiguiente desarrollo del fenómeno de la IM. Decidimos estudiar ambos fenómenos (hipermetilación del promotor de MLH-1 e IM) en hiperplasias de endometrio de diverso grado (simples, complejas y atípicas). Demostramos la existencia de hipermetilación del promotor de MLH-1 en 8 de 16 (7%) hiperplasias de endometrio, todas ellas hiperplasias atípicas. Sólo 4 de las 8 hiperplasias con hipermetilación de MLH-1 presentaron inestabilidad de microsatélites. Estos resultados sugieren que la hipermetilación del promotor de hMLH-1 es una alteración inicial en el desarrollo del carcinoma endometriode de endometrio, manifestándose de forma precoz en algunas hiperplasias endo-

metriales. La IM ocurriría en una fase posterior. El hecho de que las pacientes con hiperplasia endometrial con hipermetilación de MLH-1 e IM desarrollaron un carcinoma endometriode parece indicar que la aparición de la IM podría constituir un indicador de probabilidad de la transformación maligna.

El hecho de que en los carcinomas de endometrio con IM exista hipermetilación del promotor de MLH-1 y que en los cánceres de colon y estómago con IM haya hipermetilación del promotor de ciertos genes (p16, TSP-1, IGF-2, HIC-1) ha llevado a algunos autores a especular que las alteraciones en la metilación serían precursoras del llamado fenotipo mutador de microsatélites. Se ha llegado a proponer el término "fenotipo metilador de islas de CpG" (*CpG island methylator phenotype*; CIMP) para este fenómeno. Es posible que los carcinomas de endometrio con IM presenten metilación en otros genes (p. ej., el receptor de estrógenos alfa y los genes p27, p16, p15 y p14) como reflejo del proceso de metilación que probablemente subyace al fenómeno de la IM.

Estudios previos realizados en cánceres de colon y estómago han indicado que existen varios posibles genes diana en los que ocurren las mutaciones secundarias al fenómeno de la IM: el receptor II del TGF beta, el receptor del IGF II, BAX, MSH3 y MSH6. De todos ellos, BAX es el que ha proporcionado los resultados más interesantes. BAX es un gen supresor tumoral implicado en la apoptosis, que posee una secuencia corta de ocho desoxiguanosinas en su tercer exon. Esta pequeña zona repetitiva actúa, de hecho, como un microsatélite, por lo que es lógico que sea una diana para errores de replicación en aquellos tumores con IM. En 7 de 13 carcinomas endometrioides con probada IM identificamos mutaciones en esta región de BAX. Sin embargo, la distribución de las mutaciones fue distinta en estas neoplasias; mientras que en dos tumores se encontraron las mutaciones en diversas zonas de la neoplasia, en los 5 casos restantes se identificaron exclusivamente en una zona del tumor. Estos hallazgos sugieren que las mutaciones del BAX representan una etapa más avanzada en la progresión tumoral de los car-

cinomas endometrioides con IM. Al expandir la serie y estudiar los trectos mononucleótidos de los otros genes diana, identificamos mutaciones en uno o más de ellos en el 70,8% de los casos (17 de 24). Se hallaron en BAX (11 de 24; 45,8%), TGF-II (0 de 24; 0%), IGFIIR (3 de 24; 12,5%), MSH3 (6 de 24; 25%) o MSH6 (0 de 24; 0%). El estudio comparativo de las mutaciones de BAX, TGBRII, IGFRII, MSH3 y MSH6 en los carcinomas endometriales y en sus metástasis ganglionares ha permitido demostrar que las mutaciones en el tracto mononucleótido de IGFRII se encuentran con más frecuencia en las metástasis que en los tumores primarios, lo que sugiere que estas mutaciones pueden conferir una ventaja de crecimiento a una subclona tumoral que se traduzca en una mayor tendencia a la progresión y a la diseminación. Otros genes que contienen microsatélites en su secuencia codificante y que son candidatos a ser genes diana en este proceso son el receptor de estrógenos alfa, MBD4, CHK1, Caspasa-5, ATR, Bcl-10, FAS, Apaf y BRCA-2.

Las mutaciones en el gen PTEN son muy frecuentes en los carcinomas endometrioides de endometrio, especialmente en aquellos con IM. En un reciente estudio hemos detectado mutaciones de PTEN en el 51,5% de los carcinomas endometrioides de endometrio de nuestra serie. Las mutaciones ocurrieron más frecuentemente en los carcinomas con IM (60%) en comparación con los que no la presentaban (35%). En un 45% de los carcinomas endometrioides con IM y mutaciones de PTEN, éstas se localizaron en dos pequeños microsatélites de su secuencia codificante, lo que nos permitió, por primera vez en la literatura, dar una explicación verosímil a la frecuente asociación de PTEN e IM. Por otra parte, el hecho de que las mutaciones se localicen en distintas partes de los tumores en todos los casos, y coincidan con las halladas en las hiperplasias endometriales identificadas en las mismas pacientes, sugieren que PTEN juega un papel inicial en el proceso de transformación neoplásica del endometrio.

Las mutaciones de k-RAS son también muy frecuentes en los carcinomas endometrioides de endometrio. En un reciente estudio, se han detec-

tado en el 18,9% de los carcinomas de endometrio de nuestra serie, todos ellos de tipo endometriode. Como en otras series, las hemos hallado más frecuentemente en tumores con IM (43%), que en los que no la presentaban (11%). Una aportación original de nuestro trabajo es la observación de que los casos con IM presentaron mutaciones en forma de transiciones, presuntamente relacionadas con fenómenos de metilación. Por el contrario, la mayoría de las mutaciones de k-RAS halladas en los tumores sin IM fueron transversiones, sin relación con metilación. Ya hemos discutido previamente la frecuente asociación de metilación e IM. En este contexto, la presencia de mutaciones de k-RAS atribuibles a metilación previa en tumores con IM permite explicar la alta incidencia de mutaciones en estos tumores.

Finalmente, se han descrito mutaciones del gen CTNNB1, con acumulación intranuclear de beta-catenina en un número significativo de cánceres de endometrio, sin aparente relación con la inestabilidad de microsatélites o mutaciones en k-RAS o PTEN. La beta-catenina, codificada por el gen CTNNB1, forma habitualmente complejos con alfa-catenina y e-cadherina en la membrana citoplasmática. La beta-catenina que no se une a estos complejos, circula por el citoplasma hasta que se une a la proteína codificada por el gen APC, lo que conlleva su degradación. Si los niveles de beta-catenina citoplasmática superan la actividad degradadora de la proteína APC, beta-catenina entra en el núcleo, en donde actúa como factor de transcripción por la vía de LEF-1, induciendo la transcripción de diversos genes como ciclina D1, c-MYC o metaloproteasa 7. La degradación de beta-catenina por APC y el sistema de la ubiquitina, se produce mediante la interacción entre APC y el exón 3 del gen CTNNB1. Para ello es necesario que beta-catenina se fosforilice en sus residuos serina o treonina. Los tumores con mutación en el exón 3 de CTNNB1 (preferentemente en los residuos serina o treonina y en los codones 32, 33, 34, 37, 41 y 45) no producen degradación de beta-catenina, la cual se acumula en el citoplasma y en el núcleo, donde activa la transcripción de sus genes diana por la vía Tcf4-LEF1.

## ALTERACIONES MOLECULARES DEL CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario es mucho más heterogéneo que el cáncer de endometrio. Existen diversos tipos histológicos y cada subtipo parece obedecer a alteraciones moleculares distintas. Los cánceres de ovario son tumores del epitelio superficial, que se diferencia en diversas direcciones, dando lugar a carcinomas serosos, carcinomas mucinosos, carcinomas endometrioides, carcinomas de célula clara o carcinomas transicionales. Por último, tenemos los carcinomas indiferenciados, que no son más que manifestaciones extremas de dediferenciación de las otras variedades.

Los carcinomas serosos parecen presentar alteraciones moleculares distintas a los otros. Es conocido que el carcinoma seroso papilar es el tipo histológico más frecuente en las pacientes con el síndrome del cáncer de mama y ovario familiar. Esto hizo pensar que tal vez las alteraciones hereditarias (germinales) que subyacen al desarrollo de estos tumores familiares (BRCA-1 y BRCA-2) participarán también en los más frecuentes carcinomas serosos esporádicos. Existen muchas evidencias que demuestran la participación de pérdidas alélicas en ambos genes, junto a hipermetilación del promotor de BRCA-1 y, en menos medida, a mutaciones somáticas en ambos genes. También se ha especulado sobre un papel del gen RB-1. Dichas alteraciones son mucho menos frecuentes en los otros tipos histológicos, con la salvedad de los carcinomas endometrioides que tienen zonas de diferenciación papilar serosa.

De los carcinomas mucinosos sabemos muy poco. De hecho, son muy infrecuentes en comparación con los tumores mucinosos benignos y borderline. La alteración más frecuente es la mutación en el gen k-RAS. Sin embargo, no está claro el papel de este gen en la transformación maligna, ya que las mutaciones son también frecuentes en los tumores benignos y borderline.

Los carcinomas endometrioides y de célula clara deben englobarse en el mismo grupo de neoplasias; ambos suelen originarse de focos de endometriosis preexistentes y frecuentemente coe-

xisten en un mismo tumor. Desde un punto de vista molecular, estos tumores son similares, aunque no idénticos a sus contrapartidas uterinas. Presentan inestabilidad de microsatélites, mutaciones de PTEN y mutaciones de CTNNB1, con acumulación intranuclear de beta-catenina, aunque en frecuencia distinta a los cánceres de endometrio. Es interesante constatar que los carcinomas endometrioides con áreas de diferenciación serosa presentan alteraciones en 17q y 13q, de forma similar a los carcinomas serosos. Esto es muy interesante, porque estos hallazgos correlacionan con el comportamiento biológico de estos tumores mixtos, que es más próximo al de los carcinomas serosos que al de los carcinomas endometrioides puros.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analysis. *Verh Dtsch Ges Path* 1997;**81**:228-232.
2. Burke RT, Kessis Th D, Cho KR, Hedrick L. Microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Oncogene* 1994;**9**:1163-1166.
3. Risinger JI, Berchuck A, Kohler MF, Watson P, Lynch HT, Boyd J. Genetic instability of microsatellites in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1993;**53**:5100-5103.
4. Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, Li Y, Sawai H, Reed JC, Perucho M. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* 1997;**275**:967-969.
5. Yamamoto H, Sawai H, Perucho M. Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res* 1997;**57**:4420-4426.
6. Prat J, Oliva E, Lerma E, Vaquero M, Matias-Guiu

- X. Uterine papillary serous adenocarcinoma. A 10-case study of p53 and c-erbB-2 expression and DNA content. *Cancer* 1994;**74**:1778-1783.
7. Catasús LL, Machin P, Matias-Guiu X, Prat J. Microsatellite instability in endometrial carcinomas clinico-pathologic correlations in a series of 42 cases. *Hum Pathol* 1998;**29**:1160-1164.
  8. Esteller M, Catasús LL, Matias-Guiu X, Mutter GL, Prat J, Baylin SB, Herman JG. hMLH-1 promoter hypermethylation is an early event in human endometrial tumorigenesis. *Am J Pathol* 1999;**155**:1767-1772.
  9. Catasús LL, Matias-Guiu X, Machin P, Muñoz J, Prat J. BAX somatic frameshift mutations in endometrioid adenocarcinomas of the endometrium: Evidence for a tumor progression role in endometrial carcinomas with microsatellite instability. *Lab Invest* 1998;**78**:1439-1444.
  10. Catasús LL, Matias-Guiu X, Machin P, Zannoni GF, Scambia G, Panici PB, Prat J. Frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in endometrial carcinomas with microsatellite instability. *Cancer* 2000;**88**:2290-2297.
  11. Bussaglia E, Del Río E, Matias-Guiu X, Prat J. PTEN mutations in endometrial carcinomas. A molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases. *Hum Pathol* 2000;**31**:312-317.
  12. Lagarda H, Catasús LL, Argüelles R, Matias-Guiu X, Prat J. K-RAS mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol* 2001;**193**:193-199.
  13. Ahuja N, Mohan AL, Li Q y cols. Association between CpG island methylation and microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1997;**57**:3370-3374.
  14. Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis; epigenetics joins genetics. *TIG* 2000;**16**:168-173.
  15. Toyota M, Ho C, Ahuja N. Identification of differentially methylated sequence in colorectal cancer by methylated CpG island amplification. *Cancer Res* 1999;**59**:2307-2312.
  16. Toyota M, Ahuja N y cols. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1999;**96**:8681-8686.
  17. Toyota M, Ahuja N, Suzuki H y cols. Aberrant methylation in gastric cancer associated with the CpG methylator phenotype. *Cancer Res* 1999;**59**:5438-5442.
  18. Issa J, Ottaviano PJ, Celano YL y cols. Methylation of the estrogen receptor CpG island links aging and neoplasia in human colon. *Nature Genetics* 1994;**7**:536-540.
  19. Esteller M, Tortola S, Toyota M y cols. Hypermethylation-associated inactivation of p14ARF is independent of p16INK4a methylation and p53 mutational status. *Cancer Res* 2000;**60**:129-133.
  20. Shiozawa T, Nikaïdo T, Shimizu M, Zhai Y, Fujii S. Immunohistochemical analysis of the expression of cdk4 and p16INK4 in human endometrioid-type endometrial carcinoma. *Cancer* 1997;**80**:2250-2256.
  21. Quian X, Jin L, Kulig E, Lloyd RV. DNA methylation regulates p27kip1 expression in rodent pituitary cell lines. *Am J Pathol* 1998;**153**:1475-1482.
  22. Bamberger AM, Riethdorf L, Milde-Langosch K y cols. Strongly reduced expression of the cell cycle inhibitor p27 in endometrial neoplasia. *Virchows Arch* 1999;**434**:423-428.
  23. Assikis VJ, Bilimoria MM, Muenzner HD, Lurain JR, Jordan VC. Mutations of the estrogen receptor in endometrial carcinoma: evidence of an association with high grade tumor grade. *Gynecol Oncol* 1996;**63**:192-199.
  24. Bader S, Walker M, Hendrich B, Bird A, Bird C, Hooper M, Wyllie A. Somatic frameshift mutations

- in the MBD4 gene of sporadic colon cancers with mismatch repair deficiency. *Oncogene* 1999; **18**:8044-8047.
25. Bertoni F, Codegani AM, Furlan D, Tibiletti MG, Capella C, Broggin M. CHK1 frameshift mutations in genetically unstable colorectal and endometrial cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; **26**:176-180.
26. Schwartz S, Yamamoto H, Navarro M, Maestro M, Raventós J, Perucho M. Frameshift mutations at mononucleotide repeats in caspase-5 and other target genes in endometrial and gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res* 1999; **59**:2995-3002.
27. Mironov N, Jansen LAM, Zhu WB, Aguelon AM, Reguer G, Yamasaki H. A novel sensitive method to detect frameshift mutations in exonic repeat sequences of cancer-related genes. *Carcinogenesis* 1999; **20**:2189-2192.
28. Koul A, Nilbert M, Borg A. A somatic BRCA-2 mutation in RER+ endometrial carcinomas that specifically deletes the aminoterminal transactivation domain. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; **24**:207-212.
29. Fukuchi T, Sakamoto M, Tsuda y cols. Beta-catenin mutations in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res* 1998; **58**:3526-3528.
30. Kobayashi K, Sagae S, Nishioka Y y cols. Mutations of the beta-catenin gene in endometrial carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1999; **90**:55-59.
31. Mirabelli-Primdahl L, Gryfe R, Kim H y cols. Beta-catenin mutations are specific for colorectal carcinomas with microsatellite instability but occur in endometrial carcinomas irrespective of mutator pathway. *Cancer Res* 1999; **59**:3346-3351.
32. Brabletz Th, Jung A, Dag S, Hlubek F, Kirchner TH. Beta-catenin regulates the expression of the matrix metalloproteinase-7 in human colorectal cancer. *Am J Pathol* 1999; **155**:1033-1038.
33. Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I y cols. The cyclin D1 gene es a target of the beta-catenin/LEF-1 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**:5522-5527.
34. Palacios J, Moreno-Bueno G, Catasús LL, Matias-Guiu X, Prat J, Gamallo C. Beta and gamma-catenin expression in endometrial carcinoma. Relationship with clinicopathological features and microsatellite instability. *Virchows Arch* 2001; **438**:464.
35. Machin P, Catasús LL, Pons C, Muñoz J, Matias-Guiu X, Prat J. CTNNB1 mutations and beta-catenin expression in endometrial carcinomas. *Human Pathol* (in press).
36. Matias-Guiu X, Catasús LL, Bussaglia E, Lagarda H, García A, Pons C, Muñoz J, Argüelles R, Machin P, Prat J. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2001; **32**:569-577.
37. Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors. *Cancer* 1997; **79**:1581-1586.
38. Cuatrecasas M, Erill N, Musulen E, Costa I, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in non-mucinous ovarian epithelial tumors. *Cancer* 1998; **82**:1088-1095.
39. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of ovarian cancer. *Virchows Arch* 1998; **433**:103-111.
40. García A, Bussaglia E, Machin P, Matias-Guiu X, Prat J. Loss of heterozygosity on chromosome 17q in epithelial ovarian tumors: association with carcinomas with serous differentiation. *Int J Gynecol Pathol* 2000; **19**:152-157.
41. Esteller M, Silva JM, Domínguez G, Bolnilla F, Bussaglia E, Matias-Guiu X, Lerma E, Prat J, Harkes I, Repasky EA, Gabrielson E, Schutte M, Baylin SB, Herman JG. Promoter hypermethylation is a cause of BRCA-1 inactivation in sporadic breast

- and ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;**92**:564-569.
42. Gras E, Cortés J, Díez O, Alonso C, Matias-Guiu X, Baiget M, Prat J. Loss of heterozygosity on chromosome 13q12-q14, BRCA-2 mutations and lack of BRCA-2 promoter hypermethylation in sporadic epithelial ovarian tumors. *Cancer* 2001;**92**:787-795.
43. Gras E, Pons C, Machin P, Matias-Guiu X, Prat J. Loss of heterozygosity at the RB-1 locus and pRB immunostaining in epithelial ovarian tumors: A molecular, immunohistochemical, and clinicopathologic study. *Int J Gynecol Pathol* (in press).
44. Gras E, Catassus LL, Argüelles RM, Moreno-Bueno G, Palacios J, Matias-Guiu X, Prat J. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer* (in press).



# Marcadores tumorales en neoplasias del aparato genital femenino

R. Molina, J.A. Lejarcegui, A. Roviroso, B. Mellado, J. Ordi, L.M. Puig Tintoré, A. Biete, X. Iglesias

## DEFINICIÓN

El término marcador tumoral, se aplica para definir a toda sustancia de carácter bioquímico producida bien por las células tumorales, bien por el organismo del huésped, y que permiten conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno. Con frecuencia los marcadores tumorales son detectados en el suero u otros líquidos biológicos, comportándose por tanto como indicador, o señal a distancia, de la presencia de una neoplasia.

De acuerdo con esta definición, son numerosas las sustancias que pueden ser consideradas como marcadores tumorales, cuyas funciones orgánicas son dispares, incluyendo enzimas, proteínas más o menos complejas, hormonas, diversos antígenos de función desconocida, proteínas codificadas por oncogenes, etc. Es importante considerar también que la mayoría de los marcadores tumorales no son sustancias específicas del cáncer, sino parámetros cuya síntesis está aumentada en presencia de un tumor maligno. Asimismo, al ser producido por la célula neoplásica, a mayor número de células y estadio, mayores concentraciones<sup>(1)</sup>.

## PRINCIPALES MARCADORES TUMORALES

A continuación se describen los principales marcadores empleados actualmente, en la práctica diaria de un laboratorio convencional, para el

estudio de neoplasias del aparato genital femenino y de la mama. En la tabla 1 se esquematizan estos marcadores y los principales tumores donde su empleo se ha demostrado de utilidad<sup>(1,2)</sup>.

**Alfa-fetoproteína (AFP).** La AFP es una glicoproteína de 69.000 d de peso molecular y con una composición en aminoácidos muy similar a la albúmina, de la que se diferencia, fundamentalmente, en su porción aminoterminal. Al igual que la albúmina, su función se centra en el transporte de diversas sustancias como ácidos grasos, bilirrubina y diversos iones como el zinc o el cobre. La síntesis de AFP comienza precozmente, primero a partir del saco vitelino y después a través del hígado fetal, siendo durante algún tiempo la proteína mayoritaria del suero del feto. Pocas semanas después del nacimiento, la concentración sérica de AFP desciende notablemente, situándose, en adultos sanos, por debajo de los 10 ng/mL. Los niveles séricos de AFP se incrementan de forma moderada en la cirrosis hepática, sin superar los 50 ng/mL, mientras que se encuentran niveles muy elevados en el cáncer primitivo de hígado, en tumores testiculares no seminomatosos, en tumores del seno endodérmico y en un escaso porcentaje de pacientes con tumores gastrointestinales<sup>(1)</sup>.

**Fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica ( $\beta$ -HGC).** La HGC es una hormona glicoproteica sintetizada por las células sincitiotrofoblásticas de la placenta, formada por dos subu-

**TABLA 1. MARCADORES TUMORALES EN NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS**

<b>Tumor</b>	<b>Marcadores</b>
<i>Cáncer de ovario</i>	
Epiteliales no mucinosos	CA 125
Mucinosos	CA 19.9, CEA, CA 125
Tumores de células germinales	AFP, $\beta$ -HCG
Tumores del seno endodérmico	AFP
Teratomas inmaduros	AFP, $\beta$ -HCG
Tumores de la granulosa	Inhibina
<i>Cáncer de útero</i>	
Tumores de endometrio	CEA, CA 19.9, CA 12.5
Cáncer de cérvix	
Escamosos	SCC
Adenocarcinomas	CEA, CA 125, CA 19.9
<i>Cáncer de vulva</i>	SCC

nidades, alfa y beta. La subunidad alfa es idéntica, en cuanto su secuencia aminoacídica, a la subunidad alfa de las hormonas FSH, LH y TSH. La subunidad beta es específica con distinta composición de aminoácidos, principalmente en su porción carboxiterminal<sup>(3)</sup>. La síntesis de HGC se inicia a partir del octavo día después de la fecundación, dobla sus niveles cada 2-4 días, alcanza su pico máximo entre las 10-12 semanas de gestación, y posteriormente sus niveles séricos descienden durante el resto del embarazo. Fuera del período de embarazo, la presencia de  $\beta$ -HGC en el suero de adultos sanos es indetectable. La determinación de  $\beta$ -HGC en el suero, se emplea como marcador para el estudio de pacientes con tumores testiculares no seminomatosos y en tumores derivados de células germinales. Aumentos moderados de los niveles séricos de  $\beta$ -HGC, se han encontrado en un escaso porcentaje de pacientes con tumores gástricos y pulmonares.

**Antígeno carcinoembrionario (CEA).** Es una glicoproteína de elevado peso molecular (180.000 d) identificada en metástasis de carcinoma colorectal<sup>(4)</sup>. La concentración sérica de CEA en adultos sanos se sitúa por debajo de los 5 ng/mL, si bien cifras entre 5 y 10 ng/mL pueden ser detec-

tados en el 5% de los sujetos fumadores, y entre 15 y 20 ng/mL en diversas patologías, principalmente la cirrosis hepática, la insuficiencia renal, enfermedades inflamatorias digestivas, como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Cronh y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>(1)</sup>. El CEA es el marcador más ampliamente utilizado, pudiendo detectarse aumentos notables de su concentración sérica en numerosos tumores epiteliales: colon y recto, pulmón, mama, neoplasias de cabeza y cuello, etc<sup>(1)</sup>.

**Antígeno carbohidrato CA 125.** Es una glicoproteína compleja, de elevado peso molecular, sintetizado por células de las estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompa de Falopio, endocérvix y fondo vaginal) y de los mesotelios (pleura, pericardio, peritoneo). La concentración sérica de CA 125 en adultos se sitúa, en condiciones normales, por debajo de las 35 U/mL. Se pueden encontrar niveles séricos por encima de este límite, en procesos que afecten a tejidos ricos en este marcador, destacando las peritonitis, derrames pleurales, pericárdicos y ascíticos, y en la endometriosis<sup>(5-7)</sup>. En pacientes con cirrosis hepática y ascitis se pueden encontrar concentraciones de CA 125 similares a los hallados

en pacientes con cáncer de ovario<sup>(7)</sup>. El principal uso de la determinación del CA 125 como marcador se centra en el estudio de pacientes con tumores epiteliales del ovario, sobre todo los de estirpe serosa y en algunas variedades histológicas del cáncer de pulmón.

**Antígeno carbohidrato CA 19.9.** Es un antígeno glicoproteico muy complejo, aislado a partir de una línea celular de carcinoma colorrectal. El CA 19.9 ha sido detectado mediante inmunohistoquímica en el tracto gastrointestinal de fetos y neonatos. En el suero de adultos sanos, se consideran como normales los niveles de CA 19.9 inferiores a las 37 U/mL. Incrementos de la concentración de CA 19.9 se pueden detectar principalmente en el suero de pacientes con enfermedades hepáticas que cursan con colostasis y en pacientes con pancreatitis. El CA 19.9 es empleado principalmente en neoplasias gastrointestinales, siendo el marcador de elección en carcinomas pancreáticos. También pueden detectarse incrementos de CA 19.9 en el suero de pacientes con neoplasias ováricas, principalmente adenocarcinomas mucinosos, o en algunos tipos histológicos del cáncer de pulmón.

**Antígeno asociado a los carcinomas escamosos (SCC).** El antígeno SCC pertenece a la familia de inhibidores de las proteasas, y constituye la fracción más neutra del antígeno TA-4 descrito por Kato y cols<sup>(8)</sup>. El SCC puede detectarse en tejidos escamosos normales: cérvix, vagina, vulva, esófago, etc. En el suero de adultos sanos, los niveles de SCC se sitúan por debajo de los 2 ng/mL, pudiéndose detectar cifras por encima de este límite en el 1-7% de pacientes con enfermedades ginecológicas benignas y en casi el 60% de pacientes con insuficiencia renal<sup>(9,10)</sup>. El SCC se emplea como marcador en neoplasias epidermoides de diferente origen principalmente de cabeza y cuello, pulmón y cérvix uterino.

**Citoqueratinas.** Existen principalmente 3 marcadores tumorales asociados a las citoqueratinas: el antígeno polipeptídico tisular (TPA), el antígeno polipeptídico tisular específico (TPS) y el CYFRA 21-1. Las diferencias entre ellos dependen de la citoqueratina que detectan: el TPA, las

citoqueratinas 8 y 18, el TPS la 18 y el CYFRA la 19<sup>(1,13,14)</sup>. Esta clara diferenciación a nivel tisular, no se refleja a nivel periférico, pues en el suero se obtienen resultados similares usando tanto el TPA como el TPS, siendo algo diferente el CYFRA 21.1. Incrementos séricos de citoqueratinas se detectan en numerosas enfermedades benignas, principalmente asociadas a proliferación y se emplean como marcadores principalmente en tumores broncopulmonares, mamarios y ováricos.

## UTILIDAD CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE MARCADORES TUMORALES

Como ya se ha comentado anteriormente, la escasa sensibilidad de estas pruebas en los estadios iniciales de la enfermedad hace que, con alguna excepción, los marcadores no sean útiles en el diagnóstico del cáncer, pero tienen gran importancia en el control de la eficacia del tratamiento, en el establecimiento del pronóstico, son herramientas útiles para el seguimiento clínico y son de gran utilidad para el diagnóstico precoz de recidivas. A continuación se evalúan las principales aplicaciones clínicas de los marcadores en los principales tumores ginecológicos.

## TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES

Los tumores trofoblásticos son un ejemplo ideal de la aplicación de los marcadores tumorales cuando existe un tratamiento curativo de la neoplasia. En la década de los cincuenta, el 80% de las pacientes con coriocarcinoma, fallecían a causa de la neoplasia, mientras que actualmente el 95% de estas pacientes se curan gracias a dos factores: la existencia de una quimioterapia eficaz y la existencia de un marcador tumoral ideal, la  $\beta$ -HGC. En el manejo de pacientes con tumores trofoblásticos el uso de la determinación de  $\beta$ -HGC es aplicable a las siguientes etapas<sup>(1,14)</sup>:

**Diagnóstico.** Durante el embarazo, niveles séricos de  $\beta$ -HGC superiores a los correspondientes

a la semana de gestación, deben hacer sospechar la existencia de una mola hidatiforme. La persistencia o incremento de los niveles de  $\beta$ -HGC tras un embarazo a término, sugieren la existencia de enfermedad trofoblástica.

**Evolución.** En pacientes con una mola hidatiforme, en el 90% de los casos, los niveles séricos de  $\beta$ -HGC deben descender paulatinamente y normalizarse en las ocho semanas siguientes a la evacuación del tejido molar, de lo contrario es necesario pensar que ha quedado algún resto de dicho tejido. Por todo ello, las pacientes con una mola hidatiforme deben someterse al análisis de  $\beta$ -HGC cada semana hasta la normalización de sus cifras, bisemanalmente durante los siguientes tres meses y mensualmente durante los siguientes dos años.

**Necesidad de tratamiento complementario.** La persistencia de niveles muy elevados de  $\beta$ -HGC a las 4 semanas después de la evacuación de la mola, el incremento de los mismos o la persistencia de niveles detectables más allá de las 8 semanas postevacuación, indica persistencia del tejido molar y la necesidad de iniciar tratamiento quimioterápico<sup>(13,14)</sup>.

**Control de la eficacia del tratamiento.** Los niveles séricos de  $\beta$ -HGC reflejan la evolución de este tumor. Su control seriado permite conocer la eficacia terapéutica, puesto que sus niveles disminuirán en los casos en los que haya una buena respuesta, mientras que la persistencia de niveles elevados o su incremento indicarán resistencia al tratamiento y la necesidad de cambiar la pauta quimioterápica.

**Duración del tratamiento.** Diversos nomogramas han establecido una correlación entre los niveles séricos de  $\beta$ -HGC y el número de células productoras de este marcador, por lo que, de acuerdo a este nomograma, el tratamiento quimioterápico debe administrarse el doble de tiempo que tardó en normalizarse la  $\beta$ -HGC. Por regla general, las pacientes con negatividad de la hormona durante un año, se consideran clínicamente curadas, aunque el seguimiento debe realizarse con determinaciones periódicas al menos durante dos años<sup>(13,14)</sup>.

## CÁNCER DE OVARIO

### Carcinomas germinales del ovario

#### *Carcinomas epiteliales*

El 80-90% de los carcinomas ováricos se originan a partir del estrato seroso mesotelial de las gónadas y dan lugar a tumores con diferentes histologías. El principal marcador, con utilidad clínica probada, para el estudio de pacientes con cáncer de ovario es el CA 125. Su sensibilidad se relaciona tanto con el estadio (estadio I: 50%, estadio II: 70%, estadios III y IV: 90%), como con el tipo histológico, presentando su máxima sensibilidad en los carcinomas serosos<sup>(1,15-20)</sup>. Como ya se comentó anteriormente, se pueden encontrar niveles séricos elevados de CA 125 en diversas enfermedades benignas<sup>(1,5-7)</sup>. En patología ginecológica destacan los incrementos de las cifras de CA 125 observados en la endometriosis, principalmente en quistes endometriósicos, anexitis, miomas uterinos y en un 10% de los quistes ováricos<sup>(1,5-7,26-30)</sup>. Asimismo, pequeños incrementos de CA 125 se pueden detectar en algunas mujeres premenopáusicas durante la menstruación<sup>(6)</sup>.

Las principales aplicaciones del CA 125 son:

**Despistaje del carcinoma ovárico.** Se considera que el diagnóstico de los tumores ováricos asintomáticos, permitiría la curación del 80-90% de las pacientes con quimioterapia y cirugía. Diversos métodos de imagen, en especial ultrasonografía y Doppler color están siendo empleados para el diagnóstico precoz, con una sensibilidad diagnóstica notable, pero con un coste/beneficio elevado.

Diversos autores han sugerido el empleo de la determinación de CA 125 para el despistaje de este tumor, a pesar de su baja sensibilidad en estadios I (40-50%) y de la existencia de falsos positivos en patología ginecológica<sup>(1,26-30)</sup>. En un estudio coordinado por el Royal London Hospital, durante cuatro años, todas las mujeres postmenopáusicas que presentaron niveles séricos de CA 125 superiores a 30 U/mL fueron estudiadas mediante ultrasonografía, diagnosticándose 48 neoplasias ováricas con una especificidad del 99,8%<sup>(21,22)</sup>. El

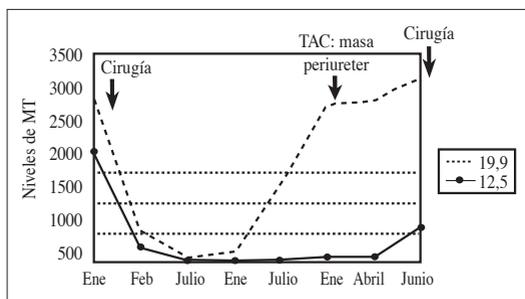
National Institute of Health (USA) ha estudiado 74.000 mujeres mediante CA 125 y ultrasonografía para ver el impacto de ambos métodos en la supervivencia. A pesar de no haber publicado aún resultados concluyentes, el NIH recomienda la determinación del CA 125 y la realización de una ultrasonografía vaginal anualmente en pacientes con alto riesgo de cáncer hereditario<sup>(20,23,24-26)</sup>.

Con objeto de disminuir el porcentaje de falsos positivos se han empleado diversos procedimientos: elaboración de algoritmos expresando los niveles de CA 125 con relación a la edad y al riesgo de la paciente; realizar un estudio secuencial de los niveles de CA 125 o recomendar el empleo de esta prueba sólo en mujeres postmenopáusicas<sup>(25)</sup>. En resumen, los datos publicados no aconsejan aún el empleo del CA 125 en el despistaje del cáncer de ovario en la población general, pero parecen de interés en población de riesgo.

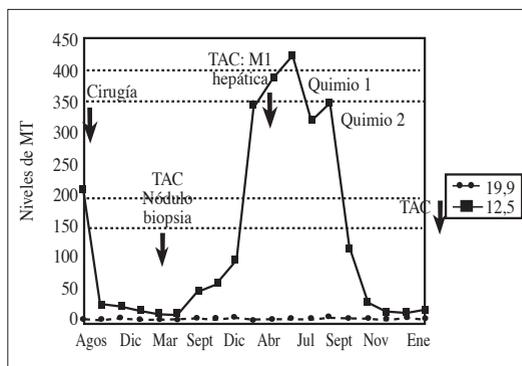
*Diagnóstico. Diagnóstico diferencial.* El diagnóstico de cáncer de ovario se realiza habitualmente mediante cirugía y diagnóstico histológico. No obstante la determinación preoperatoria puede ser útil, principalmente en mujeres postmenopáusicas, en el diagnóstico diferencial entre patología benigna y maligna. En un estudio multicéntrico prospectivo, se evaluaron 228 mujeres postmenopáusicas con masas pélvicas mediante CA 125, ecografía transvaginal y examen pélvico. La eficacia diagnóstica del CA 125 (>35 U/ml) fue del 77%, casi idéntica a la eficacia del examen pélvico (76%) y la ecografía (77%)<sup>(26)</sup>. Utilizando análisis de regresión logística, el mejor método diagnóstico fue el examen pélvico, seguido del CA 125. Es interesante indicar que no hubo ninguna paciente con cáncer y los 3 parámetros negativos<sup>(26)</sup>. Einhorn y cols.<sup>(27)</sup> evaluaron los niveles de este MT en el suero de 100 pacientes con masas abdominales. La sensibilidad fue del 78% en 18 carcinomas de ovario y la especificidad del 93% en 77 pacientes en los que no detectó enfermedad maligna. Por desgracia, en los 5 pacientes con otras neoplasias ginecológicas, también existían elevaciones del marcador. En un estudio realizado en el Hospital Clínico de Barcelona, se detectaron

valores anormales de CA 125 en el 40% de 20 pacientes con sospecha de cáncer de ovario, y que resultaron ser otras neoplasias ginecológicas<sup>(18-21)</sup>. Otros estudios han obtenido resultados similares en mujeres postmenopáusicas empleando como nivel de sospecha un nivel sérico de CA 125 por encima de las 65 U/mL<sup>(20-24,28,32,33)</sup>. En mujeres premenopáusicas, la especificidad de esta prueba es sensiblemente inferior debido a que sus niveles se pueden encontrar elevados en diversa patología benigna<sup>(5-7,19-24,29)</sup>. Jager y cols.<sup>(30)</sup> proponen el empleo conjunto de la determinación de CA 125 y de la VSG (1ª hora > 40), logrando disminuir los falsos positivos del 22% que se obtendría utilizando sólo el CA 125, a conseguir sólo un 6% de falsos positivos, utilizando ambas pruebas, aunque por desgracia, la sensibilidad disminuye cerca de un 20%. Estos resultados indican que el valor del CA 125 en el diagnóstico debe valorarse con cautela, al no ser específico, con incrementos tanto en patología benigna como neoplásica. Además, siempre que se valore un resultado de CA 125 debemos tener presente su producción por cualquier mesotelio, pleural, peritoneal o pericárdico, ya que la presencia de líquido en estas cavidades provoca incrementos del MT no relacionados con la presencia del tumor<sup>(7)</sup>. Asimismo, debe tenerse siempre en cuenta que la negatividad de CA 125 no excluye la existencia de neoplasia.

*Pronóstico.* Entre los factores clásicamente utilizados para el establecimiento del pronóstico en el cáncer de ovario se incluyen: el estadio tumoral, el grado de diferenciación del tumor, el tipo histológico y el tamaño del tumor residual tras la cirugía citorrreductora. Diversos estudios han demostrado que el estudio de los niveles séricos de CA 125 medidos antes y después del tratamiento primario es un factor pronóstico importante. Nagele y cols.<sup>(31)</sup> han observado que las enfermas con estadio I y niveles preoperatorios de CA 125 superiores a las 65 U/mL tienen un riesgo 6,5 veces mayor de fallecer por el tumor que aquéllas que presentaron niveles inferiores del marcador, independientemente de la edad, de la histología o de tener una citología positiva en el líquido de lavado peritoneal. Otros estudios han



**Figura 1.** Evolución de los niveles séricos de CA 19.9 y CA 125 en una paciente con adenocarcinoma mucinoso de ovario, estadio Ic.



**Figura 2.** Niveles séricos de CA 19.9 y CA 125 en una paciente con adenocarcinoma seroso estadio III de ovario, que presentó recidiva tumoral.

demostrado que la velocidad de descenso de los niveles del CA 125 durante la quimioterapia es un factor pronóstico independiente<sup>(32-35)</sup>. La mayoría de autores considera como signo de buen pronóstico una disminución de los niveles de CA 125 superior al 50%, tras 20 días de tratamiento<sup>(36-38)</sup>. Otros autores han demostrado que aquellas pacientes en las que los niveles de CA 125 descendían por debajo del límite superior de la normalidad (35 U/mL) antes del tercer ciclo de quimioterapia, tenían una supervivencia del 50% tras 24 meses de seguimiento, mientras que en aquellas en que no se producía este hecho, la supervivencia era sólo del 23%<sup>(37,39)</sup>

**Diagnóstico histológico.** El CA 125 en suero se relaciona con el tipo histológico, presentando niveles significativamente inferiores en los carcinomas mucinosos (mediana 99 U/mL) que en otros tipos histológicos<sup>(40,41)</sup> (mediana 627 U/mL). Es interesante resaltar que la elevación de CA 125 que se puede apreciar en el suero de pacientes con tumores mucinosos, es en gran parte debida a irritación peritoneal, ya que, mediante técnicas de inmunohistoquímica no es frecuente detectar la presencia de CA 125 en estos tumores. Por el contrario, el 70-80% de estas pacientes presenta niveles séricos muy elevados de CA 19.9 (mediana 1950 U/mL), a diferencia de lo que ocurre en otros tipos histológicos (mediana 37 U/mL) (Fig. 1). Otros marcadores empleados igualmente en neoplasias gastrointestinales como el CEA o el CA 195 presentan importantes incrementos en tumores mucinosos,

si bien las concentraciones alcanzadas por el CA 19.9 son proporcionalmente superiores, de ahí que sea el marcador de elección para el estudio de pacientes con este tipo de tumores<sup>(42-44)</sup>.

**Detección precoz de recidivas.** La principal aplicación del CA 125 es en la detección precoz de recidiva en pacientes asintomáticos. Brioschi y cols.<sup>(43)</sup> han citado incrementos de los niveles séricos de CA 125 previos a la aparición de cualquier otro signo diagnóstico en 24 de 26 pacientes con recidiva tumoral. En nuestra experiencia, el CA 125 fue el primer signo de sospecha en 36 de 45 pacientes, coincidiendo la elevación del marcador con el momento del diagnóstico en otras 5 pacientes<sup>(43)</sup>. En las figuras 1 y 2 se muestran unos ejemplos de la utilidad clínica de la determinación de marcadores en el diagnóstico precoz de las recidivas del cáncer ovárico. La sensibilidad diagnóstica del CA 19.9 es escasa, siendo de interés principalmente en los carcinomas mucinosos e indiferenciados (Fig. 1). Estos resultados y otros similares descritos por otros autores, demuestran que la determinación seriada del CA 125 es un método fácil, rápido, económico, no agresivo y de elevada sensibilidad, que aporta información adecuada para el seguimiento clínico de las pacientes con cáncer de ovario y permite además disminuir la frecuencia de realización de otros métodos de diagnóstico por la imagen<sup>(20,42,43,45)</sup>. Queda por demostrar que la aplicación precoz de tratamien-

to, en casos de recidiva detectada mediante el CA 125, mejore la supervivencia<sup>(44)</sup>.

*Estadía postquimioterapia. Second-look.* Diversos estudios han evaluado si la determinación de CA 125 después de la quimioterapia puede sustituir la indicación de realizar una intervención de *second-look*. La principal conclusión que se desprende de estos trabajos es que la detección de niveles séricos de CA 125, por encima de las 35 U/mL, se correlacionan con persistencia del tumor en el 96% de los casos, mientras que el hallazgo de cifras por debajo de las 35 U/mL, no permiten excluir la existencia de la enfermedad<sup>(41,42,45,46)</sup>. Jacobs y Bast<sup>(20)</sup> en una revisión de 15 estudios, encuentran enfermedad residual en 156 de las 165 (94,8%) pacientes que presentaban CA 125 sérico elevado. Pero, lamentablemente, también existía enfermedad en 180 de las 414 (43,4%) mujeres que presentaban valores normales del marcador. Los niveles de CA 125 se correlacionaron con la masa del tumor, encontrándose elevado en el 21% de las pacientes que presentaban enfermedad microscópica, mientras que cuando el tamaño del tumor era superior a 1 cm de diámetro, el marcador estaba elevado en el 79% de las pacientes<sup>(20,42,46,47,48)</sup>.

*Seguimiento clínico.* Evaluación de la respuesta. Las determinaciones seriadas de CA 125 permiten valorar la eficacia del tratamiento, puesto que, como puede observarse en la figura 2, sus niveles séricos disminuirán cuando se produzca una respuesta favorable al tratamiento, mientras que se observará incremento de estos niveles cuando el tratamiento no sea eficaz. Este es un hecho importante si se tiene en cuenta que este marcador presenta valores anormalmente elevados en la mayoría de las pacientes que presentan tumores subsidiarios de tratamiento quimioterápico (estadios II-III-IV), sobretodo si se excluyen los carcinomas mucinosos, que constituyen entre el 8 y el 10% de los tumores malignos del ovario, en los que el marcador de elección debe ser el CA 19.9<sup>(20,42,43,45)</sup>.

En los últimos años han sido propuestos otros marcadores, como el CA 15.3, OVX1, CA 72.4, CASA y las citoqueratinas TPA y TPS, para el estudio de pacientes con cáncer de ovario, si bien

la mayoría de estas pruebas presentan una sensibilidad que suele ser inferior a la del CA 125 y, por, lo tanto no queda clara su utilidad<sup>(44,47-50)</sup>. El TPA por ejemplo, tiene una sensibilidad elevada (80-90%) en estadios avanzados, pero también se pueden encontrar niveles patológicos en alrededor del 20% de las pacientes en remisión completa o en las enfermas con patología ovárica benigna<sup>(1,2,19,20,49)</sup>.

Ward y cols.<sup>(49)</sup> han sugerido el empleo del CASA (*cancer-associated serum antigen*) junto con el CA 125 para el seguimiento de pacientes con cáncer de ovario, permitiendo el diagnóstico de recidivas, de forma más temprana que cuando se usa sólo el CA 125. Considerando como límite superior de la normalidad los 4 ng/mL, se detectan incrementos del CASA entre el 20 y el 70% de los carcinomas ováricos, dependiendo del estadio del tumor, pero por desgracia, también se suelen encontrar niveles elevados de este antígeno en un amplio grupo de enfermedades benignas de otros órganos (pulmón, páncreas, vejiga urinaria, etc.) y en el 4% de pacientes con patología benigna del ovario<sup>(50)</sup>.

### Tumores de la granulosa

Representan entre el 2-5% de las neoplasias ováricas, originándose en el estroma ovárico. En este tipo de tumores no se detectan ninguno de los marcadores que se suelen detectar en las neoplasias epiteliales.

Los tumores del estroma, suelen ser productores de estradiol, si bien, para su estudio, se suele emplear la Inhibina como marcador tumoral. La determinación de Inhibina tiene su principal aplicación en el seguimiento clínico de las pacientes, siendo de gran interés para la valoración de la eficacia del tratamiento y para el diagnóstico precoz de recidivas<sup>(51-53)</sup>.

### Tumores germinales del ovario

En este grupo tan heterogéneo de tumores, se emplearán unos marcadores u otros en función del grado de diferenciación y del tipo histológico<sup>(2,54,55)</sup>. El estudio mediante técnicas de inmunohistoquímica de AFP y hCG en el tejido tumoral es de gran

**TABLA 2. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE SCC, CEA Y CYFRA 21.1 EN 150 PACIENTES CON CARCINOMAS DE CUELLO UTERINO (DATOS NO PUBLICADOS)**

Parámetro	SCC	Media	P	CEA	Media	p	CYFRA	P	Media
Locorregional	40% 47/117	5,7	Nds	24% 28/117	5,5	0,001	29% 16/56	Nds	3,2
Recidivas	54% 20/37	6,1		41% 15/37	3,9		37,5% 9/24		6,6
Ganglios -	25% 12/48	2,1	0,01	6% 3/48	2,7	0,03	30% 1/25	0,03	3,7
Ganglios +	45% 10/22	7,8		23% 5/22	8,8		4% 3/10		1,7
Estadio I	21% 10/47	3,9	0,01	9% 4/47	3,2	Nds	4,2% 1/24	0,04	1,6
Estadio II	44% 19/43	3,1		30% 13/43	8,2		38,9% 7/18		3,5
Estadio III	67% 16/24	12,5		38% 9/24	5,5		63,6%		4,6
Estadio IV	67% 2/3	9,4		67% 2/3	4,5		33,3%		4,4
T < 4cm	39% 34/87	4,8	0,09	18% 16/87	3	0,04	3,7% 1/27	0,01	1,5
T > 4 cm	43% 12/28	8,4		43% 12/28	5,9		53% 8/15		4,3
Escamosos	48% 45/94	6,7	0,02	24% 23/94	5,7	Nds	28% 13/47	Nds	3,2
Adenocarcinoma	10% 1/11	1,3		18% 2/11	4,2		33,3% 2/6		3,4
Adenoescamoso	11% 1/9	1,7		33% 3/9	4,2		66,6% 2/3		4,1
Paramet-	31% 16/52	4,4	0,09	10% 5/52	3,8	0,035	4,2% 1/24	0,01	1,7
Parametr +	57% 17/30	7		37% 11/30	7,5		43% 9/21		4,2

ayuda para el diagnóstico y la clasificación histológica de estos tumores<sup>(55)</sup>. Así, los tumores que se originan en la célula germinal primigenia, como los disgerminomas, suelen sintetizar tanto AFP como hCG, mientras que los tumores derivados de células trofoblásticas producen hCG y los tumores con componentes del saco vitelino producen AFP<sup>(2,55,56)</sup>. A nivel sérico, la principal utilidad de estos marcadores tumorales es en el seguimiento y en la detección precoz de recidiva, debiendo emplearse siempre ambos marcadores.

### CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Después del de mama, el cáncer de cérvix, representa la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo femenino. El 90% de los carcinomas de cérvix son carcinomas epidermoides o escamosos, mientras el 10% restante son adenocarcinomas o carcinomas adenoescamosos.

#### Carcinoma epidermoide de cérvix

El cáncer de cérvix es la segunda causa de

muerte por cáncer en mujeres de los países occidentales. La supervivencia global a los cinco años es de aproximadamente del 70%, si bien en estadios iniciales llega casi al 90%.

La histología más frecuente en el carcinoma de cérvix es el escamoso (90%), seguido del adenocarcinoma y de los carcinomas adenoescamosos. Mucho más raros son los tumores neuroendocrinos o los sarcomas.

#### Carcinomas epidermoides de cérvix

El principal marcador utilizado en estos tumores es el SCC, que presenta una sensibilidad que varía según el estadio, oscilando entre el 2-38% en estadio I (2% en tumores intraepiteliales), entre el 43-70% en estadio II, 83-91% en estadio III y superior al 90% en estadio IV<sup>(10,57-59)</sup>.

Las principales aplicaciones de los marcadores en este tumor son:

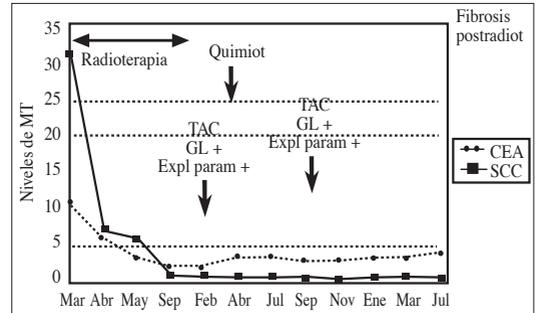
*Diagnóstico.* El diagnóstico del cáncer de cérvix se basa en el estudio anatomopatológico. La sensibilidad de los marcadores, en especial el SCC contribuye poco al diagnóstico de la enfermedad,

ya que como se ha comentado anteriormente, la sensibilidad está relacionada con el estadio, y es muy baja en estadios iniciales.

Duk y cols.<sup>(60)</sup> evaluaron la sensibilidad del SCC en relación a los principales factores clínico-patológicos utilizados en el carcinoma escamoso de cérvix, observando una clara relación con el grado histológico ( $p=0,02$ ), predominio en tumores bien diferenciados; infiltración de la pared ( $p=0,004$ ); invasión ganglionar ( $p=0,0017$ ) y tamaño del tumor ( $p=0,048$ ).

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos por nuestro grupo, en un estudio prospectivo realizado en 154 pacientes con carcinoma de cérvix, empleando 3 marcadores: CEA, SCC y CYFRA 21.1. Como se puede observar, el SCC fue el marcador que presentó una mayor sensibilidad. Todos los marcadores se relacionaron claramente con el estadio, la afectación ganglionar y la invasión de los parametrios. El empleo de CYFRA 21.1 y CEA no incrementa significativamente la sensibilidad obtenida al usar el SCC solo, ya que únicamente una paciente presentó incrementos de CYFRA 21.1 y 4 de CEA, mientras que presentaban niveles normales de SCC. Estos resultados han sido confirmados por otros autores<sup>(61,62)</sup>.

**Pronóstico.** Kato y cols.<sup>(63)</sup> fueron los primeros en demostrar el interés pronóstico de la determinación de SCC antes de iniciar cualquier tratamiento. Estos autores encontraron que cuando los niveles de SCC estaban por encima de 1,5 ng/mL, sólo el 17% de las pacientes estaban libres de enfermedad, mientras que este porcentaje se elevaba hasta el 79% cuando los niveles del marcador estaban por debajo de estas cifras. Duk y cols.<sup>(64)</sup> realizaron un estudio multivariado de los principales factores pronóstico en 153 pacientes con este tumor, observando que el estadio tumoral fue el principal factor pronóstico ( $p<0,00005$ ), seguido de la invasión linfática ( $p=0,0012$ ), niveles de SCC (superior o inferior a 2,5 ng/mL) ( $p<0,0013$ ) y la edad de la paciente ( $p<0,06$ ). Este valor pronóstico es también independiente en estadios iniciales Ib y IIa. Las pacientes con niveles séricos superiores a 1,9 ng/mL presentan un ries-



**Figura 3.** Niveles séricos de CEA y SCC en una paciente con carcinoma escamoso de cérvix, estadio III, con sospecha de recidiva no confirmada. La paciente fue tratada con 3 tandas de quimioterapia. La no modificación de la imagen por TAC y la negatividad de los marcadores aconsejó controlar la paciente sin tratamiento. No presentó modificaciones en la imagen ni recidiva en los dos años siguientes.

go de recidiva tres veces superior. Otros autores han descrito resultados similares<sup>(63,65-67)</sup>.

**Diagnóstico precoz de recidiva.** Kato y cols.<sup>(68)</sup> han observado incrementos continuos de los niveles de SCC, previos al diagnóstico de recidiva en 15 de 17 pacientes, oscilando el intervalo entre primera elevación del marcador y el diagnóstico clínico de recidiva, entre 1 y 14 meses. Duk y cols.<sup>(60)</sup> han indicado una sensibilidad similar, considerando como sugestivo de recidiva la existencia de dos incrementos sucesivos de los niveles de SCC. Ante una elevación del marcador, se sospechará la recidiva después de descartar la existencia de patología benigna que explique este incremento, especialmente la insuficiencia renal o trastornos dermatológicos como la psoriasis o eczemas<sup>(9,69)</sup>. La determinación seriada de SCC no sólo es útil para el diagnóstico precoz, siendo de interés también en el diagnóstico diferencial de recidivas en casos con tratamiento radioterápico y fibrosis parametrial. En la figura 3 se muestran los resultados en una paciente con sospecha clínica y por métodos de imagen de recidiva, con negatividad del SCC y cuyo seguimiento durante dos años sugirió la ausencia de recidiva.

**Monitorización de la respuesta.** Como ocurre con la mayoría de los marcadores tumorales, la determinación seriada de los niveles séricos de

SCC es de utilidad para la valoración de la eficacia terapéutica, ya que se ha demostrado que existe una buena correlación entre el comportamiento de los mismos y la respuesta al tratamiento aplicado<sup>(60,70-74)</sup>. Un incremento indica no respuesta y una disminución buena respuesta.

### Adenocarcinoma de cérvix

En pacientes con adenocarcinoma de cérvix, la utilidad del SCC es muy inferior a la observada en carcinomas escamosos. Para el estudio de estos tumores, diversos autores sugieren el uso del CEA y del CA 125<sup>(75)</sup>. Duk y cols.<sup>(76)</sup> valoraron estos marcadores, junto al SCC, en pacientes con adenocarcinoma de cérvix, observando niveles elevados de CA 125 en el 52%, del CEA en el 19% y del SCC en el 38% de las pacientes. Al evaluar la histología se observó que el SCC estaba elevado sólo en los tumores adenoescamosos, aunque con niveles muy inferiores a los hallados en el carcinoma escamoso de cérvix. El CA 125 fue el único de los 3 marcadores que presentó una clara relación con el estadio tumoral, detectándose valores elevados del mismo en el 13% de las pacientes en los estadios I y en el 86% de las que se encontraban en estadio IV. Asimismo, el hallazgo de valores elevados de CEA se correlacionó con la invasión vascular, o con la existencia de tumor extrauterino ( $p=0,0025$ ) pero no con el grado de diferenciación o con la infiltración del miometrio.

Estos mismos autores, en otro estudio<sup>(77)</sup>, valoran el interés pronóstico de la determinación previa al tratamiento de SCC, CA 125 y CEA en 77 pacientes con adenocarcinoma de cérvix, observando que el principal factor pronóstico era el estadio tumoral y el CA 125. Las enfermas con niveles de CA 125 por encima de las 16 U/mL, tuvieron un porcentaje de recidivas del 42%, mientras que en las que el CA 125 estaba por debajo de estos límites, la recidiva se presentó sólo en el 4% de los casos. El valor pronóstico del CA 125 es independiente del estadio del tumor, pues incluso en estadios Ib se mantenían estas cifras: 47,6% de recidivas en pacientes con CA 125 elevado frente al 4,4% en las pacientes con valores normales del marcador.

En el seguimiento de las pacientes con adenocarcinoma de cérvix debe emplearse más de un marcador tumoral, ya que a diferencia de otros tumores, no hay ninguno con una sensibilidad muy elevada.

### CÁNCER DE ENDOMETRIO

La mayoría de los tumores malignos de endometrio son adenocarcinomas, siendo otros tipos histológicos menos frecuentes: papilares, serosos, de células claras y escamosos. Los principales marcadores empleados para el estudio de tumores del endometrio son los mismos que con el adenocarcinoma de cervix, en especial el CEA y CA 125. El método de diagnóstico tradicional del cáncer de endometrio es el estudio histológico del material obtenido por legrado. Los marcadores tumorales empleados tienen una sensibilidad insuficiente para incluirlos en una batería diagnóstica.

El grupo de Jacobs y Bast<sup>(20)</sup>, en una revisión de 267 pacientes con carcinoma de endometrio, encontraron niveles elevados de CA 125 (> 35 U/mL) en el 32% de las pacientes, con una clara relación con el estadio de la enfermedad, ya que el porcentaje de pacientes con CA 125 elevado era del 22% para los estadios I -II, y del 82% en las que se encontraban en estadios III y IV. A pesar de estas diferencias, existe poca información sobre el valor pronóstico de la determinación de este marcador en el cáncer de endometrio, pero parece que, en cualquier caso, no tendría valor pronóstico independiente<sup>(78)</sup>. Por ello, la principal aplicación de los marcadores tumorales se centra en el seguimiento y en la valoración de la respuesta a la terapia<sup>(78-82)</sup>. Es un hecho constatado que 75-85% de las pacientes con recidivas intraabdominales presentan niveles elevados de CA 125, si bien no se llega a las cifras que se pueden observar en pacientes con neoplasias ováricas. En estos pacientes hay que tener cuidado con los falsos positivos, en general incrementos moderados, en pacientes que han recibido tratamiento radioterápico y presentan complicaciones como la enteritis radiógena o por afectación peritoneal reactiva a la radioterapia<sup>(80,83)</sup>. En el protocolo de segui-

miento del Hospital Clinic, empleamos tres marcadores tumorales, CEA, CA 125 y CA 19.9, con un comportamiento y sensibilidad en el seguimiento similar a la observada en el adenocarcinoma de cérvix.

## CÁNCER DE VULVA

La mayoría de los tumores malignos de la vulva suelen ser carcinomas escamosos, de ahí que para su estudio se emplee como marcador tumoral el SCC, prueba que presenta una menor sensibilidad que la que se observa en el cáncer de cérvix. Diversos autores han reportado el hallazgo de valores elevados de SCC en el 26% de pacientes con cáncer de vulva y este porcentaje se eleva al doble cuando se trata de pacientes en estadios III y IV. Existe unanimidad entre los grupos en cuanto a la utilidad de la determinación de SCC, en la monitorización de la eficacia del tratamiento aplicado, sobre todo en pacientes que presenten niveles elevados del antígeno<sup>(84-86)</sup>. No está clara su aplicación pronóstica o su utilidad en la detección precoz de recidiva.

## BIBLIOGRAFÍA

- Molina R, Filella X, Ballesta AM. Los marcadores tumorales. *Medicina Integral* 1998;**31**:80-90.
- European Group on tumour Markers (EGTM). *Anticancer Res* 1999;**19**:2785-2820.
- Vautukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1972;**113**:751-758.
- Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;**121**:439-562.
- Halila H, Stenman UH, Seppala M. Ovarian cancer antigen CA 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 1986;**57**:1327-1329.
- Mastropaulo W, Fernandez Z, Miller EL. Pronounced increases in the concentration of an ovarian tumor marker, CA 125, in serum of a Healthy subject during menstruation. *Clin Chem* 1986;**32**:2110-2111.
- Molina R, Filella X, Bruix J, Mengual PJ, Bosch J, Calvet J, y cols. Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chem* 1991;**37**:1379-1383.
- Suminami Y, Kishi F, Segikuchi K, Kato H. Squamous cell carcinoma antigen is a new member of the serine protease inhibitors. *Biochem Biophys Res Com* 1991;**181**:51-58.
- Molina R, Filella X, Torres MD, Ballesta AM, Mengual PJ, Cases A, y cols. Evaluation of a new tumor marker, SCC in benign and neoplastic diseases. *Clin Chem* 1990;**36**:251-254.
- Rosso G, Torre GC, Verri PG, Pecchio F. Los biomarcadores tumorales en el carcinoma de cervix. Importancia de la utilización del antígeno SCC. *Lab 2000* 1989;**20**:37-48.
- Stigbrand T, Andres C, Bellanger L, Bishr Omary M, Bodenmuller H, Bonfrer H y cols. Epitope specificity of 30 monoclonal antibodies against Cytokeratin Antigens: The ISOBM TD5-1 Workshop. *Tumor Biol* 1998;**19**:132-52.
- Bonfrer JMG, Groeneveld EM, Korse CM, van Dalen A, Oomern LC, Ivanyi D. Monoclonal antibody M3 used in tissue polypeptide-Specific antigen assay for the quantification of tissue polypeptide antigen recognizes keratin 18. *Tumor Biol* 1994;**15**:210-212.
- Bagshawe KD. Trophoblastic disease. En: Caplan RM, Sweeney WJ (eds). *Advances in Obstetrics and Gynecology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1978:225-253.

13. Zarate A, MacGregor C. Beta-subunit hCG and the control of trophoblastic disease. *Seminars in Oncology* 1982;**9**:187-90.
14. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: NIH Consensus Conference, Ovarian Cancer: screening, treatment and follow-up. *JAMA* 1995;**273**:491-497.
15. Einhorn N, Bast RC, Knapp RC, Tjenberg B, Zurawski VR. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986;**67**:414-416.
16. Parker WH, Levine RL, Howard FM, Sansone B, Berek JS. A multicentre study of laparoscopic management of selected cystic adnexal masses in postmeno-pausal women. *J Am Coll Surg* 1994;**179**:733-737.
17. Maggino T, Gaducci A, D'Addario V, Pecorelli S, Lissoni A, Stella M, y cols. Prospective multicentre study on CA 125 in postmeno-pausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994;**54**:117-123.
18. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontero C, Moretti L, Mariani G, Bianchi R, Fioretti P. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;**44**:47-154.
19. Jacobs I, Bast RC. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human Reprod* 1989;**4**:1-12.
20. Jacobs I, Stabile I, Bridges J, Kemsley P, Reynolds C, Grudzinskas JG, y cols.: Prevalence screening for ovarian cancer in postmeno-pausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *Brit Med J* 1993;**306**:1030-1034.
21. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Jeyarajah A, Weidemann P, y cols. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *Br Medical J* 1996;**313**:1355-1358.
22. Dorum A, Kristensen GB, Abeler VM, Trope CG, Moller P. Early detection of familial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1996;**32A**:1645-1651.
23. Karlan BY, Raffel LJ, Crenkovic G, Smrt C, Chen MD, Lopez E y cols. A multi-disciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design, and early results. *Am J Obstet Gynecol* 1993;**169**:494-501.
24. Skates SJ, Chang Y, Xu FJ, y cols. A new statistical approach to screening for ovarian cancer. Abstract. *Tumor Biol* 1996;**17(S1)**:45.
25. Rustin GJS. The clinical value of tumour markers in the management of ovarian cancer. *Ann Clin Biochem* 1996;**33**:284-289.
26. Einhorn N, Bast RC, Knapp RC, Tjenberg B, Zurawski VR. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986;**67**:414-6.
27. Schutter EMJ, Kenemans P, Sohn C, Kristen P, Crombach G, Westermann R, y cols. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound and serum CA125 in post-menopausal women with a pelvic mass. *Cancer* 1994;**74**:1398-1406.
28. Curtin JP. Management of the adnexal mass. *Gynecol Oncol* 1994;**55**:S42-S46.
29. Jager W, Krämer S. Clinical use of CA 125 for detection and diagnosis of ovarian cancer. En: Molina R, Ballesta AM (eds). *Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales*. Grafiques Sant Quirze, Barcelona, 1999:97-99.
30. Nagele F, Petru E, Medl M, Kainz C, Graf AH, Svelda P. Preoperative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1995;**86**:259-264.

31. Long HJ, Nelimark RA, Su JQ, Garneau SC, Levitt R, Goldberg RM, y cols. Phase II evaluation of 5-fluorouracil and low-dose leucovorin in cisplatin-refractory advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;**54**:180-183.
32. Buller RE, Vaseliv S, DiSaia PJ. CA 125 kinetics: A cost-effective clinical tool to evaluate clinical trial outcomes in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**174**:1241-54.
33. Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P, Brady MF, McGuire WP, Hoskins WJ, y cols. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. *J Clin Oncol* 1996;**14**:1545-1551.
34. Morgan RJ, Speyer J, Doroshow JH, Margolin K, Raschko J, Sorich J, y cols. Modulation of 5-fluorouracil with high-dose leucovorin calcium: activity in ovarian cancer and correlation with CA 125 levels. *Gynecol Oncol* 1995;**58**:79-85.
35. Van der Burg MEL, Lammes FB, Van Putten WLJ, Stoter G. Ovarian cancer: The prognostic value of the serum half-life during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988;**30**:307-312.
36. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, Mundy J, Fryatt IJ, McCready VR. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;**96**:1395-1399.
37. Willemse PHB, Aalders JG, De Bruijn HWA, Mulder NH, Sleijfer DT, de Vries EG. CA-125 in Ovarian Cancer: Relation between Half-life, Doubling time, and Survival. *Eur J Cancer* 1991;**27**:993-995.
38. Gadducci A, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E, Bergamini T, Cristofani R, y cols. Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995;**58**:42-47.
39. Molina R, Ojeda B, Filella X, Borrás G, Jo J, Mas E, y cols. A prospective study of tumor markers CA 125 and CA 19.9 in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Tumor Biol* 1992;**13**:278-86.
40. Molina R, Ojeda B, Ballesta AM. Marcadores tumorales en cáncer epitelial de ovario. *Lab 2000* 1988;**15**:37-46.
41. De Bruijn HWA, Ten Hoor KA, Boonstra H, Marrink J, Krans M, Aalders JG. Cancer-associated antigen CA-195 in mucinous ovarian tumors; a comparative analysis with CEA, TATI and CA 125. *Tumor Biol* 1993;**14**:105-115.
42. Brioschi PA, Irion O, Bischof P, Bader M, Forni M, Krauer F. Serum CA 125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study. *Obst Gynecol* 1987;**94**:196-201.
43. Seewalt VL, Golf BA, Greer BE, Niloff JM. Post-therapy surveillance in patients with epithelial ovarian cancer. En: Gerhesson DM, McGuire DM (eds). *Ovarian cancer. Controversies in management*. New York: Churchill Livingstone 1998; 309-323.
44. Gallion HH, Hunter JE, Van Nagel JR, Averette HE, Cain JM, Copeland LJ, y cols. The prognostic implications of low serum CA 125 levels prior to the second-look operation for stage II and IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;**46**:29-33.
45. Niloff JM, Bast RC, Schaeztl EM, Knapp RC. Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 981-985.
46. Rustin GJS. The clinical value of tumour markers in the management of ovarian cancer. *Ann Clin Biochem* 1996;**33**:284-289.
47. Shabana A, Onsrud M. Tissue polypeptide-specific antigen and CA125 as serum tumor markers in ovarian carcinoma. *Tumor Biol* 1994;**15**:361-367.

48. Ward BG, McGuckin MA, Ramm LE, Coglán M, Sanderson B, Tripcany L, Free KE. The management of ovarian carcinoma is improved by the use of cancer-associated serum antigen and CA 125 assays. *Cancer* 1993;**71**:430-438.
49. Devine PL, McGuckin MA, Ramm LE, Ward BC, Pee D, Long S. Serum mucin antigens CASA and MSA in tumors of the breast, ovary, lung, pancreas, bladder, colon and prostate. A blind trial with 420 patients. *Cancer* 1993;**72**:2007-2015.
50. Lappöhn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, de Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *New Engl J Med* 1989;**321**:790-793.
51. Boggess JF, Soules MR, Goff BA, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997;**64**:64-69.
52. Jobling T, Mamers P, Healy DL, Mac Lachlan V, Burger HG, Quinn M y cols. A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1994;**55**:285-289.
53. Talerman A, Haije WG, Baggerman L. Serum alpha-fetoprotein in patients with germ cell tumors of the gonads and extragonadal sites: correlation between endodermal sinus (yolk sac) tumor and raised serum AFP. *Cancer* 1980;**46**:380-385.
54. Bower M. The value of tumor markers in ovarian germ cell tumors. *Tumor Marker Update* 1996;**8**:1-7.
55. Kawai M, Kano T, Kikkiwa F, Morikawa Y, Oguchi H, Nakashima N, y cols. a-Fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1992;**45**:248-253.
56. Kato H, de Bruijn HWA, Ebert W, Heberman RB, Johnson JT. *SCC antigen in the management of squamous cell carcinoma*. Excerpta Medica, 1987.
57. Maruo T, Shibata K, Kimura A, Hoshina M, Mochizuki M. Tumor-associated antigen TA-4 in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1985;**56**:302-8.
58. Duk MJ, De Bruijn HWA, Groenier KH, Hollema H, Ten Hoor KA, Krans M, y cols. Cancer of the uterine cervix; sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990;**39**:186-194.
59. Duk MJ, Aalders JG, Fleuren GJ, Krans M, de Bruijn HWA. Tumor markers CA 125, Squamous cell carcinoma Antigen, and carcinoembryonic antigen in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obst Gynecol* 1989;**73**:661-7.
60. Ferdeghini M, Gadducci A, Annicchiarico C, Prontera C, Melagnino G, Castellani C y cols. Serum Cyfra 21-1 assay in squamous cell carcinoma of the cervix. *Anticancer Res* 1993;**13**:1841-1844.
61. Gaarenstroom KN, Bonfrer JMG, Kenter GC, Korse CM, Hart AAM, Trimlos JB, y cols. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer* 1995;**76**:807-813.
62. Kato H, Morioka H, Aramaki S, Tamai K, Torigoe T. Prognostic significance of the tumor antigen TA-4 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983;**145**:350-4.
63. Duk MJ, Groenier KH, de Bruijn HWA, Hollema H, Ten Hoor Ka, van der Zee AG, y cols. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;**14**:111-118.
64. Avåll-Lundqvist EH, Sjövall K, Nilsson BR, Eneroth PH. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. *Eur J Cancer* 1992;**28A**:1695-1702.

65. Scambia G, Benedetti, Panici P, Foti E, Amoroso M, Salerno G, y cols. Squamous cell carcinoma antigen: Prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1994;**12**:2309-2316.
66. Chou CY, Wang ST, Kuo HC, Tzeng CC, Yao BL. Serum level of squamous cell carcinoma antigen and tumor size are useful to identify preoperatively patients at high risk of cervical cancer. *Cancer* 1994;**74**:2497-2501.
67. Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, Nagaya T, Torigoe T. Tumor-antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1984; **54**:1544-1546.
68. Duk JM, van Voorst Vader PC, ten Hoor KA, Hollema H, Doeglas HM, de Bruijn HW. Elevated levels of squamous cell carcinoma antigen in patients with benign disease of the skin. *Cancer* 1989; **64**:1652-1656.
69. Holloway RW, To A, Moradi M, Boots L, Watson N, Shingleton HM. Monitoring the course of cervical carcinoma with the squamous cell carcinoma serum radioimmunoassay. *Obstet Gynecol* 1989;**74**:944-949.
70. Ngan HYS, Chan SYW, Wong LC, Choy DTK, Ma HK. Serum squamous cell carcinoma antigen assays in the monitoring of radiotherapy response in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990; **37**:260-263.
71. Rose PG, Baker S, Fournier L, Nelson GE, Hunter RE. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: Prediction of response and recurrence. *A J Obstet Gynecol* 1993; **168**:942-946.
72. Scambia G, Panici BP, Bilocchi G, Amoroso M, Foti E, Greggi S, y cols. The value of squamous cell carcinoma antigen in patients with locally advanced cervical cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**164**:631-636.
73. Brioschi PA, Bischof P, Delafosse C, Kraier F. Squamous cell carcinoma antigen values related to clinical outcome of pre-invasive and invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1991;**47**:376-379.
74. Borrás G, Molina R, Xercavins J, Ballesta A, Iglesias J. Tumor antigens CA 19.9, CA 125 and CEA in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995;**57**:205-211.
75. Duk MJ, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HWA. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obst Gynec* 1986;**155**:1097-1102.
76. Duk MJ, de Bruijn HWA, Gronier KH, Fleuren GJ, Aalders JG. Prognostic significance of pretreatment serum CA 125, Squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer* 1990;**65**:1830-1837.
77. De Bruijn HWA, Ten Hoor KA, Duk MJ y cols. Endometrial Cancer and the Biology of Tumor Markers. In: *Frontiers in Gynecologic and Obstetric Investigation*. Genazzia AR, Petraglia F, Genazzani AD (eds), The Parthenon Publishing Group, Carnforth, UK, 1993; p. 219-225. ISBN 1-85070-486-494.
78. Patsner B, Orr JW, Mann WJ. Use of serum CA 125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**162**:427-429.
79. Fanning J, Piver S. Serial CA 125 levels during chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1991;**11**:278-280.
80. Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;**84**:12-16.

81. Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. CA125 may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer* 1998;**82**:1720-1725.
82. Rose PG, Nelson BE, Reale FR. False-positive elevation of CA 125 in papillary serous carcinoma of the endometrium treated postoperative whole abdominal radiation. Case report. *Gynecol Oncol* 1992;**47**:127-129.
83. Patsner B, Mann WJ. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in patients with invasive squamous cell carcinomas of the vulva and vagina: preliminary report. *Gynecol Oncol* 1989;**33**:323-325.
84. Van der Sijde R, De Bruijn HWA, Krans M, Bouma J, Aalders JG. Significance of serum SCC antigen as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1989;**35**:227-232.
85. Rose PG, Nelson BE, Fournier L, Hunter RE. Serum squamous cell carcinoma antigen in invasive squamous vulvar cancer. *J Surg Oncol* 1992;**50**:183-186.

# Displasia de cérvix uterino

Á. García Jiménez

Uno de los retos de la medicina a lo largo del tiempo ha sido sin lugar a duda el de ganar la batalla al cáncer que hasta el día de hoy sigue siendo un problema sanitario y social de primer orden. Las formas de lucha más eficaces serían la prevención del mismo o bien su diagnóstico en fases tempranas, aquellas en que pueda ser curado después de un tratamiento adecuado. En este sentido, el cérvix uterino es un buen ejemplo de cómo se han empleado los medios de reconocimiento precoz de las lesiones capaces de invadir.

El análisis temprano de las lesiones preinvasoras no es nuevo. Ya desde el pasado siglo algunos autores comentaron la existencia de anomalías morfológicas no invasoras del epitelio adyacente al tumor. Desde entonces se fue trabajando en este sentido y fue cuando en 1930, Broders reintrodujo el término de carcinoma *in situ*. Se pudo establecer una relación entre carcinoma *in situ* e invasor, dependiendo básicamente del período de evolución, considerándose por tanto en el primero de los casos como una fase preinvasora de la lesión.

De cualquier forma, también es sabido que antes de llegar al denominado carcinoma *in situ*, existen otras alteraciones morfológicas previas, con identidad propia, capaces de ser reproducidas de cara a un diagnóstico precoz. Con esta idea surgió en 1956 con Reagan el término de displasia cervical, entendiéndose como tal a todo un espectro de anomalías morfológicas comprendidas entre el epitelio cervical normal y el del carcinoma *in*

*situ*. La displasia del cérvix uterino es por tanto el conjunto de cambios morfológicos del epitelio cervical que llevan a una desestructuración arquitectural y madurativo de las células escamosas, asociado a una atipia citológica, reflejada como una hipertrofia e hiperchromasia nuclear. Todas estas anomalías tendrían como denominador común el respetar la membrana basal y considerarse por tanto como preinvasoras.

Durante mucho tiempo se intentó separar el concepto de displasia como lesiones capaces de regresar del de carcinoma *in situ* o preinvasor. Aunque en un principio parecía entendible pronto surgieron problemas de reproducibilidad y limitaciones a la interpretación histológica que dieron lugar a subclasificaciones, no fácilmente entendibles, como la de separar el concepto de displasia severa del carcinoma *in situ*.

En la segunda mitad del siglo XX se comprobó que las características celulares tanto de la displasia como las del carcinoma (*in situ* o invasor) serían las mismas (población monoclonal; contenido aneuploide del DNA, etc.), dando por hecho que se trataría del mismo proceso sólo en diferentes momentos del estadio de evolución. En base a estos estudios biológicos, fue Richart quien propuso que todas estas alteraciones podían evolucionar a una invasión e introdujo el concepto de *Neoplasia Intraepitelial Cervical*, más conocido con la terminología de *CIN* que hace referencia a las iniciales según la literatura anglosajona.

También se cuantificó el grado de lesión lo que permitió la subdivisión en diferentes grados de severidad. Así tendríamos CIN 1 o displasia leve, cuando las alteraciones morfológicas descritas hagan referencia al tercio inferior del epitelio; CIN 2 y CIN 3 cuando la lesión alcance respectivamente dos tercios o la totalidad del espesor del epitelio. Se comentó que las diferencias entre displasia severa y carcinoma *in situ* quedarían reflejadas por la existencia de una capa de elementos celulares aplanados en la superficie del epitelio en el primero de los casos aunque sin embargo no tendrían entre sí mayor repercusión que la meramente académica.

Esta clasificación, aunque todavía vigente, no está exenta de ciertas limitaciones y problemas de una total reproducibilidad a la hora de diagnosticar, de la que no puede olvidarse la carga subjetiva en el momento de cuantificar. De la misma manera también se ha visto que no todas las lesiones de CIN evolucionan de la misma manera, más aun desde que se comprobó su asociación con los diferentes serotipos del papilomavirus humano (HPV), capaces de conferir mayor o menor grado de agresividad. Esto hace que se replanteen nuevos intentos de clasificación. En este sentido fue el mismo Richart quien sugirió clasificar como CIN-bajo grado y CIN-alto grado; el primero englobaría a lesiones de HPV y CIN 1 y el alto grado CIN 2 y 3. Otra modificación sería introducida por el sistema de Bethesda y propondría los términos de *Lesión intraepitelial escamosa de Bajo grado (SIL-Low)* y el de *Lesión intraepitelial escamosa de Alto grado (SIL-High)*. En el primero de los casos se incluirían los términos de alteraciones del papilomavirus humano (condilomas) y CIN 1, mientras que en el segundo grupo se incluiría el resto. Estos dos nuevos sistemas de reclasificación serían los mismos salvo que en el del sistema de Bethesda se prefiere el término de

lesión al de neoplasia. Ambas clasificaciones tienen sus seguidores y detractores y ni que decir tiene de que por el momento no existe ninguna que sea perfecta. Más recientemente se ha publicado la nueva clasificación del Sistema Bethesda del año 2001 que ayude a reconocer mejor las lesiones iniciales y facilite la reproducibilidad. En esta nueva clasificación diferencia las alteraciones celulares según provengan del epitelio de superficie o del glandular. Esta nueva clasificación quedaría de la siguiente manera:

### ALTERACIONES CELULARES DEL EPITELIO

- a. Del epitelio escamoso de superficie:
  - Atipia de células escamosas:
    - a.1: De significado incierto.
    - a.2: Que no puede ser excluido
  - Lesión intraepitelial de bajo grado (HPV; CIN 1).
  - Lesión intraepitelial de alto grado (CIS, CIN 2, CIN 3; sospechosos invas.
  - Carcinoma de células escamosas.
- b. Del epitelio glandular:
  - Atipia:
    - de células endocervicales.
    - de células endometriales.
    - de células glandulares.
  - Atipia:
    - de células endocervicales en favor de neoplasia.
    - de células glandulares en favor de neoplasia.
  - Adenocarcinoma endocervical *in situ*.
  - Adenocarcinoma:
    - endocervical
    - endometrial
    - extrauterino
    - No especificado de otra manera.

# La citología

M. Solé

La citología permite la detección de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino mediante una intervención inocua y de bajo coste. El fundamento de la técnica radica en la localización de la mayoría de las lesiones en una zona fácilmente accesible, y en el reconocimiento del grado de maduración de las células atípicas que descaman de la superficie del epitelio, como reflejo del riesgo de progresión de la lesión preinvasora a cáncer invasor. El procedimiento se ha aplicado durante los últimos cincuenta años con pocas variaciones, a pesar del progreso sobre el conocimiento de la enfermedad y del desarrollo de nuevas tecnologías. En esta lección se expone una visión actualizada de la citología cervical, utilizando para ello algunas de las cuestiones que han generado controversia en los últimos años.

## EFICACIA

La citología cervical está considerada como uno de los procedimientos más eficaces en medicina preventiva, y probablemente como el más eficaz en prevención de cáncer, a pesar de que no existen estudios controlados que lo demuestren. Sin embargo, la evidencia epidemiológica ha resultado suficiente, y parece claro que el principal factor de éxito en la reducción de la incidencia de cáncer de cérvix es la extensión del cribaje citológico a toda la población<sup>(1)</sup>.

En un metaanálisis realizado por una agencia

de evaluación sanitaria de Estados Unidos, se calculó que el número de muertes por cáncer de cérvix en mujeres que se sometieron a una citología cervical anual fue 50 veces inferior que en mujeres a las que no se les había practicado nunca. Por otro lado, el mismo estudio estimaba que la sensibilidad de la técnica es inferior a la que habitualmente se cree, y que debería cifrarse alrededor del 50%<sup>(2)</sup>. Ello concuerda con la constatación de que el cáncer de cérvix no ha conseguido ser totalmente erradicado ni siquiera en áreas donde los programas de cribaje tienen una extensión universal.

La baja sensibilidad de la técnica obedece, más o menos a partes iguales, a errores de toma y a errores de laboratorio. Obviamente, la repetición de los estudios con una determinada periodicidad en los programas de cribaje suple en gran parte estos errores. Por lo que se refiere a la toma de muestras, el uso de instrumentos adecuados y, sobre todo, las nuevas tecnologías de citología en medio líquido, que garantizan una representación más uniforme de los elementos obtenidos con estos instrumentos, resultan efectivos en obtener un incremento de la sensibilidad.

Los fallos de detección o interpretación en el laboratorio han sido probablemente magnificados de forma interesada. Sin duda, este hecho está favorecido por sistemas sanitarios como el nuestro, en que la actividad de cribaje y diagnóstico citológico está prácticamente desregulada, tanto

**TABLA I. COMPARACIÓN ENTRE LAS CLASIFICACIONES MÁS UTILIZADAS EN CITOLOGÍA CERVICAL**

Sistema	Clasificación citológica						
	Normal	Reactivo	ASCUS	LSIL		HSIL	
The Bethesda System	Normal	Reactivo	ASCUS	Condiloma	CIN I	CIN II	CIN III
Richart	Normal			Displasia leve		Displasia moderada	Displasia severa
Reagan (OMS)	Normal	Atipia		HPV	Discariosis leve	Discariosis moderada	Carcinoma <i>in situ</i>
British Society for Clinical Cytology	Normal	Cambios borderline					Discariosis severa
Papanicolaou	I	II		III		IV	

en lo que respecta a la calificación del personal implicado como a la normativa de garantía de la calidad aplicable a los laboratorios.

### TERMINOLOGÍA

El diagnóstico citológico es un juicio que se establece a partir de la información clínica, las imágenes microscópicas, el conocimiento y la experiencia. No es, pues, un proceso comparable a los análisis clínicos automatizados, y conlleva un fuerte componente de subjetividad. Desde sus orígenes, la citología ha establecido clasificaciones diagnósticas basadas en el grado de certeza (las "clases" de Papanicolaou). Aunque la tendencia posterior ha sido incorporar a los informes la terminología anatomopatológica, siempre ha sido necesario expresar de alguna manera el nivel de evidencia en que se basa el diagnóstico (Tabla 1).

En 1988, y posteriormente en 1991 y 2001, sendas conferencias auspiciadas por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos dieron lugar a las sucesivas versiones del llamado "Sistema Bethesda" para el diagnóstico de la citología cervico-vaginal<sup>(3)</sup>. Aunque este sistema no ha sido adoptado de forma universal<sup>(4)</sup>, contiene algunos progresos que conviene destacar:

- Introduce de forma preceptiva una evaluación de la calidad de la muestra.
- Simplifica la información sobre alteraciones no relacionadas con lesiones precursoras de cáncer. En la última versión, están todas inclui-

das en la categoría general "Negativo para lesión intraepitelial o malignidad", evitando confusiones en la interpretación de los informes.

- Introduce una nueva clasificación de las lesiones preinvasivas, que ha sido adoptada posteriormente también para el diagnóstico histopatológico. Las categorías lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL) pretenden conseguir una mejor reproducibilidad de los diagnósticos al tiempo que reflejan mejor la historia natural de la enfermedad y eliminan el término "neoplasia" aplicado a lesiones que muchas veces son la expresión de infecciones víricas reversibles.
- Crea la categoría "Atipias de significado indeterminado en células escamosas" (ASCUS), en la que se incluyen aquellas alteraciones celulares cuya naturaleza reactiva o preneoplásica no puede establecerse en base únicamente a la morfología.
- Establece la naturaleza de la citología como consulta médica, que puede expresarse en forma de notas y recomendaciones añadidas al diagnóstico.

Uno de los aspectos menos entendidos y más controvertidos de esta nueva clasificación es el de las atipias de significado indeterminado. Introducido en principio para incrementar la sensibilidad de la técnica, al llamar la atención sobre anomalías celulares insuficientes para el diagnóstico de lesión intraepitelial, ha sido utilizado, sobre todo en Estados Unidos, con un crite-

rio defensivo, desvirtuando prácticamente su utilidad. Así, mientras en nuestro centro la incidencia de ASCUS oscila entre el 1 y el 2% de las citologías, y los estudios adicionales han permitido detectar lesión intraepitelial en el 40% de los casos, en las referencias norteamericanas los ASCUS superan con frecuencia el 5% de las muestras<sup>(5)</sup>.

Por otro lado, y especialmente en relación con lesiones de alto grado, parece razonable utilizar una terminología adecuada para las alteraciones no concluyentes, con el fin de evitar el sobrediagnóstico y, como consecuencia, la práctica de intervenciones excesivas basadas en evidencias insuficientes. La Conferencia Bethesda 2001 ha recogido este matiz creando una categoría específica para esta situación: "Células escamosas atípicas: no puede descartarse HSIL" (ASC-H).

## NUEVAS TECNOLOGÍAS

Como consecuencia de algunos de los problemas planteados más arriba, han surgido una serie de opciones planteadas como alternativa o complemento a la citología tradicional. En todas ellas subyace una oportunidad de beneficio para las empresas que las comercializan que ha contaminado en parte muchos de los estudios en que basan su eficacia. Nos referiremos a las que han llegado, en un momento u otro, a nuestro entorno:

**Citología en medio líquido (Thin Prep®):** consiste en diluir la muestra obtenida en una solución fijadora y procesarla de modo que la preparación contenga representación de todos los elementos de interés diagnóstico en un área limitada que facilita el cribaje. Elimina dificultades derivadas de la superposición de células, y la excesiva hemorragia o inflamación. Permite la realización de técnicas adicionales (p. ej., determinación de HPV) en la misma muestra. Se considera que incrementa la sensibilidad de la citología sin reducir significativamente la especificidad. Su inconveniente es el incremento de coste que representa, al introducir tecnificación y consumibles que la técnica adicional no utiliza.

**Dispositivos de cribaje automatizado (Papnet® y AutoPap®):** estos sistemas no han llegado a introducirse en nuestro país debido a su elevado coste. Utilizados en principio para control de calidad (*rescreening*), es obvio que esta aplicación no puede plantearse en nuestro medio. No existen datos fiables relativos a la sensibilidad y especificidad de estos métodos, por lo que no puede calcularse su relación coste-efectividad comparada con la citología convencional<sup>(6)</sup>.

**Determinación de virus del papiloma humano:** A diferencia de la citología, la determinación de HPV no detecta lesiones; como método de cribaje de lesiones preinvasivas resulta, por lo tanto, muy poco específico. Es, en cambio, muy sensible, por lo que aporta datos útiles desde el punto de vista epidemiológico. En la práctica clínica, sin embargo, su aplicación se reduce a mujeres con un diagnóstico de ASCUS.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico citológico sigue siendo el eje central del diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino. Sus deficiencias, especialmente su baja sensibilidad, deben ser suplidas con un uso inteligente de los recursos y con la implantación de sistemas estrictos de garantía de calidad. Por ahora, no existe evidencia científica que permita prever la sustitución de esta técnica por alguna de las tecnologías actualmente en desarrollo. Algunas de ellas, como la citología en medio líquido o la determinación de HPV, constituyen un complemento de interés en la práctica clínica. La evaluación de estas tecnologías debe hacerse tomando como referencia de comparación la citología convencional, y en el análisis coste-beneficio hay que considerar también los beneficios derivados de una hipotética reducción de la incidencia de cáncer cervical. En cualquier caso, compete a los profesionales, y no a los fabricantes, la evaluación y la eventual introducción en la práctica clínica de las nuevas técnicas. Sin embargo, ninguna técnica actual o futura podrá resolver el problema de una mala planificación del sistema de cribaje poblacional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Koss L. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; **261**:737-743.
2. Evaluation of cervical cytology. Evidence report/technology assessment: Number 5. January 1999. Agency for health care policy and research, Rockville, MD.<http://ahcpr.gov/clinic/index.html#evidence>
3. NCI Bethesda System 2001: <http://www.bethesda2001.cancer.gov>
4. Schenk U, Herbert A, Solomon D, et al. Terminology. IAC task force summary. *Acta Cytol* 1998; **42**:5-15..
5. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Kline TS. Atypical squamous cell of undetermined significance: Interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagn Cytopathol* 1994;**11**:390-396.
6. Nanda K, McCrory D, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000;**132**:810-819.

# Cribado del cáncer de cuello uterino

J. Ponce i Sebastià

## INTRODUCCIÓN

Parece incuestionable que uno de los mayores avances en la prevención del cáncer ginecológico se ha centrado en la detección de las lesiones premalignas del cérvix uterino. No obstante, la valoración de los resultados obtenidos en la aplicación de los primeros programas de cribado, los recientes descubrimientos etiopatogénicos referidos al HPV y la aparición de nuevas técnicas diagnósticas, plantean numerosos interrogantes y perspectivas de futuro en la prevención del cáncer cervical.

- ¿La citología exfoliativa es la mejor técnica diagnóstica aplicable en la actualidad?
- ¿Cuál es la periodicidad idónea para la práctica de una citología de cribado?
- ¿Los nuevos métodos de diagnóstico citológico (medio líquido, redes neurales, etc.) deben sustituir al clásico Papanicolaou?
- ¿Los test de HPV van a desplazar al cribado citológico?
- ¿El cribado debe ser poblacional organizado u oportunista?
- ¿Ha resultado efectiva/eficiente la aplicación de los programas de cribado?
- En definitiva, ¿cumple el cribado del cáncer de cérvix los criterios exigibles para cualquier técnica de cribado poblacional?

## OBJETIVOS

1. Determinar la adecuación del cribado del cáncer cervical respecto a los criterios epidemio-

lógicos exigibles para cualquier técnica de cribado.

2. Analizar los resultados de la citología cervical como técnica de cribado. Sus limitaciones, sus ventajas y sus condiciones para un óptimo rendimiento.
3. Valorar la aplicabilidad de los nuevos métodos diagnósticos. Test de HPV. Citología en medio líquido. Estudio computarizado, redes neurales.
4. Recordar explícitamente las decisiones de consenso vigentes en la actualidad.

Para un mejor reconocimiento en el texto, se transcriben en cursiva los puntos controvertidos y de reflexión; se mantienen en un formato normal aquellos conocimientos ampliamente consensuados en la literatura.

## DEFINICIÓN DE CRIBADO

*Cribado.* Identificación de individuos sospechosos entre una población o subgrupo, susceptibles de sufrir una enfermedad aún no manifiesta, mediante una investigación no requerida por el paciente.

*Consecuencia ética.* Es imprescindible garantizar la eficacia antes de ofrecer un programa no solicitado.

## Factores decisivos de la efectividad del cribado

1. La patología: historia natural y prevalencia del proceso.

2. La prueba diagnóstica: validez, repetibilidad y aceptabilidad del test de cribado.
3. El tratamiento: efectividad y aceptabilidad de una terapia precoz.
4. Los recursos sanitarios: disponibilidad de recursos humanos y económicos para la aplicación del programa sobre la totalidad de la población diana. Eficiencia.

### **Requerimientos para un programa de cribado (Wilson 1966)**

1. La patología debe ser un problema de salud importante para el individuo y la comunidad (incidencia, prevalencia).
2. Se debe conocer la historia natural del proceso incluyendo las fases latentes.
3. Debe existir un período latente o de sintomatología precoz.
4. Debe existir un acuerdo sobre lo que debe considerarse como “enfermo”.
5. Se requiere una prueba adecuada para detectar la enfermedad en fase latente, y este examen debe resultar aceptable para su aplicación poblacional.
6. Deben estar disponibles los recursos y el material necesarios para la práctica de esta prueba.
7. Debe existir una forma aceptable de tratamiento.
8. El tratamiento en fase presintomática debe influenciar favorablemente el curso y pronóstico de la enfermedad.
9. El coste de un “caso” debe resultar eficiente respecto del gasto sanitario generado.
10. La búsqueda de casos debe ser una actividad continua y no un proyecto aislado.

## **LA PATOLOGÍA**

### **Epidemiología**

El cáncer de cérvix ocupa el tercer lugar entre los tumores ginecológicos en España (4,5%). Incidencia de 8,5 casos/100.000 mujeres/año (la menor de los países de la U.E.). La prevalencia en Cataluña se acerca a los 8.000 casos<sup>(2)</sup>.

### **Identificación de grupos de riesgo**

- Inicio precoz de las relaciones sexuales.
- Múltiples compañeros sexuales.
- Compañeros sexuales de alto riesgo (múltiples compañeras, prostitutas, ETS).
- Infección crónica por HPV.
- Coexistencia de otras enfermedades venéreas.
- Utilización prolongada de anticonceptivos orales.

La prevalencia e incidencia del cáncer de cérvix en la población general es baja para la aplicación estricta de un programa de cribado. Es necesario reconocer subgrupos de riesgo con mayor incidencia de enfermedad para que el cribado resulte eficiente.

### **Historia natural**

La infección por el HPV es una condición necesaria, pero no suficiente, para la progresión del cáncer cervical. No se conocen con certeza los coinfectores<sup>(2)</sup>.

Se reconoce una fase de infección aguda por HPV con una tasa de remisión espontánea de alrededor del 50% (lesión de bajo grado, SIL-B).

De la infección crónica por HPV se deriva la incorporación del ADN viral al genoma celular, resultando las lesiones de alto grado (SIL-A) con alta tasa de progresión tumoral.

Los recientes cambios en el conocimiento de la etiopatogenia del HPV han motivado una mejor definición de la historia natural del proceso. La materialización de dichos conocimientos en la nueva clasificación de Bethesda implica un cambio en la conducta diagnóstico-terapéutica, aumentando el número de colposcopias-biopsias y a su vez los diagnósticos de carcinoma microinvasor e invasor en fases incipientes<sup>(2)</sup>.

No se conoce con exactitud la historia natural del adenocarcinoma, frecuentemente además, oculto en endocérvix.

## **LA PRUEBA DIAGNÓSTICA**

### **La citología convencional**

Es un test calificado como de rentabilidad

subóptima<sup>(3)</sup>, puesto que la frecuencia de falsos negativos puede ascender hasta el 50% para las lesiones de SIL-B y entre el 6 y el 45% para las de SIL-A<sup>(4)</sup>. Un tercio de dichos falsos es atribuible a una mala interpretación citológica, pero los otros dos tercios son una consecuencia directa de la obtención, proceso y calidad de la muestra<sup>(2)</sup>.

La disminución en la tasa de falsos negativos es un objetivo multifactorial<sup>(5)</sup>:

- La adopción del sistema de Bethesda incorpora unos calificadores sobre la adecuación de la muestra citológica. Se puede identificar un subgrupo de “muestras limitadas” con una tasa de falsos negativos superior al 80%. En sentido opuesto, en el subgrupo de “muestras correctas” la sensibilidad asciende por encima del 75%.
- Resulta imprescindible una toma citológica con el instrumental adecuado (cepillo endocervical) así como una correcta fijación y transporte.
- ¿Quién debe realizar la toma citológica? ¿ginecólogos, generalistas, comadronas, auxiliares? Sin duda, quien sepa y pueda realizarla<sup>(7)</sup>. De la rigurosidad de esta toma dependerá la sensibilidad del test.
- La repetición periódica de la prueba citológica identifica eficazmente la mayoría de los falsos negativos surgidos en determinaciones anteriores.

### La colposcopia

Es un excelente método, en combinación con el diagnóstico citológico, para la identificación y localización de las lesiones (y posterior confirmación biopsica).

Como técnica de cribado, requiere un aprendizaje importante del personal investigador, un tiempo de estudio prolongado y un alto coste personal. Aisladamente, tiene una tasa de falsos negativos inferior al 10% pero alcanza hasta un 90% de falsos positivos (muy baja especificidad)<sup>(4)</sup>.

### Lectura computerizada de los frotis (*papnet*), microespectroscopia y redes neurales

Es un método automatizado que selecciona las imágenes sospechosas para la posterior revisión, en microscopía convencional, por un profesional cuali-

ficado. Analiza un porcentaje de células muy elevado en muestras homogeneizadas y no se deteriora por el fenómeno “fatiga” del personal investigador<sup>(8)</sup>.

Puede utilizarse como sistema de control de calidad. Según las firmas comerciales es un método de alta sensibilidad que incluso podría resultar una alternativa “automatizada” para el cribado del cáncer cervical<sup>(9)</sup>.

La efectividad está probada, pero la eficiencia es escasa. La sensibilidad del *papnet* para identificar lesiones de SIL-A no es superior a la de la citología convencional (87,5 frente a 94,6%). En cambio, si que es capaz de disminuir la tasa de falsos negativos del SIL-B o de discernir entre algunos ASCUS (*PAPNET* 89,6% sensibilidad frente a Papanicolaou 63,8%)<sup>(10)</sup>, aunque ello resulta extremadamente caro y con poca trascendencia clínico-terapéutica<sup>(11)</sup>.

Antes de implementar métodos que puedan encarecer una prueba de cribado, hay que garantizar que su coste no va a disminuir el acceso poblacional a los mismos<sup>(12)</sup>.

### Citología en medio líquido. Lectura en monocapa celular

En los últimos años se han desarrollado técnicas de proceso citológico en medio líquido, lo que permite una homogeneización de la muestra para posterior extensión en monocapa celular, limpia de grumos y residuos, mejorando así la lectura microscópica. A su vez, esta técnica permite, opcionalmente, la detección de HPV sin necesidad de un nuevo proceso de muestreo.

Múltiples originales describen el aumento de sensibilidad del diagnóstico citológico tras un proceso en medio líquido<sup>(13-15)</sup>. Con el preparado *ThinPrep* se describe una reducción de la ratio ASCUS/SIL-B en un 55%; de las muestras con alguna “limitación” en un 35% y de las muestras “insatisfactorias” en un 73%<sup>(13)</sup>. No obstante cabe destacar que la optimización del proceso citológico mejora la interpretación, pero no influye sobre la adecuación técnica y topográfica de la toma de la muestra<sup>(6)</sup>.

No están disponibles estudios de coste-beneficio ni de aplicación sistemática en un programa de cribado.

## Tipificación de virus del papiloma humano (HPV)

El descubrimiento del papel etiopatogénico del HPV en el cáncer cervical ha condicionado multitud de trabajos para la valoración de su eficacia como método diagnóstico-pronóstico, incluso respecto a las lesiones precursoras (SIL). Resulta bien conocida la asociación entre cáncer de cérvix (predominantemente epidermoide) y los subtipos de HPV de “alto riesgo”; HPV16 (OR= 138,1), HPV18 (OR= 92,3)<sup>(2)</sup>. En este mismo sentido se describe una correcta asociación estadística entre la presencia de estos subtipos de HPV y la severidad del SIL<sup>(16, 17)</sup>.

*En la selección de pacientes con citología anómala (“triage”). Estudios transversales.* A pesar del perfeccionamiento en la sensibilidad y reproductibilidad de los “kits” de HPV por medio de la captura de híbridos de segunda generación (HCII), la aplicabilidad clínica, respecto al SIL-A, ha revelado una baja especificidad (55,7%) y peor valor predictivo positivo (34,9%)<sup>(18)</sup>. No obstante, en febrero del 2001 aparecieron publicados los resultados del ALTS Group<sup>(19)</sup> sobre selección (“triage”) de pacientes con citología de cribado positiva para ASCUS, demostrando, para la detección de SIL-A histológico, una elevada sensibilidad (95,9%) y valor predictivo negativo (98,9%), pero coincidiendo en destacar la baja especificidad y valor predictivo de un resultado positivo para HPV (19,6%).

De ello se traduce como el SIL-A se detecta con parecida sensibilidad con una citología de alta calidad que mediante captura de híbridos<sup>(20)</sup>, aunque el tipado de HPV resulta mucho menos específico (gran tasa de falsos positivos, en forma de pacientes con positividad para HPV “alto riesgo” pero sin lesión aparente en ese momento).

Lo que realmente parece demostrado en la actualidad es el excelente valor predictivo negativo de la determinación viral. Si no se demuestra virus la posibilidad de que se esconda una lesión de alto grado es prácticamente remota. En la práctica, las lesiones de ASCUS-SIL-B, donde la sensibilidad de la citología desciende drásticamente (y los estudios intra e interobservador denotan las máximas discordancias, con abundantes falsos

negativos) la asociación de una determinación negativa de HPV podría prácticamente excluir la posibilidad de lesión histológica severa oculta. Con ello este subgrupo de pacientes podría retornarse al programa de cribado, evitando profundizar en el costoso protocolo diagnóstico (colposcopia, biopsia, etc.) y disminuyendo la tasa, no despreciable, de sobretratamientos.

*En el cribado primario (“screening”). Estudios longitudinales<sup>(20)</sup>.* Según datos del Dutch Screening Programme (C.Meijer) la prevalencia poblacional de HPV en pacientes con citología normal no supera el 3,4% (Holanda). Aún en este supuesto la infección resultará persistente en el 60% de ocasiones y sólo desarrollarán algún tipo de SIL el 26% de ellas. Por el contrario en pacientes con citología anómala y HPV+ el 24% alcanzarán una lesión histológica de alto grado.

El seguimiento de la cohorte de Seattle (Kalusingham) demuestra equiparable sensibilidad y especificidad en el cribado primario, para la citología en medio líquido y los medios de detección viral, aunque concluye que mediante captura de híbridos, se remitirán a colposcopia el doble de pacientes (23%) que con el método citológico (12,5%), puesto que este último discrimina distintos estadios de enfermedad (ASCUS, SIL-B, SIL-A, etc.), frente al criterio antagónico del test de HPV (positivo o negativo).

Carecemos de estudios prospectivos y longitudinales sobre factores moleculares que determinen la verdadera evolución pronóstica de las pacientes con riesgo neoplásico. Parece lógico que la burda determinación de presencia viral no resulte un buen predictor de evolución lesional y que se deban atender a los mecanismos de interacción virus-huésped (integración viral, expresión de subproteínas, puntos de entrada de DNA, etc.) para determinar un subgrupo de pacientes con verdadero valor predictivo positivo de progresión oncológica.

En definitiva, la aplicabilidad clínica de los test de HPV aún no está claramente establecida. Se requieren estudios prospectivos para la validación del método y de su eficiencia en términos de coste-beneficio<sup>(21-23)</sup>.

En el momento actual, en un país de baja pre-

valencia (como España) y con un programa de cribado sustentado sobre la citología cervical, el test de HPV no reemplaza al papel de la citología como método de cribado, aunque en casos correctamente seleccionados podría complementarlo<sup>(24)</sup>, a expensas de su correcto valor predictivo negativo:

- a. Como método de triaje en los diagnósticos citológicos ambiguos (*ascus/agus*).
- b. Para distanciar los controles en subpoblaciones mayores a 35 años, con bajo riesgo de contraer primoinfección, y que se demuestren repetidamente HPV negativas.

No obstante, aún no están publicados los resultados que demuestren la rentabilidad coste-beneficio de estas nuevas estrategias diagnósticas y resulta controvertido, en la literatura, si el valor predictivo de esta asociación citología/HPV es superior<sup>(25)</sup> o inferior<sup>(18,26)</sup> al de la repetición periódica de la toma citológica aislada.

Como referencia global sobre el tema, parece de obligada lectura el resumen de la conferencia internacional sobre HPV celebrada en Barcelona en julio del 2000 y encabezada por X. Bosch, que se recoge en una excelente publicación del *J Clin Pathol*<sup>(20)</sup>.

## EL TRATAMIENTO

La evolución tecnológica de las últimas décadas ha contribuido al desarrollo de múltiples técnicas de tratamiento, desplazando definitivamente la cirugía convencional y la agresiva histerectomía. La electrocirugía (asa de diatermia), el láser, la crioterapia, etc. han demostrado una efectividad correcta en la exéresis/destrucción del SIL, cuya aplicación se define en concretos protocolos de actuación.

Desde el punto de vista del cribado, existe un tratamiento efectivo y precoz del cáncer cervical, bien sobre su lesión precursora (SIL) o incluso sobre los estadios invasivos más incipientes (FIGO IA). La estrategia terapéutica se incluye en el contexto de la cirugía mínimamente invasiva, conservadora y frecuentemente ambulatoria, por lo que la aceptación poblacional y la eficiencia son óptimas.

## LOS RECURSOS SANITARIOS

### Población diana

En general y por el momento, el cribado aplicado en España ha sido de tipo “oportunista”, sobre pacientes que consultan voluntariamente a un centro ginecológico y ello no cubre a más del 45-50% de la población. Aún así, se ha demostrado una tendencia decreciente en la incidencia y mortalidad por carcinoma invasor desde la segunda mitad del siglo<sup>(2, 27)</sup>.

Tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados, las mujeres con bajo nivel socioeconómico tienen un mayor riesgo de cáncer cervical, además de demostrar una baja tasa de participación en los programas de cribado<sup>(28)</sup>. Sobre este subgrupo de pacientes (en forma equiparable a lo que sucede en países subdesarrollados con alta prevalencia y carentes de programa citológico) podría resultar útil la auto-toma de muestra vaginal (“*self-testing*”) para la determinación de HPV de riesgo como método de cribado de primera aproximación<sup>(20)</sup>.

### Periodicidad

Se pretende equilibrar el tiempo de aparición/progresión de la enfermedad, el aumento de sensibilidad producido por la repetición del test y la disponibilidad sanitaria para cubrir al mayor número de población posible<sup>(29)</sup>.

Con ello la política sanitaria de cada país, en función de sus recursos y prevalencia de enfermedad, ha elaborado sus propias recomendaciones:

1. New Zeland (1997)<sup>(30)</sup>: 2 citologías consecutivas separadas por 1 año en caso de ser la primera muestra de cribado o haber pasado más de 5 años de la última. El resto de los supuestos entre los 20 y los 69 años, control trianual. Tras histerectomía total no se precisa cribado. En caso de inmunosupresión hay que reducir el intervalo.
2. USA (ACOG) (1995)<sup>(5)</sup>: cribado anual desde los 18 años o al inicio de las relaciones sexuales. Tras 3 controles negativos el intervalo se puede aumentar discrecionalmente (trianual),

a excepción de las pacientes con factores de riesgo en las que se incidirá anualmente (HIV +, HPV +, antecedentes de SIL o conductas de alto riesgo).

### **Eficiencia**

En general, el efecto del cribado citológico resulta más pronunciado de lo que realmente se consigue reconocer en simples estudios de incidencia<sup>(27)</sup>. No se ha podido demostrar que los programas de cribado organizado obtengan unos resultados superiores a los del muestreo oportunista<sup>(27)</sup>. El impacto del cribado es menor en las pacientes más jóvenes y más añosas<sup>(27,31)</sup>.

Para aumentar el efecto del cribado se debería incidir sobre la subpoblación con mayor prevalencia de enfermedad. Para incorporar pacientes al cribado se debe atender a los factores de riesgo conocidos, estados de inmunosupresión (HIV) y bajo nivel socio-económico. Al contrario, en función de la negatividad citológica repetida, y quizás próximamente del estado HPV negativo, podremos seleccionar pacientes para excluir de dicho programa.

### **DECISIONES CONSENSO VIGENTES EN LA ACTUALIDAD**

Según se especifica en los Documentos de Consenso de la S.E.G.O. (1997)<sup>(4)</sup> en coordinación con la Sección de Prevención del Cáncer Genital Femenino:

1. Se recomienda el cribado “oportunista” a toda la población femenina, con especial interés en los subgrupos de riesgo. No existe ningún programa organizado de ámbito nacional.
2. La citología cérvico-vaginal (Papanicolaou) es el método diagnóstico de elección y se recomienda su asociación al examen colposcópico y eventual biopsia en caso de anomalía citológica. Se recomienda el uso de la clasificación de Bethesda. No hay recomendaciones explícitas sobre quién y cómo debe efectuar la toma citológica. Se menciona, pero no se especifica, sobre el uso de redes neuronales, citología en medio líquido y otros optimizadores del proceso citológico.

3. Se sobreentiende que el programa comienza al inicio de las relaciones sexuales. Se recomienda una periodicidad anual durante los tres primeros años. En caso de 3 controles negativos se puede espaciar a un muestreo bianual.
4. Se contempla la detección y el tipado viral como “una técnica parcialmente evaluada y complementaria” a:
  - Método de selección de diagnósticos ambiguos (ASCUS/AGUS).
  - Sistema alternativo de control de calidad de los programas de citodiagnóstico.
  - Técnica de rastreo general para poblaciones seleccionadas (en edad media y avanzada).
  - No se realiza explícitamente ningún análisis ni recomendación sobre la eficiencia del programa (rentabilidad coste-beneficio).

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Chamberlain J. Evaluation of Screening Procedures. En: Hobson W (editor). *Theory and Practice of Public Health*. Oxford University Press. New York, 1979.
2. Bosch FX, Sanjosé S, Parts L, Quintana MJ. Epidemiología y factores etiológicos del cáncer cérvico-uterino. *GINEDIPS* 1998;**1**:51-57.
3. DeMay RM. (Section of Cytopathology, University of Chicago, IL 60637, USA). Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *American J of Obste & Gynecol* 1996;**175**(4 Pt 2): 1110-3.
4. Grupo de Cáncer de Cuello Uterino. González-Merlo J (Coordinador), Abad L, Balagueró L, Biete A, Bosch FX, López G, López N, Pérez G. En: *Documentos de Consenso de la S.E.G.O.* Madrid: Editorial Meditext, 1997: 115-130.
5. Anonymous. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer. April 1-3, 1996. *Gynecologic Oncology* 1997;**66**(3):351-61.
6. McGoogan E, Colgan TJ, Ramzy I, Cochand-Priollet B, Davey DD, Grohs HK, Gurley AM, Husain

- OA, Hutchinson ML, Knesel EA Jr, Linder J, Mango LJ, Mitchell H, Peebles A, Reith A, Robinson M, Sauer T, Shida S, Solomon D, Topalidis T, Wilbur DC, Yamauchi K (Institution Department of Pathology, University of Edinburgh, Scotland). Cell preparation methods and criteria for sample adequacy. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. *Acta Cytologica* 1998;**42**(1):25-32.
7. Hermens RP, Hak E, Hulscher ME, Mulder J, Braspenning JC, Grol RP (Institution Centre for Quality of Care Research (WOK), University of Nijmegen, The Netherlands). Do general practices adhere to organizational guidelines for effective cervical cancer screening? *Family Practice* 1998;**15**(2):112-8.
  8. Lowry SR (Spectroscopy Research Center, Nicolet Instruments Corp., Madison, USA). The analysis of exfoliated cervical cells by infrared microscopy. *Cellular & Molecular Biology* 1998;**44**(1):169-77.
  9. Romeo M, Burden F, Quinn M, Wood B, McNaughton D (Institution Department of Chemistry, Monash University, Clayton, Victoria, Australia). Infrared microspectroscopy and artificial neural networks in the diagnosis of cervical cancer. *Cellular & Molecular Biology* 1998;**44**(1):179-87.
  10. Michelow PM, Hlongwane NF, Leiman G (Institute for Medical Research, Johannesburg, South Africa). Simulation of primary cervical cancer screening by the PAPNET system in an unscreened, high-risk community. *Acta Cytologica* 1997;**41**(1):88-92.
  11. O'Leary TJ, Tellado M, Buckner SB, Ali IS, Stevens A, Ollayos CW (Institution Department of Cellular Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA). PAPNET-assisted rescreening of cervical smears: cost and accuracy compared with a 100% manual rescreening strategy. *JAMA* 1988;**279**(3):235-7.
  12. Grohs DH (AccuMed International, Inc., Chicago, Illinois 60610, USA). Impact of automated technology on the cervical cytologic smear. A comparison of cost. *Acta Cytologica* 1998;**42**(1):165-70.
  13. Bolick DR, Hellman DJ (Reference Pathology Services, Murry, Utah 84107, USA). Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytologica* 1998;**42**(1):209-13.
  14. Papillo JL, Zarka MA, St John TL (Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Vermont College of Medicine, Burlington, USA). Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. A seven-month, 16,314-case experience in northern Vermont. *Acta Cytologica* 1998;**42**(1):203-8.
  15. Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL (Pathology Department, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA). Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstetrics & Gynecology* 1997;**90**(2):278-84.
  16. Bollen LJ, Tjong-A-Hung SP, van der Velden J, Brouwer K, Mol BW, Kate FJ, ter Schegget J (Department of Obstetrics and Gynecology, University of Amsterdam, The Netherlands). Human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection in mildly or moderately dysplastic smears: a possible method for selecting patients for colposcopy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1997;**177**(3):548-53.
  17. Coutlee F, Mayrand MH, Provencher D, Franco E (Departement de Microbiologie, Université de Montréal, QC, Canada.). The future of HPV testing in clinical laboratories and applied virology research. *Clinical & Diagnostic Virology* 1997;**8**(2):123-41.
  18. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Lawson H, Lee N, Reeves KO, Irwin J, Simon T, Press M, Uhler R, Entman C, Reeves WC (Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, USA). Relevance of human papillomavi-

- rus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1997;**176**(1 Pt 1):87-92.
19. Salomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: Baseline results from randomized trial. *J Natl Can Inst* 2001;**93**(4): 293-299.
  20. Bosch FX, Rohen T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsagué X, De Sanjosé S, Moreno V, Puig-Tintoré LM, Smith PG, Muñoz N, Zur Hausen H. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol* 2001;**54**:163-178.
  21. Richart RM, Masood S, Syrjanen KJ, Vassilakos P, Kaufman RH, Meisels A, Olszewski WT, Sakamoto A, Stoler MH, Vooijs GP, Wilbur DC (Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia Presbyterian Medical Center, New York, New York 10032, USA). Human papillomavirus. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. *Acta Cytologica* 1998;**42**(1):50-8.
  22. Van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer CJ, Walboomers JM, Habbema JD (Department of Public Health, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands). Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. *British Journal of Cancer* 1997;**76**(5):651-7.
  23. Schneider A (Department of Gynecology, Friedrich Schiller University, Jena, Germany). Virologic screening. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 1996;**65**(1):61-3.
  24. Swygart C (Clinical Microbiology and Public Health Laboratory, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, England, UK). Human papillomavirus: disease and laboratory diagnosis. *British Journal of Biomedical Science* 1997;**54**(4):299-303.
  25. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P, Anderson M, Kocjan G, Steele ST, Guillebaud J (Department of Mathematics, Statistics, and Epidemiology, Imperial Cancer Research Fund, London, UK). Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 1995; **345** (8964):1533-6.
  26. Jenkins D, Sherlaw-Johnson C, Gallivan S (Department of Histopathology, Queen's Medical Centre, University of Nottingham, United Kingdom). Can papilloma virus testing be used to improve cervical cancer screening? *International Journal of Cancer* 1996;**65**(6):768-73.
  27. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO (Department of Cancer Epidemiology, University Hospital, Uppsala, Sweden). International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes & Control* 1997;**8**(5):755-63.
  28. Segnan N (Department of Oncology, S. Giovanni Hospital, Turin, Italy). Socioeconomic status and cancer screening. *IARC Scientific Publications* 1997;**138**:369-76.
  29. Elovainio L, Nieminen P, Miller AB (Cancer Society of Finland, Helsinki, Finland). Impact of cancer screening on women's health. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 1997;**58**(1):137-47.
  30. Anonymous. Recommendations for cervical screening 1997. Members of the Working Party on Cervical Screening. *New Zealand Medical Journal* 1998; **111**(1062):94-8.
  31. Gustafsson L, Sørensen P, Gustafsson M, Wilander E, Bergström R, Adami HO (Department of Cancer Epidemiology, University Hospital, Uppsala, Sweden). Efficiency of organised and opportunistic cytological screening for cancer in situ of the cervix. *British Journal of Cancer* 1995;**72**(2):498-505.

# Colposcopia

A. Torné

## INTRODUCCIÓN

La marca comercial “Leitz” fabricó el primer colposcopio en 1924, según indicaciones de Hinselmann. Originariamente, se utilizó un microscopio de disección que proporcionaba 3,5 aumentos y que disponía de un sistema de iluminación mediante espejos. La corta distancia focal impedía la manipulación sobre el cuello uterino, por lo que la exploración resultaba muy engorrosa. La tenacidad de Hinselmann y de su equipo permitió mejorar tanto la iluminación como la óptica, a la vez que aumentaron la distancia focal a 20 cm y desarrollaron estativos que simplificaron su empleo. Asimismo, se comprobó que las mejores imágenes se obtenían al emplear entre 10 y 15 aumentos. La primera comunicación sobre el uso de la colposcopia en la exploración del cuello, vulva y vagina se realizó en mayo de 1925 (Hinselmann 1925). La técnica básica de la colposcopia no se ha modificado desde entonces, si bien se han continuado perfeccionando los sistemas ópticos y de iluminación. Los modernos colposcopios, con iluminación halógena, permiten incrementos graduales entre 2 y 50 aumentos, aunque con magnificaciones superiores a 20 aumentos se reduce considerablemente el campo visual y no se mejora la interpretación de las imágenes. La metódica exploratoria tampoco ha cambiado sustancialmente, puesto que la utilización del ácido acético como mucolítico, propuesta por el mismo Hinselmann, la prueba del lugol o test de Schiller y el

empleo del filtro verde permanecen plenamente vigentes. En los últimos años, los principales avances técnicos se han producido en la documentación de los hallazgos colposcópicos mediante la introducción de la colpofotografía, el vídeo y últimamente, la colposcopia digital.

## IMPORTANCIA DE LA COLPOSCOPIA

La colposcopia ha contribuido enormemente al conocimiento de aspectos fundamentales de la carcinogénesis y de las lesiones precancerosas de la porción visible del tracto genital. Actualmente, en nuestro medio, constituye una técnica de exploración que forma parte del examen ginecológico rutinario. No puede considerarse una prueba de cribaje debido a su baja especificidad y a su relativa laboriosidad, pero su sensibilidad en la detección de lesiones premalignas supera a la de la citología. Está ampliamente aceptado el beneficio de utilizar conjuntamente la citología y la colposcopia y forma parte de la sistemática exploratoria del programa de detección precoz del cáncer de cérvix en nuestro entorno.

La utilidad clínica más relevante de la colposcopia es: 1) valorar el tipo de lesión, localización y extensión; 2) permitir el estudio histológico con procedimientos menos invasivos que la conización (pequeña biopsia dirigida, biopsia amplia que incluya toda la lesión o legrado endocervical); 3) seleccionar y monitorizar los casos candida-

tos a tratamiento conservador y 4) posibilitar el correcto seguimiento de los casos tratados. La influencia de la colposcopia sobre el manejo terapéutico de la CIN ha sido incluso más considerable que su efecto sobre el diagnóstico, de modo que en la actualidad debe considerarse inexcusable la valoración preterapéutica de la CIN mediante colposcopia. La valoración conjunta de la histología y de las características morfológicas de la lesión ha permitido la introducción de terapias más conservadoras basadas en la ablación o exéresis local (crioterapia, láser de CO<sub>2</sub>, asa diatérmica), favoreciendo el tratamiento ambulatorio, la reducción de costes y una mayor preservación de la capacidad reproductiva de estas pacientes, aspecto relevante dado que la mayoría están en edad fértil.

## IMÁGENES COLPOSCÓPICAS NORMALES Y ATÍPICAS NO SOSPECHOSAS

### Histogénesis

En fases iniciales del desarrollo embrionario el cérvix está revestido por epitelio mulleriano que posteriormente es sustituido por epitelio escamoso derivado de la evaginación del seno urogenital. No siempre este revestimiento alcanza el orificio cervical externo y a menudo se detiene en el exocérvix. El epitelio mulleriano se diferencia en epitelio cilíndrico o mucíparo. La presencia de dicho epitelio cilíndrico en el exocérvix se denomina ectopia o ectropion. Al epitelio escamoso derivado del seno urogenital se le denomina epitelio escamoso nativo. A la unión entre ambos epitelios se le denomina zona de transformación o unión escamo-columnar. A lo largo de la vida reproductiva se producen una serie de cambios en dicha unión epitelial basados en la substitución del epitelio cilíndrico por escamoso mediante un fenómeno de metaplasia o reepitelización. Así pues, en el cérvix normal podemos distinguir los siguientes tipos de epitelio:

- Epitelio escamoso, estratificado o pavimentoso nativo.
- Epitelio escamoso metaplásico.

- Epitelio cilíndrico, columnar, mucíparo o glandular.
- Unión escamoso-cilíndrica.

### Epitelio escamoso y cilíndrico. Aspectos colposcópicos

#### *Sin ácido acético:*

- *Epitelio escamoso:* el tejido conjuntivo normalmente vascularizado y recubierto por epitelio pavimentoso se comporta como una pantalla traslúcida y se observa como una superficie lisa y un color rosado.
- *Epitelio cilíndrico:* la existencia de una sola capa de células glandulares ordenadas sobre una superficie papilar constituye una pantalla traslúcida muy delgada y se observa como una superficie uniforme, mamelonada o aterciopelada de color rojo intenso. La vascularización es muy poco evidente y sólo con una gran magnificación se observan pequeñas asas capilares un poco dilatadas.

#### *Tras aplicación de ácido acético:*

- *Epitelio escamoso:* dado que éste es rico en glucógeno no se modifica tras la aplicación de acético y se sigue observando como una superficie lisa y rosada.
- *Epitelio cilíndrico:* el acético suele producir cambios muy manifiestos. Las papilas se individualizan unas de otras redondeándose y formando como multitud de granos dispuestos regularmente en un mismo plano (aspecto en racimo de uva). Dicha retracción de las papilas suele ser transitoria y se reproduce tras sucesivas aplicaciones del ácido acético. La reacción blanca observada tras la aplicación del acético también suele ser muy transitoria recuperando paulatinamente el aspecto rosado inicial aunque permanece más pálido. Esta coloración blanquecina se debe en parte a la vasoconstricción del capilar que, aunque más manifiesto, se observa más fino.

#### *Tras aplicación de lugol:*

- *Epitelio escamoso:* dado que este es rico en

glucógeno se tiñe intensamente de color pardo-caoba e impide la valoración del corion (lugol positivo).

- *Epitelio cilíndrico*: la ausencia de glucógeno hace que no se produzcan modificaciones en la coloración (lugol negativo), y las papilas dejan de ser visibles.

### **Epitelio metaplásico. Concepto y aspectos colposcópicos**

La ectopia o ectropion son situaciones transitorias ya que con el tiempo el epitelio glandular exocervical será recubierto por epitelio escamoso mediante el proceso de reepitelización o metaplasia escamosa. Se acepta que este epitelio escamoso metaplásico deriva de las células de reserva situadas bajo el epitelio cilíndrico. Según el grado de evolución del epitelio escamoso metaplásico podemos encontrar grosores diferentes:

1. *Metaplasia inmadura o incipiente*: existe una capa continua de células glandulares normales que reposa sobre una o dos capas de células pavimentosas.
2. *Metaplasia madura o evolucionada*: el epitelio escamoso tiene en superficie algunos islotes de células glandulares sólo reconocibles por la presencia de moco evidente con la tinción de azul alcian. En algunos casos no existe ninguna evidencia de epitelio cilíndrico.

Según la localización podemos distinguir el epitelio metaplásico de superficie que recubre la superficie del cuello con un límite basal rectilíneo o sinuoso y el epitelio metaplásico de las glándulas:

#### ***Epitelio metaplásico (evolución):***

1. Permanecer delgado y conservar células glandulares en superficie (muy raro en el exocérnix y más frecuente en el endocérnix).
2. Formación de epitelio escamoso normal (aumento del número de células, formación de puentes intercelulares, glucógeno).
3. Formación de epitelio escamoso grueso, sin maduración, sin presencia de glucógeno pero sin anomalía celular. Raramente es una situación definitiva.

4. Génesis de lesiones precursoras del cáncer de cérvix.

#### ***Los aspectos colposcópicos de la metaplasia son:***

- *Sin preparación con acético*: la coloración rojiza variará en función del grosor de dicho epitelio, asemejando epitelio escamoso normal o glandular.
- *Tras aplicación de ácido acético*: cuando es delgado (2 o 3 capas de células) no se blanquea con el acético y se observa como la mucosa glandular. Cuando hay un elevado número de capas de células de reserva se blanquea ligeramente con el acético. Cuando todavía es más espeso el aspecto dependerá del grosor y del grado de maduración. Cuando es muy maduro y contiene abundante glucógeno se asemeja en todo al epitelio escamoso nativo. Si no existe maduración o ésta es débil, la predominancia de proteínas hace que se blanquee más con el acético. Según la relación con el tejido conectivo subyacente tendrá el aspecto final de área blanca homogénea, área de mosaico o área de punteado.
- *Tras aplicación de lugol*: las zonas más maduras serán lugol positivo, y las más inmaduras lugol negativo o yodo-claras.

### **Zona de transformación.**

#### **Aspectos colposcópicos**

Se denomina zona de transformación a la parte de la superficie del cérvix ocupada originariamente por epitelio cilíndrico que se ha transformado en epitelio escamoso. Según la fase evolutiva de este proceso podemos distinguir:

- Zona transformación inicial, activa.
- Zona transformación avanzada o evolucionada.

Este fenómeno de regresión del epitelio glandular y progresión del epitelio escamoso metaplásico se realiza de distintas maneras dando lugar a las siguientes imágenes colposcópicas.

*Lengüetas metaplásicas*: son áreas de crecimiento del epitelio escamoso que se dirigen hacia el orificio cervical. Generalmente tienen forma alargada, estrecha y a veces ramificada.

*Confluencia de lengüetas:* la unión de dos lengüetas motiva que entre estas dos lengüetas soldadas existan ventanas de epitelio cilíndrico.

*Orificios glandulares:* el epitelio escamoso va extendiéndose cada vez más en superficie hasta que sólo quedan unos orificios por los que las glándulas segregan el moco.

*Penetración del epitelio escamoso en las glándulas:* la invaginación del epitelio en la luz glandular condiciona que el orificio glandular sea blanco cuando dicho fenómeno sucede en superficie y adquiera el aspecto de perla cornea o gota de cera cuando el epitelio metaplásico penetra en profundidad.

*Quistes de retención mucosa:* la retención de moco si es reciente adquiere un color azulado y si es antigua y densa es amarillento (quistes de Naboth). Los vasos situados entre epitelio y quiste suelen ser muy marcados, ramificados y ocasionalmente ectásicos.

## IMÁGENES COLPOSCÓPICAS ANORMALES

Las imágenes colposcópicas anormales dependen de los siguientes factores:

- Cambios en la maduración epitelial que comporta modificaciones en el contenido de glucógeno y proteínas.
- Cambios en el grosor epitelial.
- Cambios en la morfología de la vascularización del tejido conectivo.

Los parámetros colposcópicos más importantes que nos permiten valorar dichas anormalidades son:

- *Superficie:* lisa o rugosa en cuyo caso suele ser indicativo de mayor gravedad lesional.
- *Reacción al acético:* los epitelios inmaduros o atípicos contienen mayor proporción de proteínas celulares y menor cantidad de glucógeno citoplasmático por lo que se convierten en más opacos o blanquecinos tras aplicar ácido acético. En general, a mayor reacción aceto-blanca, mayor gravedad lesional.
- *Reacción al lugol:* la tinción se relaciona con la cantidad de glucógeno. Las lesiones más atí-

picas poseen poco glucógeno, y por tanto son lugol negativas.

- *Bordes lesionales:* en general, los bordes irregulares y difusos sugieren lesión mayor y los bien definidos lesión menor.
- *Patrón vascular:* en general las imágenes de punteado, mosaico y vasos atípicos sugieren displasia.

Semiológicamente podemos distinguir las siguientes imágenes colposcópicas anormales:

1. *Epitelio aceto-blanco:* se hace ostensible sólo tras aplicar acético como un área opaca y blanquecina. Según la intensidad de la reacción podemos distinguir cambios menores (epitelio blanco delgado, débil, evanescente, con superficie regular y bordes bien definidos) y cambios mayores (epitelio blanco grueso, nacarado, persistente, con superficie irregular y bordes mal definidos).
2. *Mosaico:* lesión ostensible tras la aplicación de acético, con aspecto de empedrado o adoquinado, con campos o losetas de epitelio blanco delimitadas por bordes rojizos, correspondientes a vasos que discurren paralelamente a la superficie en el interior de tabiques de tejido conectivo. Según la intensidad de estas modificaciones distinguimos: cambios menores (uniformidad en el tamaño y disposición de las losetas epiteliales, que están a un mismo nivel, delimitados por vasos del mismo calibre), cambios mayores (patrón irregular con losetas y vasos de tamaños variables, superficie sobre-elevada e intensa reacción al acético).
3. *Punteado:* áreas focales con puntos eritematosos correspondientes a papilas estromales cuya cúspide que contiene un vaso central llega cerca de la superficie epitelial. Según la disposición y forma de este punteado se distinguen: cambios menores (finos puntos, de tamaño similar y equidistantes con escasa reacción al acético del epitelio escamoso) y cambios mayores (capilares sinuosos, dilatados, sobre-elevados y espaciados con tamaño y formas variables, con superficie irregular).
4. *Vasos atípicos:* los vasos estromales aparecen

irregulares, de curso abrupto, en forma de sacacorchos, espiral, con interrupciones bruscas o áreas lacunares. Dichos cambios siempre se catalogan como cambios colposcópicos mayores.

5. *Leucoplasia o queratosis*: área blanca que se aprecia a simple vista y no se modifica con el acético; según sea delgada o gruesa se cataloga como cambio menor o mayor.
6. *Erosión o ulceración*: la primera implica la descamación de capas superficiales del epitelio escamoso, mientras que la úlcera afecta también al tejido conectivo más profundo.

No existe una correcta correlación entre imágenes colposcópicas anormales y lesiones histológicas. Sólo de una manera genérica podemos apuntar que la mayoría de las imágenes anormales catalogadas como cambios menores suelen correlacionarse con metaplasia o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL) y las catalogadas como cambios mayores con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (H-SIL) o mayores.

### TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA

Durante muchos años ha existido una gran controversia y disparidad a la hora de clasificar los hallazgos colposcópicos. A menudo, cada país o escuela colposcópica poseía su propia clasificación, comportando una imposibilidad de entendimiento y comparación entre los profesionales dedicados a esta área. La International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) puso fin a esta situación mediante la creación de una terminología consensuada internacionalmente y aprobada en Roma en 1990 (Fig. 1).

### INDICACIONES DE LA COLPOSCOPIA

1. *Prevención secundaria*: diagnóstico precoz del cáncer de cérvix.
  - Cobertura asistencial de demanda, es decir la que solicita la propia mujer. Realizada por el ginecólogo general. Asociada a la citología presenta una sensibilidad para la detección de H-SIL o carcinoma cercana al 90%.

**I. Hallazgos colposcópicos normales**

- A. Epitelio escamoso original
- B. Epitelio columnar
- C. Zona de transformación normal

**II. Hallazgos colposcópicos anormales**

- A. Dentro de la zona de transformación
  1. Epitelio aceto-blanco\*
    - a. Verrugoso
    - b. Micropapilar o *microconvoluted*
  2. Punteado\*
  3. Mosaico\*
  4. Leucoplasia\*
  5. Epitelio yodo-negativo\*
  6. Vasos atípicos\*
- B. Fuera de la zona de transformación (ectocérvix, vagina)
  1. Epitelio aceto-blanco\*
    - a. Verrugoso
    - b. Micropapilar o *microconvoluted*
  2. Punteado\*
  3. Mosaico\*
  4. Leucoplasia\*
  5. Epitelio yodo-negativo\*
  6. Vasos atípicos\*

**III. Colposcópicamente sugestivo de cáncer invasivo**

**IV. Colposcopia no satisfactoria**

- A. Unión escamo-columnar no visible
- B. Inflamación severa o atrofia sever
- C. Cérvix no visible

**V. Miscelánea**

- A. Superficie micropapilar no aceto-blanca
- B. Condiloma exofítico
- C. Inflamación
- D. Atrofia
- E. Ulceración
- F. Otras

*\* Indicar cambios mayores o menores*

<i>Cambios menores</i>	<i>Cambios mayores</i>
Epitelio aceto-blanco	Epitelio aceto-blanco marcado
Mosaico fino	Mosaico marcado
Punteado fino	Punteado marcado
Leucoplasia leve	Leucoplasia gruesa
	Vasos atípicos
	Erosión

**Figura 1.** Clasificación colposcópica: IFCPC: Roma 1990.

- Cribado poblacional: se utiliza como técnica para diagnóstico definitivo de casos con citología anormal (atípicas en células escamosas de significado incierto o ASCUS, ati-

- pias de células glandulares de significado incierto o AGUS, L-SIL, H-SIL). Dicha colposcopia debe realizarse en una Unidad de Patología Cervical o por un ginecólogo experto en colposcopia.
2. *Diagnóstico de pacientes sintomáticas.* Pacientes que refieren coitorragias, manchado ligero e irregular, etc. o aquellos casos en los que la exploración muestra un cérvix uterino macroscópicamente atípico, independientemente del resultado de la citología. En estas pacientes sintomáticas existe un elevado porcentaje de falsos negativos de la citología.
  3. *Control de la SIL durante el embarazo.* Las pacientes con SIL durante el embarazo pueden controlarse de forma conservadora tanto en lo referente a medidas diagnósticas (biopsia dirigida) como terapéuticas (conización) siempre y cuando la colposcopia permita descartar una lesión significativa.
  4. *Estudio topográfico de las lesiones.* El tamaño y topografía lesional son variables que condicionan la estrategia terapéutica. La afectación del endocérvix y/o de los fondos vaginales y la multifocalidad de la lesión deben ser minuciosamente investigadas. El tamaño lesional es excelente marcador del substrato histológico: a mayor tamaño, mayor probabilidad de lesión más avanzada.
  5. *Seguimiento de pacientes tratadas.* Tras el tratamiento de las lesiones intraepiteliales del cérvix la persistencia o recidiva debe investigarse mediante la práctica de citología y colposcopia.
  6. *Diagnóstico de la atrofia epitelial.* La atrofia epitelial del tracto genital inferior que comúnmente aparece en la menopausia puede confirmarse mediante colposcopia. Dicha exploración permite además monitorizar la respuesta al tratamiento específico.
  7. *Estudio de enfermedades y/o lesiones benignas.* Algunas de estas patologías son: infecciones / infestaciones, granulomas inflamatorios o reparativos, pólipos, desgarros y traumatismos, fístulas, endometriosis, malformaciones, etc.
  8. *Estudio de la vagina.* Permite el diagnóstico de lesiones primarias o sincrónicas / metacrónicas con lesiones de cuello uterino o vulvares.
  9. *Estudio de la vulva.* Diagnóstico de lesiones primarias (enfermas sintomáticas: lesiones macroscópicas; prurito vulvar, especialmente si es focal) o sincrónicas / metacrónicas con lesiones de vagina o cuello uterino.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Palo G. *Colposcopia y patología del tracto genital inferior.* 1º edición. Editorial médica Panamericana S.A. 1992.
2. De Palo G, Chanen W, Dexeus S. *Patología y tratamiento del tracto genital inferior.* Masson SA. Barcelona. 2000.
3. Soutter P. *A practical guide to colposcopy.* Oxford University Press, 1993.
4. Cartier R. *Colposcopia práctica.* Ediciones Scriba SA. Barcelona 1986.
5. Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst ThJM. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstet Gynecol Surv* 1998;**53**:97-106.
6. Puig-Tintoré LM, Torné A, Colposcopia digital. Técnica, aplicaciones y perspectivas futuras. *Prog Obstet Gin* 1997;**40**:89-99.

# Tratamiento de las lesiones cervicales precancerosas

M. Cararach, S. Dexeus

## EVALUACIÓN PRE-TRATAMIENTO

La elección del tratamiento deberá supeditarse primordialmente a la gravedad de la lesión. Sin embargo, existen una serie de premisas que deben tenerse en consideración y que pueden condicionar el gesto terapéutico:

a) *Condiciones del ginecólogo.* Es necesario que el ginecólogo tenga una completa formación en fisiopatología del tracto genital inferior (TGI). Es conveniente también que la totalidad de la prestación sanitaria (diagnóstico, tratamiento y posterior control) sean realizados por el mismo especialista o equipo.

También serán determinantes los medios de que disponga, tanto diagnósticos como terapéuticos, sin olvidar el ámbito sanitario en que se desarrolla su ejercicio profesional. No es lo mismo trabajar aisladamente sin estrecha relación con el patólogo o el citólogo, que estar en permanente contacto, en el seno de una unidad multidisciplinaria de patología cervical.

b) *Condiciones de la paciente.* La edad, el deseo reproductivo, la existencia de otra patología, los factores de riesgo y la falta de disciplina, son factores que deben tenerse en cuenta.

c) *Características de la lesión.* El grado de atipia junto con las características topográficas de la lesión (extensión y profundidad), son los factores más concluyentes para la elección del tratamiento.

El área en que puede desarrollarse la CIN se

extiende desde los límites más externos de la zona de transformación, al orificio cervical interno. Sin embargo, raramente la CIN se extiende más allá de 1,5 cm en el conducto endocervical y casi nunca por encima de 2 cm.

Varios estudios han mostrado la importancia del tamaño de la lesión. Existe una relación directamente proporcional entre el tamaño lesional y el grado de alteración histológico (Abdul-Karim 1982, Jarmulowicz 1989, Shafi 1991). Por otra parte, Creasman (1984), comprobó que existía un porcentaje más alto de fallos del tratamiento cuanto más extensa era la lesión. El mismo Shafi (1993) describe que el tamaño lesional es un factor pronóstico de primer orden para conocer que lesiones van a progresar hacia una enfermedad invasiva.

La CIN afecta las criptas glandulares aproximadamente en el 88% de los casos, según los trabajos de Anderson y Hartley (1980). Por consiguiente, la información referente a la profundidad de las criptas glandulares es importante antes de efectuar cualquier tratamiento, sobre todo teniendo en cuenta que éstas se afectan de forma directamente proporcional a la gravedad de la lesión. Varios estudios describen la profundidad de afectación de las criptas, como los trabajos de Anderson (1980), Abdul-Karim (1982) y Boonstra (1987), siendo la máxima profundidad de afectación encontrada de 5.22 mm. En general, se ha establecido que para erradicar la totalidad de la

lesión, las técnicas terapéuticas deben ser capaces de alcanzar una profundidad de 6-7 mm.

## TIPOS DE TRATAMIENTO

### Tratamientos destructivos locales (TDL)

Dentro de los TDL, es decir, aquellos que producen una destrucción física de la lesión, tenemos: la electrocoagulación, la termocoagulación, la criocoagulación y el láser. Cada uno de ellos con sus ventajas e inconvenientes.

Los criterios de selección necesarios para aplicar un TDL, son los siguientes:

1. Completa visualización de la lesión y de la unión escamocolumnar al examen colposcópico.
2. Descartar la extensión al canal endocervical.
3. Descartar la presencia de microinvasión o cáncer invasivo.
4. Correlación entre métodos diagnósticos.
5. Garantía de control posterior de la paciente.
6. Lesiones de alto grado sólo deben tratarse en casos muy selectivos.

Cuando no se cumplen estos requisitos es obligatoria la práctica de un tratamiento escisional.

### Tratamientos escisionales (TE)

Los TE que pueden emplearse sobre las lesiones preinvasoras del cuello uterino son los siguientes:

1. Conización.
  - a. Fría o convencional (bisturí).
  - b. Láser.
  - c. Asa diatérmica.
2. Histerectomía.

La histerectomía como tratamiento de la lesión preinvasora, estará tan solo justificada en aquellos casos en que se asocie otra patología que por sí misma requiera la intervención.

En los últimos años se ha observado una notable evolución en el tratamiento de las lesiones preinvasoras. Al principio hubo un auge de los tratamientos destructivos sin embargo, recientemente se duda de la conveniencia de éstos, prefiriéndose los tratamientos escisionales.

El principal inconveniente de los tratamientos destructivos es la imposibilidad del examen histológico de la totalidad de la lesión, con lo que la biopsia previa es obligada. Sin embargo, diversos estudios demuestran la inseguridad de la biopsia (Torné 1996). Buxton (1991) encuentra un 54% de discordancia entre la biopsia y la pieza obtenida con el asa diatérmica, con un 47% de lesiones infravaloradas por la biopsia. Por otra parte Kennedy (1995), utilizando técnicas escisionales, diagnóstica 1-3% de cánceres no sospechados por biopsia y que no se hubieran detectado con técnicas destructivas. El tratamiento de estas lesiones no sospechadas explicaría la mayor parte de cánceres invasores que aparecen después de un tratamiento destructivo (Shumsky 1994). Estos estudios hacen que actualmente se prefieran las técnicas escisionales a las destructivas. Sin embargo, hay que ser cautos ya que la divulgación masiva de una técnica de fácil aprendizaje, como es el asa diatérmica, puede traer consecuencias como las que ya se están publicando. El alto porcentaje de escisiones incompletas, referido por Murdoch (1992), que llega hasta un 44%. Y el no menos alto porcentaje de conos negativos, que en una revisión realizada por Ferenczy (1995) oscila entre el 14 y 30%, pero que en otras publicaciones más recientes llega hasta el 41%. Lo que significa un elevado número de tratamientos innecesarios.

Hay que tener en cuenta que la interpretación de las imágenes colposcópicas y la selección del lugar de la biopsia es bastante subjetiva, y fuertemente relacionada con la destreza y experiencia del colposcopista. La variabilidad de interpretación colposcópica es similar a otras técnicas diagnósticas subjetivas como la citología y la histología, que también presentan diferencias inter e intraobservadores.

### Tratamiento de las lesiones de bajo grado (LG SIL)

Las opciones terapéuticas ante una LGSIL, son las siguientes:

- Tratarlas todas
- Conducta expectante y sólo tratar las que persistan o progresen.
- Tratarlas según un segundo cribado.

La primera opción se sustenta por el hecho de que la tasa de curación de la LGSIL es superior al 90%, empleando cualquiera de los tratamientos escisionales o incluso TDL. Quienes defienden la conducta activa, aducen también la etiopatogenia de la lesión preinvasora considerando que el tratamiento evitará la aparición del cáncer. El tratar evita la pérdida de pacientes en el seguimiento, y probablemente produce menos impacto psicológico que la conducta expectante que obliga a controles estrictos.

La segunda opción tiene más en cuenta la historia natural de las LGSIL. En ella se tiene en cuenta el alto porcentaje de regresión de la LGSIL, alrededor del 60-65% y si tras un período de seguimiento breve la lesión persiste, se procede al tratamiento. De esta forma se evitará realizar tratamientos innecesarios o sobretamientos, en lesiones que van a regresar espontáneamente. El hecho de disponer en la actualidad de técnicas de tratamiento de fácil aprendizaje, como el asa diatérmica, hace que se traten en ocasiones demasiadas lesiones de bajo grado, sin dejar la posibilidad de una regresión espontánea, y probablemente este hecho puede explicar el gran número de piezas negativas en los tratamientos realizados (hasta un 30% según algunos autores). Con lo que frecuentemente se está, realizando sobretamientos en estas lesiones. Quienes defienden esta opción también se basan en que el cáncer raramente aparece en estas mujeres, es decir que pocos casos van a progresar hacia una lesión invasora (1%).

En la tercera opción se sugiere el tratamiento atendiendo a un segundo cribado, recurriendo a la determinación del tipo de virus del papiloma humano (HPV). Si se demuestra la presencia de HPV de alto riesgo, puede constituir una razón suficiente para instaurar el tratamiento. Según Campion (1986) el 56% de las LGSIL, HPV 16+ van a progresar, en comparación con sólo el 4% cuando son HPV 16.

A pesar de que existe una evidente asociación entre el tipo de HPV y la lesión del cuello uterino, la presencia de la infección vírica no implica necesariamente lesión cervical. Es decir, el HPV

es un factor necesario, aunque no único. Otros factores ambientales o genéticos conocidos como cofactores son necesarios en la progresión hacia el cáncer. Estos factores son el tabaco, componentes genéticos, embarazo, anticonceptivos orales, factores dietéticos, estados o drogas inmunosupresoras.

El protocolo terapéutico que seguimos es el de repetir la citología a los 6 meses. Si la colposcopia es normal y la citología se normaliza, el siguiente control será anual.

Ante la persistencia de citología alterada o una colposcopia anormal se procede a biopsia. Si es confirmativa se realiza tratamiento y si es negativa, debería procederse a la tipificación de HPV y tratar si resulta de alto riesgo. Si la determinación de HPV es negativa, se sugiere el seguimiento.

Podemos concluir que las LGSIL deben tratarse si persisten, y el tratamiento de elección es el escisional, ya que permite el estudio histológico de la lesión.

### **Tratamiento de las lesiones de alto grado (HG SIL)**

Habitualmente, el primer diagnóstico de HGSIL nos llega a través de la citología. En este caso seguimos las directrices de la Conferencia de Consenso Española.

Ante una lesión de alto grado con colposcopia normal, hecho muy poco frecuente, es imprescindible el estudio endocervical. Si el estudio endocervical es positivo se realizará una conización. Y si el resultado fuera negativo, se sospechará un falso positivo citológico y se propondrá la repetición de la citología. Si de nuevo resultara positiva, se realizará una conización diagnóstica-terapéutica. Si fuera negativa, repetición de la citología con intervalos de 6 meses hasta un total de tres citologías negativas.

Con colposcopia anormal y biopsia concordante con la lesión de alto grado citológico se procederá al tratamiento. En los casos de discordancia, si el grado histológico resulta más avanzado (microinvasión o invasión), se efectuará la terapéutica adecuada. Si el grado es menor (LGSIL),

se procederá como se ha descrito para las lesiones de bajo grado. Pero si existe una franca atípicia colposcópica es necesaria la práctica de una LLETZ (exéresis de la zona de transformación).

Las HGSIL requieren tratamiento escisional. La única excepción podrían constituir las lesiones muy pequeñas, alejadas de la unión escamocilíndrica, en pacientes jóvenes sin hijos. Circunstancias excepcionales, máxime si se dispone del asa diatérmica que posibilita la escisión de reducidas áreas, permitiendo el estudio histopatológico.

## SEGUIMIENTO

A pesar de que los tratamientos actuales para la neoplasia intraepitelial presentan unos porcentajes de éxito superiores al 95%, es importante informar a la paciente de la necesidad de realizar los controles posteriores. Los objetivos del seguimiento después del tratamiento son la detección del fallo del mismo (enfermedad persistente o residual), así como de las recurrencias (enfermedad de nuevo o recidiva). Los protocolos de seguimiento varían poco entre diferentes instituciones. En nuestro departamento como seguimiento del tratamiento en los casos de LGSIL, en el primer año realizamos tres controles, a los 3, 6 y 12 meses, y en los HGSIL realizamos cuatro controles, a los 3, 6, 9 y 12 meses. En el segundo año, en ambos casos, realizamos controles semestrales, para pasar posteriormente a los controles anuales. Se insiste a la paciente en la importancia de seguir estrictamente los controles anuales ya que, conociendo la historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical, existe el riesgo de desarrollar posteriormente una enfermedad de nuevo o recurrencia. Se ha observado que pacientes con controles normales presentan mayor riesgo de desarrollar un cáncer que las mujeres que nunca han presentado una lesión intraepitelial (riesgo relativo=3). Del mismo modo, las mujeres que presentan una citología anormal durante el seguimiento tienen 20 veces mayor riesgo de desarrollar un cáncer que las mujeres que nunca han presentado una citología alterada.

El mayor número de fallos del tratamiento se

observa en aquellos casos de lesiones extensas y que presentan los márgenes de resección afectados. Ambos parámetros son dos importantes factores pronóstico independientes para predecir el fallo del tratamiento.

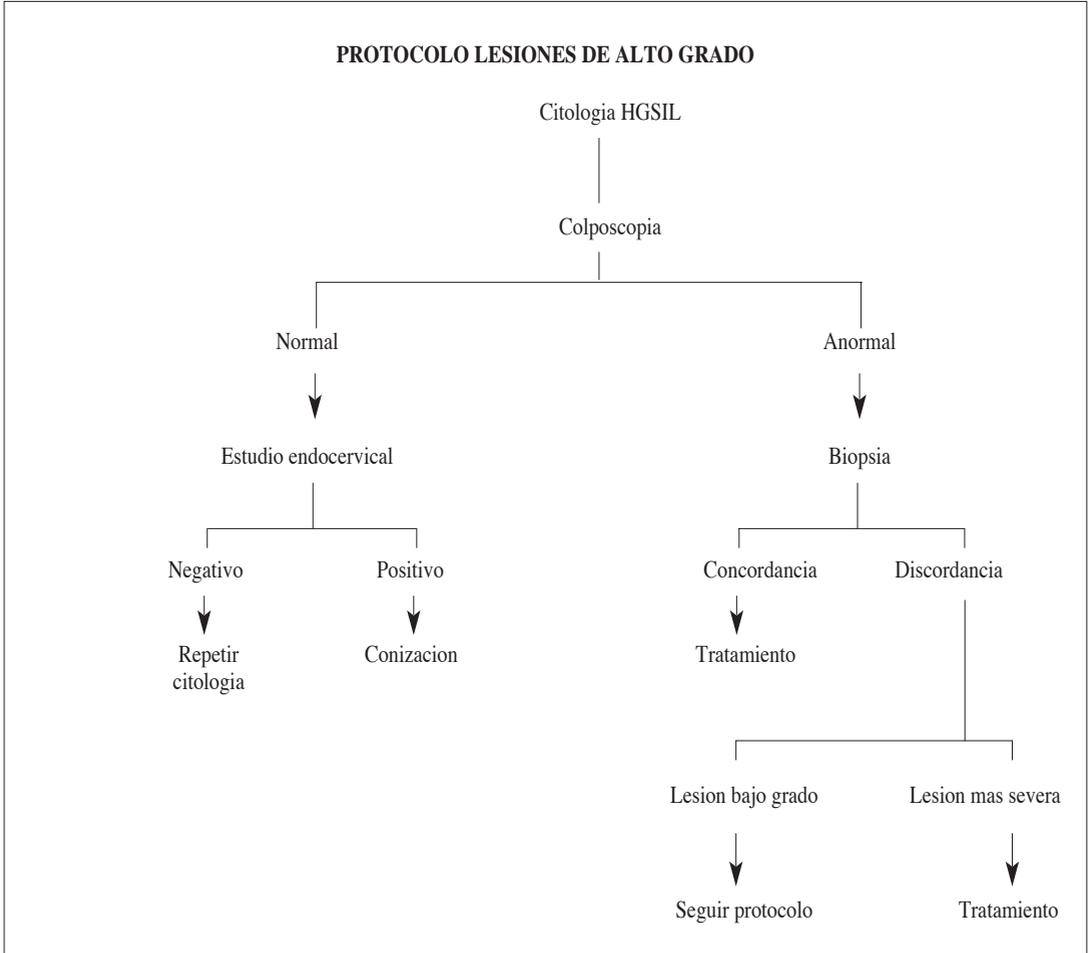
Los controles se realizan con la combinación de la citología y la colposcopia. Mediante la utilización de ambas técnicas se consigue una sensibilidad del 94-98% para el diagnóstico de la enfermedad persistente. Sin embargo, hay que ser muy cuidadoso ya que se pueden producir sobrediagnósticos de persistencia de enfermedad con ambas técnicas. Si la citología se realiza demasiado pronto después del tratamiento, se observa con elevada frecuencia citologías anormales, que probablemente lo único que reflejan son modificaciones producidas por la regeneración del epitelio. Del mismo modo, el examen colposcópico presenta dificultades, ya que a menudo se observan lesiones colposcópicas como epitelios acidófilos, punteados vasculares, leucoplasias y áreas yodo-negativas, que lo único que traducen es una reparación tisular. Sin embargo, cuando existe una alteración en alguna de las dos técnicas se impone la biopsia dirigida, y en el caso de un resultado histológico positivo debe realizarse un segundo tratamiento, que será siempre escisional.

Cualquier tipo de tratamiento de la CIN, ya sea mediante una técnica destructiva o escisional, tiene siempre una intención curativ, entendiéndose como curación la erradicación completa de la enfermedad. Hasta el momento no existe el tratamiento curativo definitivo al 100%, y el hecho de ser más radical en el tratamiento no es sinónimo de curación definitiva.

## LESIÓN RESIDUAL

Entendemos por lesión residual aquella que aparece tras el tratamiento de una lesión intraepitelial en cualquiera de los controles realizados en el curso de los 12 primeros meses.

El tratamiento actual de elección es el escisional puesto que permite el examen histológico de la pieza y nos informa del estado de los márgenes



nes de resección. La presencia de márgenes afectados (escisión incompleta), no es sinónimo de lesión residual, puesto que el diagnóstico histológico puede verse afectado por el efecto térmico de los bordes del cono dando lugar a una falsa impresión de afectación. También, la coagulación o vaporización del lecho del cono puede destruir la lesión residual. Asimismo, la inflamación reactiva del tejido puede actuar como efecto terapéutico eliminando células residuales. Por lo tanto, la presencia de márgenes afectados no es criterio suficiente para aceptar que exista enfermedad residual.

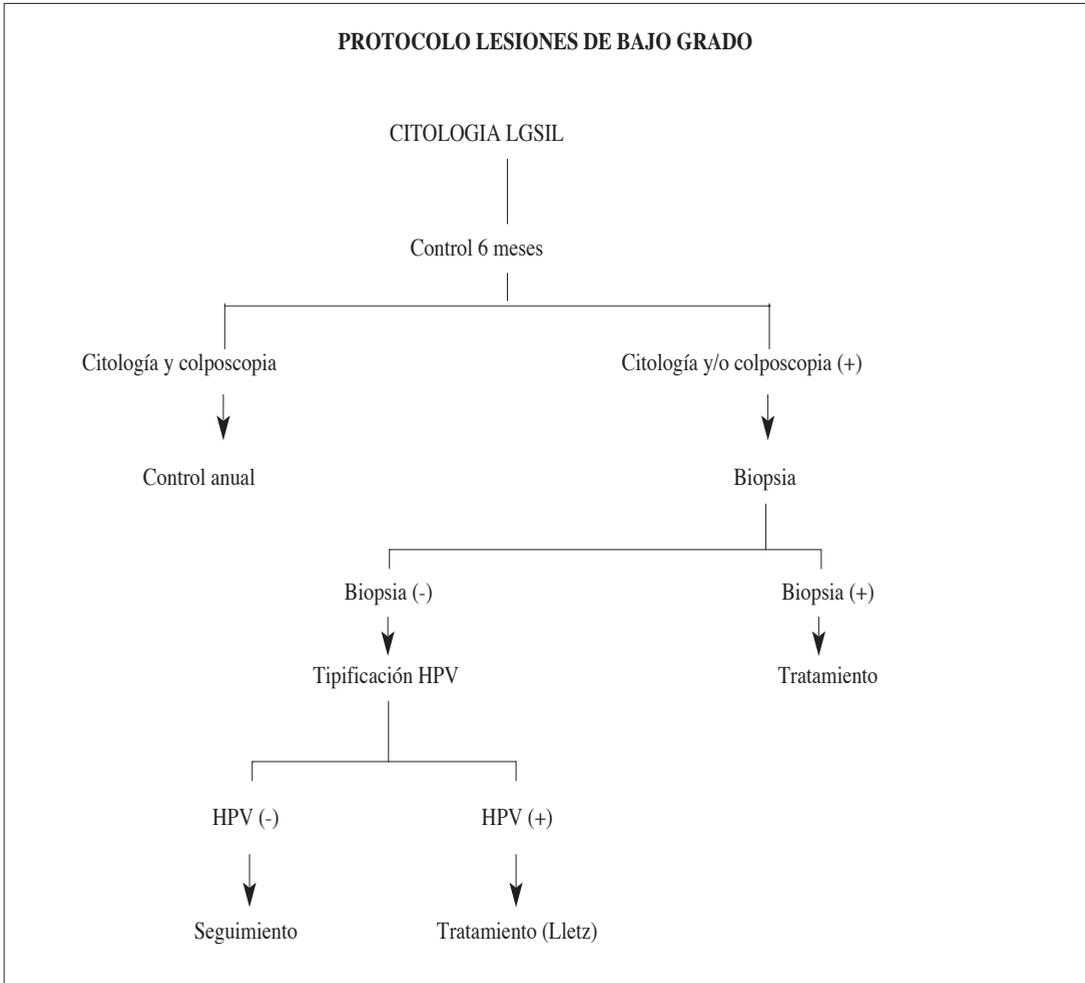
La conducta que se propone para los márgenes afectados es el seguimiento con controles citológicos y colposcópicos estrictos, y segunda conización en caso de persistencia o recidiva.

Se recomienda, por norma general, histerectomía en los casos de adenocarcinoma *in situ* en los márgenes del cono ya que existe dificultad de evaluación de los mismos, posibilidad de afectación profunda de las glándulas y multifocalidad.

Cuando se descubre microinvasión afectando a los márgenes, debe contemplarse la posibilidad de histerectomía radical, puesto que en el 75-80% de los casos ya coexiste un carcinoma invasor.

**CONCLUSIONES**

1. El tratamiento de las lesiones preinvasoras del cuello uterino debe realizarse en unidades especializadas en Patología Cervical, a poder ser



dentro de un Servicio de Ginecología Oncológica.

2. Los buenos resultados dependen más del conocimiento de la fisiopatología del cuello uterino que de los métodos de tratamiento. Aunque en la actualidad son preferibles los tratamientos escisionales frente a los destructivos. Y entre los tratamientos escisionales existen pocas diferencias entre el láser y el asa diatérmica.
3. El correcto tratamiento de las lesiones preinvasoras, más que la existencia de unos protocolos estrictos, requiere una correcta individualización, especialmente en función de las características de la lesión, así como de la paciente y del ginecólogo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abdul-Karim FW, Fu YS, Regan JW, Wentz WB. Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1982;**60**:210-4.
2. Anderson M, Hartley RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1980;**55**:546-50.
3. Boonstra H. *Criosurgery in cervical intraepithelial neoplasia*. Ed Herey: Boonstra, 1987.
4. Buxton EJ, Luesly DM, Shafi MI, Rollason M. Col-

- poscopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; **98**:1273-6.
5. Champion MJ, McCance DJ, Cuzick J, Singer A. Progressive potential of mild cervical atypia: a prospective cytological, colposcopic, and virological study. *Lancet* 1986;**II**:237-40.
  6. Conferencia de Consenso. "Prevención del Cáncer genital femenino". Puerto de Santa María (Cádiz) Abril, 1996.
  7. Creasman WT, Hinshaw WM, Clark-Pearson DL. Cryosurgery in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1984;**63**:145-149.
  8. Creasman WT, Clark-Pearson DL, Wee WC. Results of out patient therapy of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1984;**12** supl: 306-316.
  9. Dexeus S, Lopez-Marín L, Labastida R, Cararach M. *Tratado y Atlas de Patología Cervical, Colposcopia y Microcolpohisteroscopia*. Ed. Masson-Salvat, Barcelona, 1993.
  10. Dexeus S, Cararach M, Sas A, Suris JC, Ubeda A. Lesions Preinvasores del Coll Uterí. *Ginecol Catalana* 1992;**2**:73-81.
  11. Dexeus S, Cararach M, Cusidó MT, López-Marín L, Surís JC, Tresserra F, Ubeda A. Lesiones preinvasoras del cuello uterino. *Folia Clínica Obst Ginecol* 1999;**16**:6-48.
  12. Ferenczy A. *Large loop excision of the transformation zone*. Challenges of Modern Medicine Vol. 9: Papillomavirus in Human Pathology. Editor J Monsonego. Ares Serono Symposia Publications. París, 1995.
  13. Jarmulowicz MR, Jenkins D, Barton SE, Goodall AL, Holingworth A, Singer A. Cytological status and lesion size: a further dimension in cervical neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;**96**:1061-6.
  14. Kennedy AW, Belinson JL, Wirth S et al. The role of the loop electrosurgical excision procedure in the diagnosis and management of early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;**5**:117-120.
  15. Murdoch JB, Grimshaw AN, Morgan PR et al. The impact of loop diathermy on management of early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1992; **2**:129.
  16. Shafi MI, Finn CB, Luesley DM. Lesion size and histology of atypical cervical transformation zone. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;**98**:490-2.
  17. Shafi MI, Dunn JA, Buxton EJ, Finn CB, Jordan JA, Luesley DM. Abnormal cervical cytology following large loop excision of the transformation zone: a case controlled study. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; **108**:145-148.
  18. Shmusky AG, Stuart GC, Natio J. Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1994;**53**(1):50-4.
  19. Torné A, Puig Tintoré LM, Jou P, Ordi J, Solé M, Sanchez E, Iglesias X. Concordancia diagnóstica entre citología, colposcopia y pequeña biopsia dirigida en pacientes con lesiones escamosas del cérvix uterino. *Prog Obst Gin* 1996;**39**:520-28.



# Neoplasia intraepitelial y cáncer microinvasivo de vulva. Ganglio centinela

L.M. Puig-Tintoré

## INTRODUCCIÓN

A lo largo del tiempo se han considerado como lesiones vulvares premalignas una serie de entidades clínico-patológicas que, actualmente, se incluyen dentro del concepto de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN)<sup>(1)</sup>. Su identificación y tratamiento tienen como objetivo la prevención secundaria del cáncer escamoso. Dos entidades poco frecuentes de tipo no escamoso, enfermedad de Paget y melanoma, tienen también una fase intraepitelial; sin embargo, se aconseja clasificarlas junto con su lesión maligna<sup>(2)</sup>.

La supervivencia a 5 años del carcinoma vulvar escamoso está claramente relacionada con su estadio, siendo de 86, 68, 40 y 22% para los estadios I-IV, respectivamente<sup>(3)</sup>. Hoy en día, todavía un 38% de los cánceres se diagnostican cuando ya se han extendido por fuera de los límites anatómicos de la vulva (estadios III-IV)<sup>(3)</sup>. Los primeros trabajos sobre prevención secundaria del cáncer invasor datan de hace menos de 30 años<sup>(4,5)</sup> y en ellos se sentaron las bases para que el ginecólogo pueda identificar y tratar las lesiones con atipia celular. Planteamos en esta revisión cómo debe afrontarse este reto y aportamos nuestros resultados.

## FRECUENCIA

Las neoplasias malignas de la vulva representan el 7% de los tumores malignos genitales<sup>(6)</sup>. El

noventa por ciento son neoplasias del epitelio escamoso (intraepitelial), invasivo o verrucoso (Tabla 1). La VIN representa el 39% del total de neoplasias vulvares y el 44% de las escamosas. Sin embargo, este porcentaje ha experimentado variaciones a lo largo de los 31 años analizados, de 1970 al 2000 (Tabla 2). Al principio del estudio, la VIN representaba sólo el 13% de las neoplasias escamosas. La proporción de VIN ha ido aumentando, siendo del 58% en los últimos años<sup>(6)</sup>. Estos cambios los atribuimos a dos hechos que ocurrieron hacia finales de los años setenta: 1) introducción de un protocolo para el estudio de la patología de la vulva, que incluía la pequeña biopsia de áreas anormales, y 2) el gran incremento de la infección por el virus del papiloma humano (HPV), que apoya la etiología viral del VIN.

## HISTOLOGÍA

La VIN se caracteriza por la pérdida de maduración de las células epiteliales, asociada a hiperchromasia, pleomorfismo nuclear, mitosis anormales y amontonamiento celular. Pueden estar presentes células disqueratósicas, *corps ronds*, hiperqueratosis, paraqueratosis e incontinencia pigmentaria<sup>(1)</sup>. Según el nivel de afectación del epitelio por las células anormales, la VIN se ha clasificado en tres grados, a semejanza de la CIN. Las lesiones planas con atipia coilocítica y míni-

**TABLA 1. NEOPLASIAS PRIMITIVAS DE LA VULVA. CASUÍSTICA 1970-2000**

Tipo histológico	Nº	%
Carcinoma escamoso	210	46,2
Neoplasia intraepitelial (VIN)	179	39,4
Melanoma	23	5,0
Carcinoma verrucoso	17	3,7
Carcinoma basocelular	12	2,6
Enfermedad de Paget	7	1,5
Otras	6	1,3
Total	454	100,0

*Ginecología Oncológica y Prevención del Cáncer (ICGON). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.*

ma evidencia de proliferación se incluyen en la categoría de VIN I. Sin embargo, la mayoría de VIN corresponden a grados II y III y pueden mostrar aspectos muy heterogéneos, que se clasifican en tres tipos: 1) condilomatoso, 2) basaloide, y 3) diferenciado. Se ha sugerido que los diferentes patrones morfológicos pueden reflejar distintas etiologías, los dos primeros relacionados con el HPV y el último no<sup>(7-9)</sup>. La profundidad de la VIN está en relación con la afectación pilosebácea, por donde se extiende la VIN de forma táctica. Desde

la superficie, en las áreas no pilosas, la profundidad es de apenas 1 mm, pero alcanza hasta casi 4 mm en las áreas pilosas<sup>(10, 11)</sup>.

## EDAD

Al contrario de la CIN, no se observa un aumento de edad al progresar el grado de VIN. La edad media de las VIN I (48 años) es mayor que la de las VIN II-III (41 años ambas) (Tabla 3). Asimismo, el porcentaje de mujeres menores de 40 años es semejante en las VIN II-III (69 y 73%) y mucho mayor que en la VIN I (31%)<sup>(6)</sup>. Las pacientes diagnosticadas al principio del estudio eran 10 años mayores que las diagnosticadas en el último decenio y el porcentaje de menores de 40 años pasó de 24 a 65%. La VIN asociada a HPV se presenta a una edad más joven que cuando no lo está (32 años frente a 51), siendo menores de 40 años un 89%, frente a un 23% en las asociadas a alteraciones epiteliales no neoplásicas (AENN) (Tabla 3).

## HPV EN LAS NEOPLASIAS VULVARES

Los estudios de hibridación molecular han mostrado la presencia de DNA de HPV entre el 60-90% de las VIN III (revisión en 6). El HPV se encuentra presente con más frecuencia en los cánceres de tipo condilomatoso o basaloide (50-85%)

**TABLA 2. NEOPLASIAS ESCAMOSAS**

Período	VIN		Carcinoma escamoso y verrucoso		Total
	Nº	%	Nº	%	
1970-74	2	13,3	13	86,7	15
1975-79	6	15,0	34	85,0	40
1980-84	15	23,1	50	76,9	65
1985-89	33	45,2	40	54,8	73
1990-94	44	57,1	33	43,9	77
1995-00	79	58,1	57	41,9	136
<b>Total</b>	<b>179</b>	<b>44,1</b>	<b>227</b>	<b>55,9</b>	<b>406</b>

*Ginecología Oncológica y Prevención del Cáncer (ICGON). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.*

TABLA 3. VIN. EDADES

	Edad media (años)	Menores de 40 años (%)
<b>Grado</b>		
VIN I	47,7	31
VIN II	40,9	69
VIN III	41,5	73
<b>Período</b>		
1974-83	49	24
1989-98	39	65
<b>Patología asociada</b>		
Infección por HPV	32	89
Alteraciones epiteliales		
No neoplásicas	51	23

*Ginecología Oncológica y Prevención del Cáncer (ICGON). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.*

TABLA 4. NEOPLASIAS VULVARES. RELACIÓN CON HPV

	Sí	No
Tipo histológico	Basaloide o condilomatoso	Diferenciado
Edad	20-40 años	> 40 años
HPV	+++	+/-
Condilomas	+	-
Citología anormal	+	-
Fumadoras	++	+/-
Inmunodepresión, VIH	+	-
Focos lesionales	Múltiple	Único
Asociación con otras neoplasias del tracto genital inferior	++	-
Asociación con alteraciones epiteliales no neoplásicas	-	++
Pronóstico	Favorable	Desfavorable

y es muy raro en las de tipo diferenciado queratinizante (4-22%)<sup>(12-15)</sup>. El tipo de HPV que con más frecuencia se asocia a neoplasia de vulva es el HPV-16. Se ha cuantificado el aumento del riesgo de padecer una neoplasia vulvar asociada a HPV. En pacientes con condilomas el riesgo de VIN aumenta 6 veces y el de carcinoma basaloide o condilomatoso 10, no observándose aumento del carcinoma diferenciado. La presencia de HPV-16 aumenta asimismo el riesgo de padecer VIN III de 3,6 a 13,4 veces<sup>(12, 15, 16)</sup>.

## TABACO

De los diversos cofactores estudiados en la literatura, sólo el número de parejas sexuales y el tabaco mostraron diferencias significativas entre los tres tipos histológicos. Las fumadoras tienen aumentado el riesgo de VIN y de cáncer de vulva, con riesgo relativo de 4,9 para VIN III y de 12,3 para el cáncer condilomatoso o basaloide. En el cáncer diferenciado no se observa esta asociación<sup>(12)</sup>. El riesgo aumenta al aumentar el número de cigarrillos y es especialmente significativo en las mujeres que además tienen HPV-16, en las que

el riesgo aumenta hasta 1,8 veces (IC 95%, 11,9-29,8). El mecanismo por el que actuaría el tabaco sería doble; por una parte, transformando las células inmortalizadas por el HPV-16, y por otra, inhibiendo la apoptosis.

## TIPOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS DE NEOPLASIAS ESCAMOSAS

Todos estos datos hicieron sospechar la posibilidad de que en la VIN coexisten dos entidades distintas, una propia de las mujeres jóvenes asociada a HPV y otra en mujeres mayores asociada a AENN (liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas). Asimismo, los cánceres condilomatoso o basaloide se presentan en mujeres más jóvenes que el diferenciado, y en más de dos tercios de ellos se observa VIN en el epitelio adyacente. La VIN sería su lesión precursora que aparece, de promedio, unos diez años antes. El carcinoma diferenciado se presenta en mujeres de 10 a 20 años mayores y se asocia con AENN. En la tabla 4 se presentan diversas variables clínico-patológicas que permiten clasificar la VIN según esté relacionada o no con HPV.

TABLA 5. VIN III. INVASIÓN OCULTA

Autor	Año	Ref.	Nº VIN	Nº invasión	%
Collins	1970	17	41	0	0,0
Boutselis	1972	18	24	0	0,0
Woodruff	1973	19	44	3	6,7
Forney	1977	20	27	2	7,4
Buscema	1980	21	102	2	1,9
Friedrich	1980	22	50	3	6,0
Rettenmaier	1987	23	42	3	7,1
Chafe	1988	24	69	13	18,8
Herod	1996	25	159	26	16,3
Modesitt	1998	26	73	16	21,9
Husseinzadeh	1999	27	78	16	20,5
Puig-Tintoré	1999	6	72	8	11,1

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El prurito es el síntoma más frecuente, si bien en ocasiones la VIN es asintomática. A la exploración el aspecto de la VIN es muy heterogéneo, distinguiéndose lesiones maculares o papulares, de color blanco, rojo o pigmentado. La aplicación de ácido acético al 5% resalta las características lesionales, especialmente en las áreas mucosas.

Para el diagnóstico es fundamental la sospecha del clínico y la práctica liberal de la biopsia ya que, en la vulva, descartados los procesos inflamatorios y algunas dermatosis, es difícil establecer un diagnóstico por el aspecto macroscópico de la lesión. El diagnóstico diferencial se ha de establecer en las lesiones blancas con el liquen escleroso o la hiperplasia de células escamosas, en las lesiones pigmentadas con el léntigo, melanososis, nevus, verrugas o angiomas, y en las lesiones rojas con la psoriasis, la vulvitis de células plasmáticas, la enfermedad de Paget y el carcinoma.

Es frecuente una asociación entre VIN y otras neoplasias del tracto genital. En una revisión de la literatura, un 32,8% de las pacientes con VIN III tenían neoplasias sincrónicas o metacrónicas en otras localizaciones genitales, incluyendo cán-

cer invasivo, y en nuestras pacientes con VIN III un 38,4% tenían CIN asociado<sup>(6)</sup>. Esta asociación ocurre con más frecuencia en mujeres jóvenes y está en relación con infección por HPV, VIH y hábito tabáquico.

## INVASIÓN OCULTA

En la VIN es imprescindible descartar que no exista una posible invasión. La presencia de invasión oculta del estroma, cuando se ha diagnosticado VIN III por biopsia, fue nula en los primeros estudios publicados<sup>(17, 18)</sup>; trabajos posteriores la encontraron entre el 2 y el 7%<sup>(19-23)</sup>, y los últimos la cifran entre 16-22%<sup>(24-27)</sup> (Tabla 5). En nuestra serie la observamos en el 11,1%<sup>(6)</sup>. Estos datos favorecen el tratamiento exéretico de la VIN, especialmente en pacientes de edad avanzada o en las lesiones extensas, y obligan a practicar biopsias múltiples si se plantea su ablación.

## PROGRESIÓN A CARCINOMA

Es muy difícil conocer la historia natural y en especial la progresión de la VIN, debido al escaso número de pacientes y a que la mayoría tendrán alguna forma de tratamiento. Hasta 1991 sólo

TABLA 6. PROGRESIÓN VIN A CÁNCER

Grado VIN	VIN Nº	Progresan	%
I	45	3	6,6
II	13	1	7,7
III	64	5	7,8
Total	122	9	7,3

**Casos con progresión a cáncer:**

Edad media $\pm$ DS	64,0 $\pm$ 15,6
Rango	34-88 años
> 50 años	88,8%

*Ginecología Oncológica y Prevención del Cáncer (ICGON). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.*

había en la literatura un total de 35 pacientes en las que se siguió la evolución espontánea de la VIN III sin tratamiento, en 6 (17,1%) se observó progresión a carcinoma<sup>(29)</sup>. En la VIN III con características histológicas de enfermedad de Bowen la progresión es 10 veces mayor (27,8%) que en las pacientes con papulosis Bowenoides (2,6%)<sup>(30)</sup>. El tratamiento no elimina por completo el riesgo de progresión que ocurre en el 4% de las pacientes tratadas<sup>(31)</sup>. La mayoría de trabajos recientes, que incluyen pacientes tratadas y no tratadas dan cifras de progresión alrededor del 7%<sup>(32, 33)</sup>. En nuestra casuística (Tabla 6) la progresión a cáncer ha sido, asimismo, de un 7%<sup>(6)</sup>, semejante para los tres grados de VIN, observándola en pacientes mayores de 50 años (edad media: 64 años). La única paciente menor de 50 años era una trasplantada renal.

El tiempo de transición desde VIN III a carcinoma invasivo parece ser largo, dado que existe una diferencia de 20 a 30 años entre la edad media de las mujeres con VIN III y las que tienen cáncer de vulva. Sin embargo, esta diferencia es menor si se considera sólo la diferencia de edad entre la VIN III y los carcinomas condilomatosos y basaloides que es sólo de 10 años<sup>(12)</sup>.

No existe una prueba para conocer cuál será el comportamiento de la VIN en un caso determinado, lo cual tiene evidentes implicaciones al plan-

tear el tratamiento. Sin embargo, se han señalado una serie de criterios clínicos asociados con un aumento del riesgo de progresión a cáncer, como la edad avanzada, la inmunosupresión, el tabaco, y las lesiones extensas o ulceradas. Las pacientes inmunosuprimidas tienen mayor riesgo de un avance rápido de la enfermedad preinvasora, incluso fulminante.

**CARCINOMA MICROINVASIVO, ESTADIO IA**

La microinvasión se define como el nivel máximo de invasión del estroma en el que no hay riesgo de metástasis en los ganglios regionales. Numerosos autores han comunicado que, en la vulva, con invasión de 1 mm no existen metástasis ganglionares (revisión en 29), pero cuando la invasión alcanza los 2 mm pueden estar presentes hasta en un 18,8%<sup>(34)</sup>, a diferencia del cuello uterino cuya profundidad de microinvasión es mayor (3 mm). Desde 1994 la clasificación de la FIGO reconoce el estadio IA del cáncer de vulva, que se define como una lesión única que mide 2 cm o menos de diámetro y que invade 1 mm o menos. Las lesiones que presenten más de un foco de invasión no deben incluirse en esta categoría<sup>(1)</sup>. Por el contrario, no se excluirán aquellos casos que presenten permeación linfática o vascular, aunque es raro encontrar invasión vascular en tumores que sólo invaden hasta 1 mm. Hay que reconocer que en la vulva es más difícil de establecer el nivel de invasión que en el cuello, ya que la basal del epitelio es más irregular y la inclinación del corte histológico constituye, además, un factor importante de error diagnóstico.

**TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO**

El tratamiento originalmente aconsejado para el carcinoma *in situ* de la vulva fue la vulvectomía simple. Sin duda, es un tratamiento excesivo para una lesión intraepitelial y, además, de no estar exento de recurrencia en el 15% de las pacientes<sup>(29)</sup> (Tabla 7), sus secuelas físicas y psicológicas lo hacen inaceptable, en especial en

TABLA 7. VIN III. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

Técnica	Series	Nº casos	Fracasos	%
Vulvectomía simple	13	223	33	14,8
Vulvectomía parcial o exéresis total	12	296	71	23,9
Vulvectomía cutánea	9	157	35	22,3
Láser de CO <sub>2</sub>	6	166	24	14,4
5-Fluoruracilo tópico	13	74	42	56,7

*Revisión de la bibliografía Puig-Tintoré, 1991<sup>(29)</sup>.*

mujeres jóvenes. Por todo ello el tratamiento ha experimentado una evolución hacia formas más conservadoras.

Los tratamientos de elección de la VIN son: 1) extirpación local simple; 2) vulvectomía cutánea parcial o total; 3) ablación con crioterapia o con láser de CO<sub>2</sub>, y 4) técnicas combinadas de exéresis y ablación. La indicación de la conducta terapéutica en la VIN requiere experiencia clínica para descartar con seguridad una enfermedad invasiva que puede pasar inadvertida o insuficientemente tratada, especialmente si se dispone de métodos ablativos de tratamiento (crioterapia o láser). Dada la posible regresión espontánea, algunos autores aconsejan un período de abstención terapéutica de seis meses a un año. A nuestro juicio puede estar justificado en pacientes jóvenes bien seleccionadas en las que se asegure su seguimiento, en especial si están embarazadas o temporalmente inmunodeprimidas. En las pacientes mayores es obligada la exéresis lesional tanto por la elevada tasa de progresión como por la posible existencia de un carcinoma invasivo junto a la lesión intraepitelial.

El fracaso del tratamiento se relaciona principalmente con el grado de la VIN, la multifocalidad y la afectación de los bordes de resección. Las pacientes deben ser controladas a intervalos regulares durante toda la vida, y debe prestarse atención al cuello y a todo el tracto genital inferior incluyendo las regiones perianal y anal. La recurrencia de la VIN no comporta las implicaciones

ominosas que tiene la recurrencia del cáncer y, por ello, si se diagnostica, puede ser tratada de nuevo con tratamientos conservadores.

Si bien el carcinoma microinvasivo de vulva, estadio IA, puede beneficiarse de un tratamiento exerético local sin linfadenectomía, es preciso una selección individualizada y muy estricta. En caso de duda es preferible practicar el estudio del ganglio centinela.

## GANGLIO CENTINELA

El factor pronóstico más importante en el cáncer invasor de vulva es el estado de los ganglios regionales<sup>(35)</sup>, que es frecuente y precoz. El estadio clínico no es un buen discriminador de la posible afectación ganglionar, habiéndose comunicado hasta un 30% de metástasis ganglionares en el estadio I<sup>(36)</sup>. La exploración clínica o las técnicas de imagen son poco fiables para detectar la metástasis ganglionar, e incapaces de diagnosticar la metástasis microscópica. Esto justificó la linfadenectomía inguinofemoral bilateral en bloc, junto con el tratamiento de la lesión vulvar. Sin duda, es un tratamiento excesivo e innecesario en, al menos, el 70% de las pacientes en estadio IB. En este contexto es prioritario disponer de técnicas que valoren con exactitud el estado de los ganglios.

El concepto de ganglio centinela (GC) como primer ganglio de una región linfática, al que drena un tumor maligno y cuyo estado es indicativo del

TABLA 8. GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE VULVA. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Autor	Año	Ref.	Técnica	Casos N°	Estadio	Identificación %	Positivos %	VP Negativo %
De Cesare	1997	38	TR	10	T1-T3	100	30	100
Echt	1999	40	CV	12	-	75	-	-
Ansik	1999	41	CV	51	-	56	17	96
Levenback	2000	42	CV	52	T1-T3	88	19	100
De Cicco	2000	43	TR	37	T1-T3	100	21	100
Terada	2000	44	TR+CV	10	-	100	30	100
De Hullu	2000	45	TR+CV	59	T1-T2	100	32	100
Puig-Tintoré	2001	46	TR+CV	21	T1-T4	95	29	100

CV = Colorante vital (azul isosulfán). TR = Trazador radiactivo (*Tc-99m* nanocoloidal). VP = Valor predictivo

resto de los ganglios de dicha región, validado ya en el melanoma y el cáncer de mama, está siendo investigado en los estadios iniciales del cáncer de vulva. La realización de una biopsia ganglionar selectiva permite diagnosticar la posible diseminación linfática, de la que depende realizar una linfadenectomía inguinal y evitando, ante un GC negativo, la práctica de una cirugía agresiva que representa un sobretratamiento innecesario; todo ello sin disminuir las tasas de curación. Para la identificación del ganglio centinela en la vulva se han propuesto dos técnicas, un colorante vital (azul isosulfán)<sup>(37)</sup> o un trazador radiactivo (*Tc99m* nanocoloidal)<sup>(38)</sup>. Su utilización conjunta facilita y asegura la localización del GC<sup>(39)</sup>. Es necesaria una curva de aprendizaje, tanto del cirujano como del médico nuclear y del patólogo, que se dificulta por la reducida incidencia de esta patología. Con esta técnica, sin embargo, se puede dirigir con exactitud la disección ganglionar y, combinada con el estudio patológico seriado del GC y la utilización de citoqueratinas para la identificación de células epiteliales, se pueden diagnosticar las micrometástasis ganglionares. En nuestra experiencia, en ausencia de metástasis del ganglio centinela, la posibilidad de metástasis en otros ganglios es nula, coincide con la mayoría de las series publicadas resultando un valor predictivo negativo del 100%<sup>(40)</sup> (Tabla 8).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ. Report of the ISSVD Terminology Committee. *J Reprod Med* 1986;**31**:973-974.
2. Wilkinson EJ. The 1989 Presidential Address International Society of the Study of Vulvar Disease. *J Reprod Med* 1990;**35**:981-991.
3. Beller U, Sideri M, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz APM y cols. Carcinoma of the vulva. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Volume 24. *J Epidemiol Biostat* 2000;**6**(1):151-173.
4. Woodruff JD, Julián C, Puray T, Mermut S, Katayama P. The contemporary challenge of carcinoma in situ of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1973;**115**:677-686.
5. Friedrich EG, Wilkinson EJ, Fu YS. Carcinoma in situ of the vulva: a continuing challenge. *Am J Obstet Gynecol* 1980;**136**:830-843.
6. Puig-Tintoré LM. Neoplasia vulvar intraepitelial. En: González-Merlo J y cols. *Ginecología Oncológica*. 2ª edición. Barcelona: Masson, 2000; págs. 25-39.

7. Park JS, Jones RW, McLean MR, Currie JL, Woodruff JD, Shah KV, Kurman RJ. Possible etiologic heterogeneity of vulvar intraepithelial neoplasia. A correlation of pathologic characteristics with human papillomavirus detection by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Cancer* 1991; **67**(6):1599-1607.
8. Toki T, Kurman RJ, Park JS, Kessiss T, Daniel RW, Shah KV. Probable non-papillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in older women: a clinico-pathologic study using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol* 1991; **10**:107-125.
9. Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. *Tumors of Cervix, Vagina and Vulva*. Armed Forces Institute of Pathology. Bethesda Maryland, 1992; pp. 183-191.
10. Baggish MS, Dorsey J. CO<sub>2</sub> laser for the treatment of vulvar carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1981; **57**:371-375.
11. Shatz P, Bergeron C, Wilkinson EJ, Arseneau J, Ferenczy A. Vulvar intraepithelial neoplasia and skin appendage involvement. *Obstet Gynecol* 1989; **74**(5):769-774.
12. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1999; **87**(1): 59-64.
13. Sun Y, Hildesheim A, Brinton LA, Nasca PC, Trimble CL, Kurman RJ, Viscidi RP, Shah KV. Human papillomavirus-specific serologic response in vulvar neoplasia. *Gynecol Oncol* 1996; **63**(2):200-203.
14. Hording U, Daugaard S, Junge J, Lundvall F. Human papillomaviruses and multifocal genital neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1996; **15**(3):230-234.
15. Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, Wipf GC, Schwartz SM, McKnight B, Kurman RJ, Beckmann AM, Hagensee ME, Galloway DA. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**(20): 1516-1523.
16. Hildesheim A, Han CL, Brinton LA, Kurman RJ, Schiller JT. Human papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: results from a seroepidemiological case-control study. *Obstet Gynecol* 1997; **90**(5):748-754.
17. Collins CG, Román-López JJ, Lee FYL. Intraepithelial carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1970; **108**:1187-1191.
18. Boutselis JG. Intraepithelial carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1972; **113**:733-788.
19. Woodruff JD, Julián C, Puray T, Mermut S, Katakayama P. The contemporary challenge of carcinoma in situ of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1973; **115**: 677-686.
20. Forney JP, Morrow CP, Townsend DE, DiSaia P. Management of carcinoma in situ of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1977; **127**:801-806.
21. Buscema J, Woodruff JD, Permley TH, Genadry R. Carcinoma in situ of the vulva. *Obstet Gynecol* 1980; **55**:225-230.
22. Friedrich EG, Wilkinson EJ, Fu YS. Carcinoma in situ of the vulva: a continuing challenge. *Am J Obstet Gynecol* 1980; **136**:830-843.
23. Rettenmaier MA, Berman ML, DiSaia PJ. Skinning vulvectomy for the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1987; **69**: 247-250.
24. Chafe W, Richards A, Morgan L y cols. Unrecognized invasive carcinoma in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). *Gynecol Oncol* 1988; **31**:154-162.
25. Herod JJ, Shafi MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesley DM. Vulvar intraepithelial neoplasia with superficially invasive carcinoma of the vulva. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; **103**:453-456.

26. Modesitt SC, Waters AB, Walton L, Fowler WC Jr, Van Le L. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol* 1998;**92**(6):962-966.
27. Husseinzadeh N, Recinto C. Frequency of invasive cancer in surgically excised vulvar lesions with intraepithelial neoplasia (VIN 3). *Gynecol Oncol* 1999;**73**(1):119-120.
28. Puig-Tintoré LM, Vidal-Sicart S, Ordi J. Ganglio centinela en el cáncer de vulva. En: Puig-Tintoré LM y cols. *Colposcopia y HPV 2000*. Libro de Ponencias, 12ª Reunión Anual de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Barcelona, 2000: 36-38 (ISBN: 84-699-2922-4).
29. Puig-Tintoré LM, Jou Collell P, Casanova Domech L, Lejarcegui Fort JA, Guix Melcior B. Neoplasia intraepitelial y cáncer de la vulva. En: González-Merlo J y cols. *Oncología Ginecológica*. Barcelona: Ed. Salvat, 1991; págs. 1-60.
30. De Belilovsky C, Lessana-Leibowitch M. Bowen's disease and bowenoid papulosis: comparative clinical, viral, and disease progression aspects. *Contracept Fertil Sex* 1993;**21**:231-236.
31. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;**84**:741-745.
32. Herod JJ, Shafi MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesley DM. Vulvar intraepithelial neoplasia: long-term follow-up of treated and untreated women. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;**103**:446-452.
33. Kagie MJ. Aspects of malignant progression of vulvar epithelial disorders. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1998;**80**:1-3.
34. Malfetano JH, Piver MS, Tsukada Y, Reese P. Univariate and multivariate analysis of 5-year survival, recurrence and inguinal node metastases in stage I and II vulvar carcinoma. *J Surg Oncol* 1985;**30**: 124-131.
35. González-Merlo J, Puig-Tintoré LM. Cáncer de vulva (estudio cooperativo nacional: resumen y conclusiones). En: González-Merlo J, Iglesias Guiu J, Burzaco I, Puig-Tintoré LM. *Avances en Obstetricia y Ginecología*. Barcelona: Salvat De. 1986;**9**: 327-345.
36. López García N, García Gallego A, López de la Osa E. Afectación ganglionar en el carcinoma vulvar invasivo. *Prog Obstet Ginecol* 1982;**25**:227.
37. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross ML. Intraoperative Lymphatic Mapping for Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol* 1994;**84**:163-167.
38. De Cesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, Puleo C, Cavanagh D. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecologic Oncology* 1997;**66**(3):425-428.
39. Terada KY, Coel MN, Ko P, Wong JH. Combined use of intraoperative lymphatic mapping and lymphoscintigraphy in the management of squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1998;**70**:65-69.
40. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with limphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J* 1999;**92**(2):204-208.
41. Ansink AC, Sie-Go DM, Van der Velden J, Sijmons EA, De Barros Lopes A, Monaghan JM, Kenter GG, Murdoch JB, Ten Kate FJ, Heintz AP. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer* 1999;**86**:652-656.
42. Levenback C, Coleman RL, Ansink A, Van der Zee AG. Reply to Terada et al. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the

- vulva. *Gynecol Oncol* 2000;**76**:40-44. *Gynecol* 2000;**77**:484-485.
43. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, Maggioni A, Bocciolone L, Mangioni C, Colombo N, Paganelli G. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000;**82**:295-299.
44. Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentine node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000;**76**:40-44.
45. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, Van Diest PJ, Mourits MJ, Aalders JG, Van der Zee AG. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;**18**:2811-2816.
46. Puig-Tintoré LM, Vidal-Sicart S, Ordi J, Lejárcegui JA, Torné A, Pahisa J, Caserta B, Iglesias J. *Ganglio centinela en el cáncer de vulva*. Ponencia, XXIV Reunión Nacional de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria. Madrid, 2001; 9-11 de octubre.

# Anatomía patológica del cáncer de vulva, vagina y cérvix

J. Ordi

## CÁNCER DE VULVA

### Carcinoma escamoso

Representa, con gran diferencia, la neoplasia maligna más frecuente de la vulva. En la actualidad son numerosas las evidencias de que los carcinomas escamosos de la vulva constituyen dos grandes grupos diferenciados. Un primer grupo está formado por carcinomas escamosos, desarrollados habitualmente en mujeres jóvenes (edad media sobre los 55 años), histológicamente no queratinizantes o poco queratinizados, asociados a VIN (neoplasia intraepitelial vulvar) de tipo basaloide o condilomatoso, en mujeres que con frecuencia presentan también neoplasias de vagina y cérvix y relacionados claramente con la infección por virus del papiloma humano (HPV). El segundo grupo de carcinomas está integrado por mujeres mayores (edad media 77 años), histológicamente queratinizantes, asociados a VIN de tipo diferenciado y no relacionados con la infección por HPV.

Macroscópicamente, los carcinomas iniciales o con invasión superficial suelen presentarse como úlceras o máculo-pápulas rojizas o parduscas o blancas y queratinizadas. A menudo son difíciles de distinguir de las zonas de VIN sobre las que muchas veces asientan. Los casos más avanzados se presentan bien como masas exofíticas o bien como úlceras endofíticas. Casi siempre son tumores solitarios.

Microscópicamente se originan en el epitelio

escamoso superficial e infiltran el estroma subyacente. Cuando la invasión tiene una profundidad inferior a 1 mm, siempre que la extensión en superficie del tumor sea inferior a 2 cm, hablamos de carcinoma superficialmente invasor, el cual tiene un excelente pronóstico. No utilizamos en la vulva el término de carcinoma microinvasor. Como ya hemos reseñado con anterioridad, los carcinomas escamosos de la vulva son, en su mayoría, queratinizantes, siendo frecuente evidenciar en ellos numerosas perlas córneas.

El grupo de ginecólogos oncólogos acordó graduar el carcinoma escamoso de la vulva según el porcentaje de células indiferenciadas presentes. Así, los tumores son de grado 1 cuando no existen células indiferenciadas, de grado 2 cuando éstas representan menos del 50% de sus células y de grado 3 cuando rebasan este porcentaje. El riesgo de metástasis linfáticas incrementa paralelamente al grado del tumor.

Se han descrito en la vulva diferentes variantes morfológicas del carcinoma escamoso. El **carcinoma basaloide** semeja un carcinoma basocelular pero es mucho más agresivo que éste. Aparece en mujeres en general más jóvenes y está relacionado con la infección por HPV. El **carcinoma condilomatoso** afecta también a mujeres jóvenes y se caracteriza por presentar células con caracteres coilocíticos, semejantes a los del condiloma acuminado. El **carcinoma verrucoso** es una forma extremadamente bien diferenciada que no produ-

ce metástasis prácticamente nunca. Por último, las variantes **fusocelular** y **acantolítica** pueden presentar graves problemas de diagnóstico diferencial al patólogo.

### Enfermedad de Paget

Es una entidad clinicopatológica poco frecuente que afecta a mujeres postmenopáusicas y se manifiesta como placas rojizas, ligeramente sobreelevadas, que pueden afectar a áreas muy extensas. Histológicamente se caracteriza por el crecimiento intraepidérmico de células atípicas vacuoladas de estirpe glandular las cuales, a diferencia de los queratinocitos y de las células del melanoma *in situ* a las que frecuentemente se asemejan, son intensamente positivas para queratinas de bajo peso molecular como Cam 5.2 o CK7. A diferencia de la enfermedad de Paget mamaria, en la inmensa mayoría de los Paget vulvares no existe una lesión subyacente tratándose, por tanto, de adenocarcinomas intraepidérmicos o *in situ*. Aunque es obligado descartar la existencia de una neoplasia invasora subyacente (la cual puede ser de recto, uretra o anexos cutáneos) ésta se descubre solamente en contadas ocasiones.

### Otros tumores epiteliales malignos

En ocasiones pueden observarse en la vulva **carcinomas basocelulares**, cuya malignidad, al igual que en las demás zonas de la piel en las que es mucho más frecuente, es únicamente local. Se han descrito carcinomas de células sebáceas, carcinomas de células gigantes, carcinomas de tipo linfoepitelioma, carcinomas de células de Merkel con diferenciación neuroendocrina y alta malignidad, carcinomas de las glándulas de Bartholino y carcinomas uretrales, los cuales pueden presentar diferentes morfologías, adenocarcinomas de anexos cutáneos y carcinomas de tipo mamario, originados en tejido mamario ectópico.

### Melanoma

El melanoma es un tumor raro en la vulva, aunque representa cerca del 9% de los tumores malignos primarios. Aparece, en general, en mujeres postmenopáusicas. Por lo general se presentan

como lesiones pigmentadas, de bordes irregulares y, en ocasiones, pueden asociarse a lesiones melánicas benignas preexistentes. Microscópicamente sus células pueden ser epitelioides o fusiformes, suelen presentar núcleos con nucléolos prominentes y citoplasmas eosinófilos, densos, en los que es posible con frecuencia demostrar pigmento melánico. En los tumores amelanóticos o poco pigmentados, las tinciones inmunohistoquímicas para S-100 o HMB-45 pueden ser de ayuda. Se han descrito en la vulva melanomas de extensión superficial, formas nodulares y melanomas de tipo lentiginoso acral. Los melanomas vulvares tienen un comportamiento agresivo y, al igual que en el resto de la piel, su pronóstico se correlaciona con la profundidad de la invasión determinada mediante los niveles establecidos por Clark o bien siguiendo los criterios determinados por Breslow.

### Tumores mesenquimatosos malignos

Son neoplasias raras en la vulva. La mayoría de ellas se originan en los labios menores. El tumor más frecuente de este grupo es el **leiomiomasarcoma**, pero se han descrito también dermatofibrosarcomas protuberans, histiocitomas fibrosos malignos, sarcomas epitelioides, angiosarcomas, sarcomas de Kaposi, sarcomas alveolares de partes blandas, neurofibrosarcomas, liposarcomas y linfomas. En niñas se han descrito rhabdomyosarcomas y tumores rabdoideos. Mención especial merece el denominado **angiomixoma agresivo**, una rara tumoración característica de la zona vulvar y peritoneal.

## CÁNCER DE VAGINA

Las neoplasias vaginales son las menos frecuentes del aparato genital femenino. Solamente debe aceptarse un carcinoma como primario vaginal cuando no afecte ni a la mucosa cervical ni a la vulvar.

En mujeres adultas la neoplasia más frecuente de la vagina es el carcinoma escamoso, idéntico en todos los aspectos al carcinoma de cérvix, asociado también a la infección por determinados tipos de HPV, y precedido por lesiones premalignas.

nas o preinvasoras del tipo de la neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado (VaIN2 y 3). Se han descrito también en la vagina algunas variedades morfológicas como el carcinoma verrucoso. El **melanoma** constituye la segunda neoplasia en orden de frecuencia en este grupo de edad. Es siempre importante ante un melanoma vaginal comprobar la existencia de actividad de unión en el epitelio vaginal para descartar el melanoma metastásico. Entre de los tumores mesenquimales el **leiomioma** es el tumor más característico. A diferencia de los tumores primitivos son frecuentes las metástasis vaginales, especialmente de neoplasias de endometrio, cérvix o recto.

En niñas y mujeres jóvenes, las neoplasias más frecuentes son el **rabdomiosarcoma embrionario**, que habitualmente presenta una morfología polipoide denominada como sarcoma botrioides, el adenocarcinoma de células claras, casi exclusivo de hijas de mujeres expuestas al dietilestilbestrol durante el embarazo y el tumor del seno endodérmico.

## CÁNCER DE CÉRVIX

### Carcinoma escamoso

Es el tipo histológico más frecuente de cáncer del cérvix uterino. Al igual que las lesiones premalignas, prácticamente todos los carcinomas del cérvix uterino se originan en la zona de transformación desde donde se extienden al exocérvix, al endocérvix, o bien a ambos. En todos los casos pueden demostrarse mediante técnicas moleculares secuencias de HPV. Las lesiones iniciales suelen ser induradas y ulceradas o mostrar una superficie granular. Las más avanzadas pueden presentar un aspecto endofítico o exofítico. Los tumores endofíticos son especialmente frecuentes en el canal endocervical y se caracterizan por mostrar una superficie ulcerada o nodular e infiltrar profundamente el estroma cervical. En ocasiones pueden dar lugar a un engrosamiento difuso del canal endocervical, con marcada induración, que ha sido denominada cérvix “en barril”. Los tumores exofíticos presentan una superficie polipoide o papilar.

Microscópicamente, los carcinomas escamosos del cérvix uterino pueden mostrar diversos patrones. El más frecuente está formado por masas compactas y nidos de tamaño variable que invaden el estroma subyacente. En general, el epitelio escamoso de superficie muestra cambios de carcinoma *in situ* (SIL de alto grado, CIN 3), aunque en ocasiones puede existir necrosis o ulceración superficial y resultar prácticamente imposible identificar los cambios intraepiteliales. En otros casos, se observan grandes masas de epitelio escamoso con muy escaso estroma interpuesto, y en otros, las células tumorales invaden de forma individual o formando pequeños cordones celulares. En general, las células del carcinoma escamoso se caracterizan por tener una morfología poligonal, unos bordes bien definidos y un citoplasma amplio y eosinófilo. Frecuentemente, pero no siempre, se observan puentes intercelulares. Los núcleos pueden mostrar un pleomorfismo variable, la cromatina suele ser granular y tosca y se observa actividad mitótica. Con frecuencia puede detectarse focalmente mucina en el citoplasma de las células, aunque este hecho no debe alterar el diagnóstico ni parece afectar el pronóstico.

Aunque en el pasado se han utilizado numerosas clasificaciones histológicas basadas en el tipo celular y en el grado de diferenciación, la clasificación actual incluye únicamente dos formas: la variedad queratinizante y el tipo no queratinizante. El **carcinoma escamoso queratinizante** se caracteriza por presentar nidos de células escamosas grandes, con amplio citoplasma, que en su porción central tienden a la maduración, mostrando perlas córneas constituidas por células queratinizadas sin núcleo. La presencia de una sola perla córnea es suficiente para establecer el diagnóstico de carcinoma queratinizante. Las figuras de mitosis se hallan, por regla general, confinadas a la porción periférica de los nidos. La variedad de carcinoma **no queratinizante** se diferencia básicamente del tipo anterior por carecer de perlas córneas, aunque con frecuencia muestra células aisladas disqueratóticas. La variante de carcinoma escamoso de células pequeñas de las clasificaciones anteriores ha sido incluida en el grupo de car-

cinomas escamosos no queratinizantes, y el término no debe ser utilizado, debido a la posibilidad de confusión con el carcinoma de células pequeñas de tipo neuroendocrino, mucho más agresivo.

Es frecuente que, tras los tratamientos quimioterápicos o radioterápicos adyuvantes, aparezca un importante infiltrado inflamatorio con numerosos histiocitos espumosos, probablemente secundarios a la necrosis tumoral.

Algunos autores han intentado establecer grados histológicos para los carcinomas escamosos del cérvix uterino, clasificándolos en tres grupos (bien, moderadamente y poco diferenciados), según la mayor o menor presencia de queratinización, puentes intercelulares y atipia, pero la mayoría de los estudios han demostrado que dicha graduación afecta poco al pronóstico y muestra una importante variabilidad interobservador por lo que no se utiliza la graduación de los carcinomas escamosos del cérvix en la práctica clínica. El volumen tumoral, la presencia de invasiones vasculares, la profundidad de la invasión y el tamaño de las metástasis ganglionares han demostrado correlación con la supervivencia en algunos estudios. No se han observado diferencias pronósticas según los diferentes tipos de HPV presentes en el carcinoma. No está clara la utilidad pronóstica de los estudios de ploidía del DNA.

El carcinoma escamoso de cérvix se propaga directamente, afectando las estructuras vecinas, a través de los vasos linfáticos o hemáticos, o bien mediante implantes directos. El tumor puede invadir por contigüidad los parametrios, la vagina, y afectar también en sentido ascendente el cuerpo uterino, invadiendo progresivamente el recto y la vejiga hasta llegar a la pared pélvica en todos los sentidos, comprimiendo los uréteres. La afectación linfática se produce a través de las cadenas ganglionares de las ilíacas interna y externa, así como de la fosa obturatriz. Las metástasis hematógenas ocurren generalmente cuando la enfermedad está avanzada y el carcinoma se halla fuera de la pelvis.

Se han descrito también diferentes variantes morfológicas del carcinoma escamoso entre las que cabe destacar el carcinoma condilomatoso, el

carcinoma verrucoso y el carcinoma escamoso papilar o transicional.

### **Adenocarcinoma**

La segunda neoplasia maligna del cérvix uterino, en orden de frecuencia, es el adenocarcinoma del cual existen numerosos subtipos que presentan grandes diferencias histológicas. Sin embargo, si exceptuamos los ejemplos infrecuentes de adenocarcinomas de células claras, serosos o mesonéfricos, prácticamente todos los restantes comparten entre sí, y con el carcinoma escamoso, su relación constante con la infección por HPV.

La variedad histológica más frecuente es el **adenocarcinoma mucinoso** que representan más de la mitad de los adenocarcinomas endocervicales. Los tumores de este grupo pueden presentar una morfología variable, con casos de tipo mucinoso mulleriano semejantes al epitelio endocervical, intestinal, en anillo de sello o mixtos. Los **adenocarcinomas endometrioides** representan una tercera parte de los casos y en la mayoría de los casos son adenocarcinomas con gran deplección mucoide. Una mención especial merecen los adenocarcinomas bien diferenciados, **de desviación mínima o “adenomas malignos”** por su extrema diferenciación que dificulta muchas veces su distinción de la mucosa endocervical normal o reactiva en las biopsias pequeñas. En un pequeño porcentaje estos casos se asocian al síndrome de Peutz-Jeghers. Los adenocarcinomas villoglandulares son muy bien diferenciados y presentan un peculiar aspecto macroscópico exofítico y velloso.

Entre las variedades no asociadas a infección por HPV destacan los **adenocarcinomas serosos** y los de **células claras**, idénticos a sus respectivos homólogos de endometrio y ovario, y los excepcionales **adenocarcinomas mesonéfricos**, cuyo diagnóstico se basa en su asociación a restos mesonéfricos y su positividad para el antígeno CD10.

### **Otras neoplasias malignas**

Se han descrito numerosas tipos histológicos infrecuentes, cuya morfología se halla a caballo

entre los adenocarcinomas y los carcinomas escamosos. Entre estas destacan los carcinomas adenoesquamosos y mucoepidermoides, los carcinomas de células vidriosas, esmeriladas o *glassy cell carcinomas*, los carcinomas adenoides quísticos y adenoides basales y el carcinoma tipo linfopiteloma.

Los **tumores neuroendocrinos** del cérvix uterino se clasifican como los pulmonares. Aunque se han descrito casos de carcinoide, la mayoría corresponden a **carcinomas de células pequeñas** o grandes con morfología y marcadores inmunohistoquímicos (cromogranina, sinaptofisina) de tipo neuroendocrino. En general se asocian a adenocarcinomas o carcinomas escamosos, contienen secuencias de HPV y tienen un comportamiento muy agresivo.

Se han descrito, por último, casos de melanoma, sarcomas (rabdomyosarcoma embrionario en niñas, leiomiomas en mujeres adultas), linfomas y tumores metastásicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abeler VM, Holm R, Nesland JM, Kjørstad KE. Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients. *Cancer* 1994;**73**:672-677.
- Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994;**29**:9-16.
- García A. Anatomía patológica de la vulva. Neoplasia vulvar intraepitelial. Cáncer de vulva. En González-Merlo J, González Bosquet J (eds). *Ginecología Oncológica*. 2ª ed. Masson, Barcelona, 2000; 79-96.
- Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001;**20**:16-30.
- Himmelman A, Willen R, Iosif S, et al. Prospective histopathologic malignancy grading to indicate the degree of postoperative treatment in early cervical carcinomas. *Gynecol Oncol* 1992; **46**:37-41.
- Inoue R, Chihara R, Morita K. Prognostic significance of the size of the largest nodes in metastatic carcinoma from the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1984; **19**:187.
- Inoue R. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension and cell types. *Cancer* 1984; **54**: 1714.
- Jarrell MA, Heintz N, Howard P, et al. Squamous cell carcinoma of the cervix. HPV 16 and DNA ploidy as predictors of survival. *Gynecol Oncol* 1992; **46**:361-366.
- Kaggi MJ, Kenter CG, Zomerjijk-Nooijen Y, et al. Human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the vulva, in various synchronous epithelial changes and in normal vulvar skin. *Gynecol Oncol* 1997;**80**:1228-33.
- Kenter GG, Cornelisse CJ, Aartsen EJ, et al. DNA ploidy level as prognostic factor in low stage carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1990;**39**:181-185.
- King LA, Tase T, Twiggs LB, et al. Prognostic significance of the presence of human papillomavirus DNA in patients with invasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1989;**63**:897-900.
- Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. Tumors of the cervix, vagina and vulva. En: *Atlas of tumor pathology*. Third series, Fascicle 4, Washington, 1992.
- Milde-Langosch K, Riethdorf, Löning T. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. *Virchow Arch* 2000;**437**:227-33.
- Nielsen GP, Young RH. Mesenchymal tumors and tumor-like lesions of the female genital tract: a selec-

- tive review with emphasis on recently described entities. *Int J Gynecol Pathol* 2001;**20**:105-27.
15. Ordi J, Márquez M. Anatomía patológica del carcinoma escamoso de cérvix y de las lesiones pre-neoplásicas. En González-Merlo J, González Bosquet J (eds). *Ginecología Oncológica*. 2ª ed. Masson, Barcelona, 2000; 177-220.
  16. Ordi J, Nogales FF, Palacin A, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus: CD10 expression as evidence of mesonephric differentiation. *Am J Surg Pathol* (en prensa).
  17. Park SY, Kim BG, Kim JH, Lee JH, Lee ED, Park KB, Lee BH, Kim KH. Phase I/II study of neoadjuvant intraarterial chemotherapy with mitomycin-C, vincristine, and cisplatin in patients with stage IIb bulky cervical carcinoma. *Cancer* 1995;**76**:814-823.
  18. Samlal RA, Ten Kate FJ, Hart AA, Lammes FB. Do mucin-secreting squamous cell carcinomas of the uterine cervix metastasize more frequently to pelvic lymph nodes? A case-control study? *Int J Gynecol Pathol* 1998;**17**:201-204.
  19. Sorensen FB, Bichel P, Jkobsen A, et al. DNA level and stereological estimates of nuclear volume in squamous cell carcinomas of the uterine cervix. A comprehensive study with analysis of prognostic impact. *Cancer* 1992;**69**:187-199.

# Cáncer de la vulva. Diagnóstico y estadificación

M. Valls, P. Torre

Los tumores malignos de la vulva representan el 5% de todos los cánceres ginecológicos ocupando el tercer lugar en orden de frecuencia después de los tumores de útero y de ovario.

La vulva es un órgano que tiene una gran variedad de tejidos, cada uno de los cuales puede malignizarse, dando lugar a diversos tipos histológicos de tumores, siendo el más frecuente, en todas las estadísticas el carcinoma epidermoide que en España representa casi el 83% de todos los cánceres vulvares (González Merlo y Puig Tintoré).

## CLÍNICA

Las pacientes con carcinoma de vulva presentan en el 90% de los casos *prurito vulvar*, que suele ser de larga evolución.

Ante una mujer que presente prurito vulvar iterativo o de larga evolución y sobretodo si ha sido multitratado, deberá realizarse:

**Anamnesis exhaustiva investigando:** alergias de contacto. Síndromes ansiosos o procesos psiquiátricos que pudieran pasar desapercibidos. Usos inadecuados de productos químico/farmacéuticos como jabones, desodorantes o perfumes.

**Exploración visual** detenida a poder ser con lupa luminosa, para detectar cambios de color, pequeñas lesiones ulcerosas o sobreelevadas.

**Frotis bacteriológico** para diagnosticar procesos infecciosos y tratarlos adecuadamente. Es imprescindible el tratamiento de la pareja.

**Test de Collins** que nos permitirá visualizar pequeñas lesiones, a veces no visibles o alejadas de las lesiones principales.

**Biopsia** con el trepano dermatológico de Keyes, que en ocasiones deberan ser múltiples ya que las lesiones pueden tener un origen multicéntrico.

## Exploración ginecológica completa

Presentan también:

- Ulceraciones o tumoraciones en genitales externos.
- Flujo serohemático de aspecto sanioso y maloliente.
- Dolor.
- Sintomatología urinaria asociada.
- Localización.
- Labios mayores o menores 70%.
- Clítoris 16%.
- Periné y uretra 6%.
- Otras 8%.

En el examen de la vulva, el aspecto más frecuente del carcinoma invasor es el de un tumor exofítico sólido, redondeado, duro, infiltrado en profundidad y mal limitado. El tumor suele estar ulcerado en su centro, con un borde indurado.

Cuando asienta en los labios puede llegar a ser muy voluminoso por un proceso de infiltración neoplásica. En otras pacientes puede aparecer como una escoriación banal o como zonas blanquecinas sugestivas de distrofia y es la biopsia la que establecerá el diagnóstico exacto.

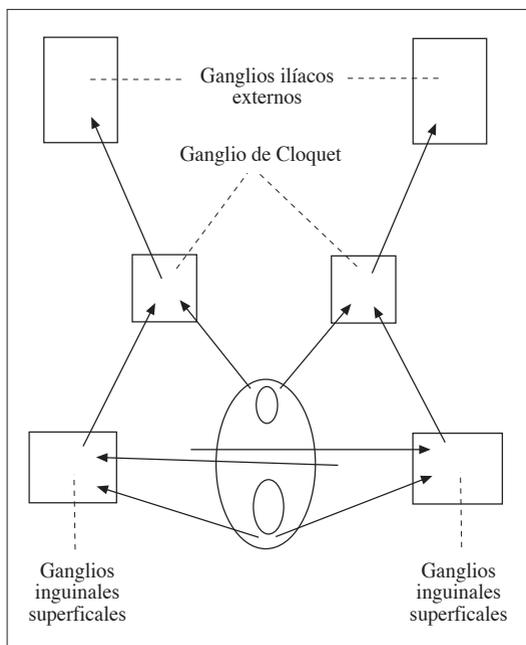


Figura 1.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establecerá siempre mediante la **pequeña biopsia ante cualquier lesión vulvar por banal que parezca**. Se evitará realizar las biopsias en tejido necrótico.

### GRANDES LIMITACIONES DE LA CITOLOGÍA DE LA VULVA (DISCUSIÓN)

La extensión local se establece midiendo con un centímetro las dimensiones del tumor. Si existen lesiones multifocales el tamaño tumoral será la suma de los diámetros mayores de cada una de ellas. Se buscará asimismo la posible extensión a estructuras vecinas como la vagina, la vejiga (cistoscopia) y la región anorrectal (colonoscopia).

La extensión regional se establece por palpación de las zonas inguinales en busca de adenopatías homolaterales, contralaterales o bilaterales. Pueden existir falsos positivos (infección tumoral), como falsos negativos debidos a micrometástasis que no modifican el tamaño ni la consistencia de los ganglios.

Es importante realizar PAAF de los ganglios

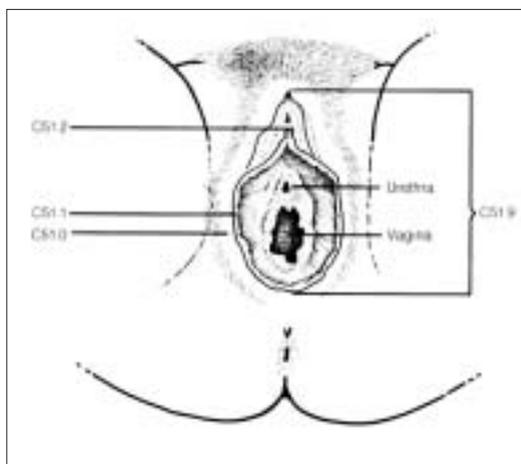


Figura 2.

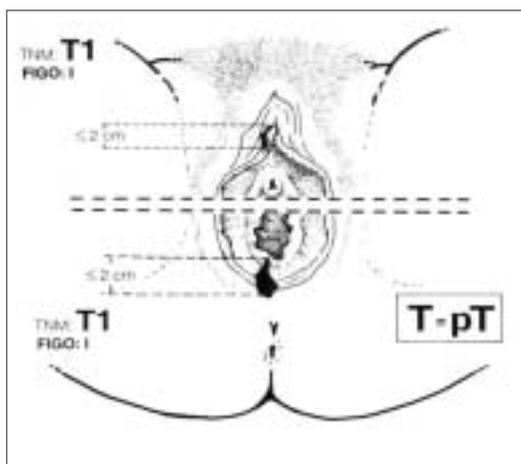


Figura 3.

palpables para confirmar la presencia de metástasis.

### EXTENSIÓN

El cáncer de vulva se extiende por continuidad y por vía linfática. Excepcionalmente lo hace por vía sanguínea.

La extensión por continuidad se realiza con lentitud. Dejada a su evolución natural, la lesión se irá extendiendo progresivamente a las estructuras vecinas.

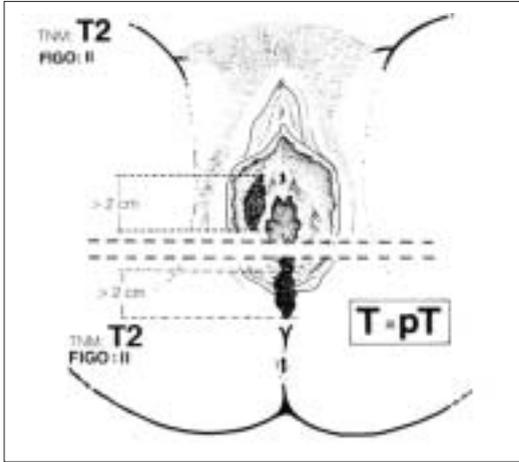


Figura 4.

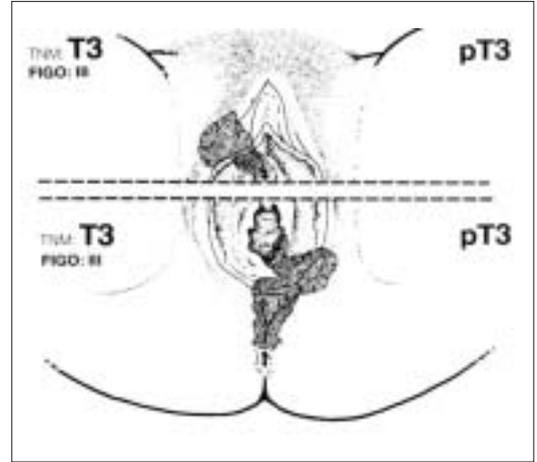


Figura 5.



Figura 6.



Figura 7.

La extensión por vía linfática es la forma más importante de propagación de la enfermedad y constituye la causa más frecuente de fracaso terapéutico. El sistema linfático de la vulva está constituido por una tupida red que abarca toda su superficie drenando en primer lugar a los ganglios inguinales superficiales, después a los profundos y posteriormente a los ganglios pélvicos. La confluencia de las redes linfáticas de ambos lados hace posible la existencia de metástasis en los ganglios contralaterales.

La localización anatómica de estos grupos ganglionares pueden encontrarse en cualquier texto o

atlas de anatomía y no es éste el mejor lugar para su descripción, aunque deben conocerse perfectamente para realizar cualquier proceso diagnóstico o terapéutico de la región.

### CLASIFICACIÓN

El conocimiento de la extensión de la enfermedad, determinada por la exploración clínica, es imprescindible para establecer el plan terapéutico a seguir y el pronóstico de la paciente, permitiendo asimismo la comparación de los resultados entre distintos centros.

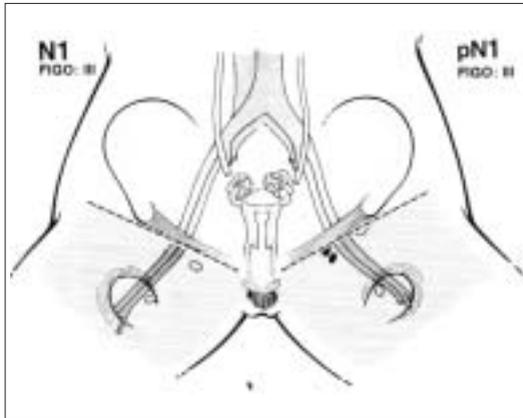


Figura 8.

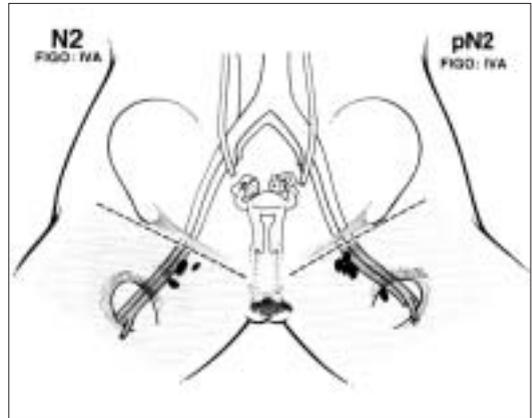


Figura 9.

**¿CLASIFICACIÓN TNM O  
CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS  
(FIGO)?**  
(DISCUSIÓN)

**FIABILIDAD DE LA  
EXPLORACIÓN CLÍNICA**  
(DISCUSIÓN)

**ESTADO ACTUAL DE LA  
CLASIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA  
QUE CONSIDERA EL ESTUDIO  
ANATOMOPATOLÓGICO**  
(DISCUSIÓN)

# Tratamiento del cáncer vulvar

J.M. Martínez i Palones

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de vulva es eminentemente quirúrgico. El procedimiento de elección ha venido siendo la vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral<sup>(1)</sup>.

La técnica quirúrgica fue descrita primeramente por Basset en 1912, y consistía en la exéresis de los ganglios inguinales y la parte anterior de la vulva en bloque. Esta técnica fue modificada posteriormente por Tausig, que fue el primero en proponer tres incisiones separadas, dos para la linfadenectomía y otra para la vulvectomía, aunque más tarde Way volvió a emplear una incisión única en "alas de mariposa", con objeto de potenciar la radicalidad.

Durante los últimos años, el tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva se ha convertido en un tratamiento individualizado, dependiendo del tamaño y localización de la lesión. La clásica vulvectomía radical y la disección inguinal bilateral es ahora un procedimiento menos común, siendo reemplazado por formas de cirugía vulvar más conservadora. Asimismo se ha observado un notable descenso en las complicaciones, sin afectar la supervivencia<sup>(2)</sup>. Tal como en otras patologías (p. ej., en el cáncer de mama), se tiende a minimizar la radicalidad en el tratamiento quirúrgico, especialmente en estadios iniciales de la enfermedad.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Puede decirse que la invasión ganglionar sigue

ciertas reglas anatómicas. Los ganglios inguinales superficiales constituyen la primera etapa del drenaje linfático del carcinoma vulvar, con consiguiente mayor probabilidad de invasión. A continuación, se afectaría un segundo grupo, representado por los ganglios inguinales profundos, y la próxima etapa correspondería a los ganglios ilíacos y obturadores<sup>(3)</sup>.

## TÉCNICA

La exéresis ganglionar inguinal la practicamos mediante una incisión de aproximadamente 8 cm, un dedo por encima del pliegue inguinal en dirección a la línea que uniría la espina ilíaca anterior y el pubis, tal como la describió Hacker<sup>(4)</sup>. Se pueden extraer los ganglios en un solo bloque, superficiales y profundos, o por separado. Disecamos la arteria y vena femorales, y no siempre es preciso seccionar la vena safena a nivel de su cayado: puede conservarse en los casos en que la circulación venosa de la extremidad inferior esté comprometida.

La vulvectomía se efectúa incidiendo la parte externa de los labios mayores longitudinalmente, desde la zona superior del clítoris hasta periné. El límite interno será la mucosa vaginal, respetando la uretra, y el profundo la fascia de los músculos subyacentes, teniendo cuidado de ligar los vasos perineales y de cortar el músculo isquiocavernoso.

En casos avanzados puede ser preciso la extirpación de la parte distal de la uretra, o de mayor superficie cutánea, precisando entonces algún tipo de plastia cutánea (injerto por rotación).

## GANGLIO CENTINELA

Estudios de series amplias de pacientes presentan metástasis ganglionares en el 35% de todos los cánceres vulvares. La frecuencia relativa de afectación linfática está en relación con el tamaño y extensión del tumor primario. Para el T1 sería del 9%, el T2 un 28%, y para los T3-T4 alcanzaría el 60%<sup>(5)</sup>. Estos datos implican que, retrospectivamente, de un 90 a un 72% de linfadenectomías en pacientes con estadio precoz sólo se realizarían por motivos diagnósticos. No podemos olvidar la morbilidad de la linfadenectomía inguino-femoral, en cuanto a la formación de linfoquistes, los linfedemas de las extremidades inferiores y el incremento del riesgo de celulitis<sup>(6)</sup>.

La palpación clínica o la ecografía no se han demostrado capaces de diferenciar los ganglios normales de los metastásicos, así como tampoco la tomografía computerizada o la resonancia magnética. Es por ello que se han desarrollado técnicas mínimamente invasivas para la detección de metástasis inguino-femorales.

En otras patologías, tales como el melanoma cutáneo o el cáncer de mama, la técnica del ganglio centinela ha sido ampliamente descrita. El ganglio centinela se define como el primer nódulo en el contexto linfático que recibiría las células tumorales. La intención sería su identificación y consiguiente examen histopatológico, para evitar el resto de la linfadenectomía y poseer completa información del estadio de la enfermedad. Fue descrito por primera vez en 1994 por Levenback y cols.<sup>(7)</sup>.

Su técnica es relativamente sencilla y permite la creación de un "mapa linfático" pre e intraoperatorio. El día anterior a la intervención quirúrgica se inyectan 0,2 ml de tecnecio 99 nanocoloide en cada uno de los cuatro cuadrantes de forma peritumoral. Inmediatamente y en el período de 2-4 horas después se practica una linfogamma-

grafía y se marca en la piel su localización<sup>(8)</sup>. Además, en el momento de la inducción anestésica, se administran, de la misma forma anteriormente descrita, aproximadamente unos 4 ml de azul de iso-sulfán al 1%.

Tras la incisión inguinal cutánea y disección del tejido graso subyacente, se procede, mediante la sonda polar, a la identificación y exéresis del o los ganglios que presentan radioactividad y/o una manifiesta coloración azulada. Los nódulos así aislados se remiten por separado para su estudio histológico habitual con hematoxilina-eosina, y con citoqueratinas por inmuno-histoquímica, para poder detectar micrometástasis. Después se continúa con la linfadenectomía inguino-femoral, según la indicación previamente establecida para el tratamiento.

## INDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En una reciente publicación<sup>(2)</sup>, Magriñá y cols. evalúan en una revisión retrospectiva la cirugía radical del cáncer de vulva frente a la radical modificada en un total de 225 pacientes con carcinoma primario vulvar de células escamosas. La supervivencia y el período libre de enfermedad a los 5 años fue del 76,1 y del 83,4%, respectivamente. No encuentran pues diferencias significativas con respecto a la supervivencia global, período libre de enfermedad o aparición de recurrencias. Sin embargo, las pacientes sometidas a cirugía radical tuvieron mayor probabilidad de desarrollar complicaciones quirúrgicas o secuelas.

El carcinoma vulvar invasor superficial o microinvasor (estadio IA) es una lesión única, menor de 2 cm en su diámetro máximo que invade en profundidad 1 mm o menos. Se excluyen pues de esta definición los tumores mayores de 2 cm y que penetran más de 1 mm, y no se excluyen los que presentan invasión linfática o vascular. El hecho de que no se hayan descrito metástasis en este tipo de tumores, explicaría el porqué se le ha creado un subestadio.

**E I A:** exéresis local amplia (margen > 2 cm) + linfadenectomía superficial ipsilateral.

**E I B:** en lesiones laterales : hemivulvectomía lateral + linfadenectomía ipsilateral, si los ganglios son positivos, linfadenectomía bilateral.

En lesiones centrales : hemivulvectomía anterior o posterior + linfadenectomía bilateral.

**E II-III:** vulvectomía total radical + linfadenectomía inguinal completa bilateral.

**E IV A:** exenteración pélvica total o parcial en función de la extensión y de la edad de la paciente, y vulvectomía radical con linfadenectomía bilateral. Si la exéresis no es completa, radioterapia posterior. La radiación preoperatoria puede limitar la radicalidad de la cirugía.

**E IV B:** en función de la sintomatología y estado general de la paciente, discutir si radioterapia o quimio-radioterapia concomitante.

**Recidiva: local:** exéresis amplia de la lesión + radioterapia (+ injerto cutáneo?).

**Ganglionar:** extirpación de los ganglios afectados + radioterapia. Si no es posible, valorar quimioterapia.

**Metastásica:** quimioterapia y/o tratamiento sintomático.

## TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

El papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma de vulva ha sido muy controvertido y sus resultados suelen ser desalentadores. Sus limitaciones vienen impuestas por las condiciones radio-biológicas de la región vulvar. Generalmente se acepta que no debe ser considerada como tratamiento único en estadios precoces de esta enfermedad. En cambio sí constituirían indicación la radiación complementaria de las cadenas inguinales o pélvicas, así como de las recidivas y metástasis<sup>(1)</sup>. Se aplica en dos situaciones diferentes:

1. Radioterapia como tratamiento único: se ha utilizado generalmente en pacientes con enfermedad localmente avanzada ( E III-IV ) o en los casos de recurrencia. La supervivencia con este tipo de tratamiento en pacientes con estos estadios avanzados o con enfermedad recurrente va del 0 al 30 %, según diferentes estudios. Hoy día tiende a sustituirse por la quimioterapia-radioterapia concomitante depen-

diendo del estado general de la paciente.

2. Radioterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía: estaría indicada, además de los casos anteriormente citados, en los estadios E I-II-III clínicos con histología de ganglios positivos y sólo sobre las cadenas linfáticas inguinales o ilíacas, puesto que en este tipo de pacientes la recidiva local después de la cirugía es un hecho (Rutledge 1970).

O sea, las pacientes que después de la cirugía tienen márgenes de extirpación cuyos límites no están libres de enfermedad y/o presentan adenopatías histológicamente positivas deben someterse a radioterapia post-operatoria ya sea en el área donde asentaba el tumor primario, en las cadenas ganglionares o en ambas.

## TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El tratamiento quimioterápico del carcinoma de células escamosas vulvar ha tenido escasa difusión. Entre otros, parece que lo más eficaz sería la combinación de cisplatino y 5-fluoruracilo, posiblemente por los resultados obtenidos con la misma terapéutica como tratamiento neoadyuvante en el cáncer cervical. Sólo estaría indicado en casos de carcinoma localmente avanzado, o de forma concomitante con la radioterapia, como antes hemos mencionado.

## TRATAMIENTO DE FORMAS HISTOLÓGICAS ESPECIALES

**Carcinoma verrucoso:** únicamente resección amplia.

**Adenocarcinoma** (glándula de Bartholino, anejos de la piel, etc.): hemivulvectomía + linfadenectomía unilateral. Discutir radioterapia si los ganglios son positivos o lesiones extensas.

**Sarcomas:** leiomiomas: resección amplia, no precisa linfadenectomía. Rhabdomyosarcomas: quimio-radioterapia, y cirugía limitada a lesiones residuales.

**Melanoma:** resección amplia (margen > 2 cm) + linfadenectomía ipsilateral y quimioterapia si los ganglios son positivos.

## COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1. Inmediatas: necrosis de los tejidos cutáneos con la consiguiente dehiscencia e infección de la herida quirúrgica. A pesar de evitar la tensión en las suturas y de procurar drenajes de aspiración, en casi la mitad de los casos se producen necrosis de las suturas, que curan por segunda intención (elevada morbilidad).
2. Tardías: tales como los linfoquistes inguinales y linfedemas de una o ambas extremidades inferiores, las estenosis vulvo-vaginales y los cistorectoceles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. González-Merlo y cols. *Oncología Ginecológica*. Ed. Salvat. Barcelona, 1991.
2. Magriñá JF et al. Primary squamous cell cancer of the vulva: radical versus modified radical vulvar surgery. *Gynecol Oncol* 1998;**71**:116-121.
3. Balagueró L. *Oncología Ginecológica*. Ed. Toray. Barcelona, 1983.
4. Hacker NF, Leuchter RS, et al. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 1981;**58**: 574-579.
5. Van der Velden J, Van Lindert ACM, et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva: the impact on recurrence and survival. *Cancer* 1995;**75**:2885-90.
6. Podratz KC, Simmonds RE, Taylor WF. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol* 1982;**143**:340-345.
7. Levenback C, Burke TW, Morris M, et al. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995;**59**:216-220.
8. DeCesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997;**66**:425-428.

# Melanoma de vulva

T. Castel

El melanoma es un tumor que se origina a partir de la malignización de los melanocitos, células situadas intercaladas con las células de la capa basal de la epidermis de la piel y las mucosas.

Tiene gran importancia dentro de la patología oncológica porque hay un gran aumento en su incidencia y en su mortalidad.

Tiene interés a nivel de muchas especialidades dependiendo de su localización y de su tratamiento. Por nombrar, podemos indicar que reconocen esta patología dermatólogos, ginecólogos, oftalmólogos, OTR e incluso pediatras, proctólogos internistas, cirujanos plásticos, maxilofaciales, odontólogos. En su tratamiento participan dermatólogos, cirujanos plásticos, cirujanos generales, ginecólogos, oftalmólogos y otros cirujanos como los torácicos, neurocirujanos, vasculares, urólogos; medicina nuclear, en la vertiente quirúrgica y dermatólogos, oncólogos, radioterapeutas e inmunólogos en la vertiente médica.

Para la clasificación clínica y clinicopatológica, determinación de factores pronósticos, estudios sobre su origen y evolución, son necesarios

anatomopatólogos, genetistas, radiólogos con técnicas de imagen, bioquímicos e inmunólogos.

Como ven, es una patología multidisciplinaria que lleva actualmente a motivar unidades funcionales que integran todos los profesionales que intervienen a tiempo parcial o a *full-time* en el manejo y tratamiento de estos pacientes.

Les adjuntamos bibliografía que explica con detalle lo que es el melanoma y su tratamiento desde la vertiente cutánea.

El manejo y tratamiento del melanoma de vulva es el mismo.

En la charla les comentaremos la incidencia del melanoma de vulva, algunas características especiales y el manejo de los pacientes con melanoma maligno.

Es muy importante que se queden con la idea de que lo que expliquemos tiene vigencia actual, pero que es una patología muy cambiante en el manejo, debido a que se va conociendo más su comportamiento y se van perfilando nuevos factores pronósticos y nuevas estrategias de tratamiento, que posiblemente serán muy distintas a las actuales en unos años, al igual que no se trata ahora igual un melanoma que hace 5 años.



# Carcinoma de vagina: diagnóstico y tratamiento

G. Mancebo Moreno

Los carcinomas de vagina constituyen una entidad rara que supone un 2% del total de los tumores ginecológicos, lo que representa el 0,1-0,2% de todas las neoplasias malignas en la mujer. Debido a su baja incidencia, la mayoría de los datos que se conocen sobre su historia natural, factores pronóstico y tratamiento, han sido obtenidos a partir de los resultados de pequeños estudios retrospectivos con las limitaciones que ello supone<sup>(1,20)</sup>.

En la mayoría de los casos se trata de tumores metastáticos desde otras localizaciones genitales principalmente, por lo que antes de establecer el diagnóstico de tumor primario de vagina y dada la rareza de esta entidad clínica, la existencia de otras localizaciones originarias debe de ser excluida por completo. El 80-90% de los tumores primarios de vagina son carcinomas escamosos, los cuales suelen aparecer en mujeres en edad posmenopáusica quienes consultan a su ginecólogo por una pérdida genital.

## FACTORES DE RIESGO

Uno de los factores que con mayor frecuencia se sugieren como posibles predisponentes para la aparición de un carcinoma de vagina, es el antecedente de una histerectomía previa en las pacientes diagnosticadas de un carcinoma primario de vagina, hasta el 57% de los casos de la serie de Chyle (1). Otros autores sin embargo, Leminen entre

ellos<sup>(2)</sup> no encuentran un aumento significativo de la incidencia de histerectomías entre dichas pacientes, por lo que no existe acuerdo sobre la necesidad o no de realizar citologías de cúpula vaginal, a modo de *screening*, a todas las pacientes histerectomizadas con el fin de establecer un diagnóstico precoz del carcinoma primario de vagina.

Se ha observado la presencia de otras neoplasias ginecológicas, principalmente de cérvix y vulva, varios años antes a la aparición del carcinoma de vagina, aunque de igual modo que en el caso anterior, existen datos poco concluyentes sobre qué papel pueden jugar en la etiología del carcinoma vaginal, ya que la presencia de dichos antecedentes puede variar entre el 9-27% de los casos según las series<sup>(1, 2)</sup>. Entre otros factores de riesgo también han sugerido la exposición vaginal a virus del papiloma humano el cual tiene un papel muy importante como agente carcinógeno multicéntrico del tracto genital inferior; la irradiación pélvica anterior principalmente antes de los 45 años de edad y efecto dosis-dependiente; falta de higiene; portar pesarios de forma prolongada.

Un caso especial lo suponen los casos de exposición intrauterina al dietilelbestrol (DES), en los que ya en la década de los 70, Herbst y Scully<sup>(3)</sup> establecieron una relación causal clara con la aparición de carcinoma de vagina de células claras en pacientes jóvenes, observando que hasta un 60-70% de las pacientes diagnosticadas de adeno-

carcinoma de células claras habían estado expuestas a DES durante su vida intrauterina.

## CLÍNICA

El 87% de los casos aparecen en mujeres postmenopáusicas con una edad media de 67 años<sup>(2,4)</sup>. El motivo inicial de consulta suele ser la aparición de un sangrado vaginal indoloro<sup>(2,5-7)</sup>, sin embargo existe un importante número de pacientes asintomáticas en el momento del diagnóstico, que puede variar del 20-30% de los casos. Según diferentes series entre el 70-100% de estas pacientes que fueron diagnosticadas de manera casual mediante colposcopia y/o citología, tenían enfermedad en estadios precoces 0 y I.

Las lesiones suelen aparecer con mayor frecuencia en la pared posterior de 1/3 superior de la vagina y en el momento del diagnóstico hasta el 87% de los casos el tamaño tumoral excede los 2 cm<sup>(2)</sup>, la afectación linfática en ese momento varía entre el 7-14% de los E I<sup>(1,8,9)</sup>, y entre el 26-32% de los E II<sup>(8,9)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

La estadificación<sup>(14)</sup> del carcinoma de vagina es clínico y el diagnóstico se establece mediante biopsia y estudio anatomopatológico de las lesiones, siempre y cuando se cumplan los siguientes criterios:

- Siempre se excluirá cualquier otro origen primario de la lesión vaginal.
- Se ha de verificar la completa ausencia de afectación cervical y/o vulvar en el momento del diagnóstico. Cualquier lesión neoplásica a cualquiera de estos niveles será considerada como la originaria del tumor primario y la lesión vaginal como metástasis o extensión del mismo.
- No debe existir el antecedente de neoplasias ginecológicas en los 5 años previos al diagnóstico
- Se ha de descartar la presencia de otro tumor primario en la economía, principalmente de vejiga, colon y recto, así como de uretra.

TABLA 1

Estadio	Hallazgos clínico-patológicos
0	Carcinoma <i>in situ</i>
I	Tumor confinado a pared vaginal
II	Tumor que se extiende a tejidos paravaginales sin llegar a pared pélvica
III	Tumor que llega a afectar pared pélvica
IVa	Afectación de órganos subyacentes y/o extensión directa que rebasa pelvis verdadera
IVb	Diseminación a distancia

El estadiaje del carcinoma de vagina es clínico, no quirúrgico. En la tabla 1 se muestra la clasificación aceptada por la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) en el año 2000<sup>(14)</sup>.

## FACTORES PRONÓSTICO

Los dos factores pronóstico más significativos en estas pacientes afectas de carcinoma escamoso vaginal son: 1) la profundidad de la penetración de tumor en la pared vaginal y las estructuras locales, dato que viene determinado con el estadio, y 2) el tamaño tumoral<sup>(1,2,10,15)</sup>.

No se ha visto que influyan de forma importante en el pronóstico, la localización de la lesión, la edad de la paciente y el grado de diferenciación histológica del tumor<sup>(19)</sup>.

## TRATAMIENTO

No existen datos suficientes recogidos en la literatura como para proponer esquemas terapéuticos estándar en las pacientes con carcinoma primario de vagina, por lo que se ha de individualizar en cada uno de los casos. Los factores que han de ser considerados en el momento de plantear dichas estrategias terapéuticas, son el estadio clínico de la enfermedad, tamaño y localización tumoral, presencia o ausencia de útero y si la paciente ha recibido radioterapia previamente, por lo general por un carcinoma de cérvix previo.

TABLA 2. DAVIS ET AL. MAYO CLINIC EXPERIENCE

Supervivencia 5 años	EI	EII
Cirugía sola	85%	49%
Radioterapia	65%	50%
Cirugía + Radioterapia	100%	69%

Si bien la radioterapia continúa como el tratamiento de primera intención en el carcinoma de vagina, en según qué casos seleccionados podemos conseguir resultados similares mediante cirugía, siempre valorando la morbimortalidad derivada de cada una de dichas opciones y actuando con la misma intencionalidad de radicalidad.

### ESTADIOS PRECOCES

Existen varios estudios publicados en la literatura en los que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia, entre las pacientes con estadios I tratadas bien con cirugía bien con radioterapia.

En la serie de Davis et al.<sup>(9)</sup>, el uso de diferentes regímenes terapéuticos véase, cirugía sola, radioterapia o una combinación de ambas, en estadios I y II de carcinoma de vagina, no resultó en una diferencia significativa de la supervivencia en cada uno de los grupos (Tabla 2). Dichos resultados concuerdan con los presentados en el volumen 23 del Annual Report, tal y como podemos apreciar en la tabla 3. De igual manera, no existe una correlación significativa entre la técnica de irradiación utilizada en estadios precoces (*Ca in situ* y E I), y la incidencia de recurrencia local y/o pélvica. Tampoco la adición de radioterapia externa no incrementa el grado de control local del tumor en estos casos (78-92%) en comparación con aquellas pacientes tratadas únicamente con Bta (80-100%)<sup>(10)</sup>. Por el contrario, existen autores tales como Stock<sup>(15)</sup> que defienden que obtienen un mejor resultado de supervivencia a los 5 años con el empleo de terapias combinadas de radioterapia. Los resultados de Fine<sup>(4)</sup>, también apuntan hacia esta línea si bien no encontraron

TABLA 3. ANNUAL REPORT 23

Supervivencia 5 años	EI	EII
Radioterapia	50%	40-70%
Cirugía ± Radioterapia	80-90%	40-70%

diferencias estadísticamente significativas al comparar los diferentes grupos de tratamiento.

En general, el campo de tratamiento en estos estadios precoces, ha de incluir los ganglios pélvicos, el parametrio y el cilindro vaginal llegando al menos a abarcar 2 cm de paracolpos.

La cirugía sería la primera opción especialmente en aquellas lesiones del ápex, particularmente localizadas en la pared posterior en las que dicho tratamiento nos asegure unos márgenes quirúrgicos seguros. En los casos de Estadio II, la cirugía estará reservada a aquellos casos de lesiones unifocales con extensión mínima a tejidos paravaginales<sup>(19)</sup>. No hemos de olvidar que dicha cirugía debería ser acometida siempre, por un equipo quirúrgico especializado y con la misma intención curativa que con la radioterapia.

El abordaje quirúrgico será llevado a cabo mediante una histerectomía radical, vaginectomía total o parcial y linfadenectomía pélvica, además de vulvectomía parcial y linfadenectomía inguinal en aquellos casos localizados en porciones distales de la vagina. En los casos de estadios II se realizará además, una linfadenectomía paraaórtica. Las lesiones muy superficiales serán tratadas de manera satisfactoria mediante una escisión amplia.

En aquellos casos en que los márgenes quirúrgicos estén afectados o no sean seguros se añadirá radioterapia adyuvante.

El tratamiento radioterápico estará reservado en estos estadios, para aquellas lesiones cuya extensión y/o localización, tales como la afectación de ambos 1/3 distales vaginales, obliguen a tratamientos aún más radicales que los anteriormente expuestos.

El campo de irradiación ha de abarcar la tota-

lidad de la pelvis con unas dosis de irradiación externa de 4.000 a 5.000 cGy que abarque toda la vagina hasta introito, ganglios pélvicos hasta ilíaca común, y en aquellas lesiones de 1/3 inferior el campo perineal y de las cadenas ganglionares inguinales, seguida de 2.500-4.000 cGy de braquiterapia intersticial.

### ESTADIOS AVANZADOS

La alta tasa de fallo local que puede alcanzar el 50%, con una alta tasa de complicaciones y baja supervivencia de menos del 30%<sup>(22)</sup> nos hacen reconocer que no se ha encontrado un tratamiento totalmente satisfactorio para los estadios avanzados de vagina.

En principio el tratamiento de elección en estas pacientes lo constituye la radioterapia con o sin quimioterapia adyuvante<sup>(17)</sup>.

La quimioterapia como tratamiento único ha ofrecido resultados desalentadores, mientras que los primeros resultados con pautas combinadas de quimiorradioterapia ofrecen resultados contradictorios, con buenas tasas de remisiones completas iniciales y resultados variables en cuanto a las tasas de recurrencias posteriores.

En casos muy seleccionados de estadios IV se puede considerar la realización de cirugía mediante técnicas exenterativas con finalidad terapéutica, siempre y cuando no exista afectación de la pared pélvica ni de los ganglios paraaórticos<sup>(18)</sup>.

Estos resultados sugieren que los tratamientos han de individualizarse de acuerdo con la edad de la paciente y estatus médico, principalmente con el volumen tumoral inicial y localización de la lesión, además y asimismo de la preferencia y experiencia del equipo profesional que la va a tratar. No debemos olvidar que cualquiera de las terapéuticas anteriormente descritas no están exentas de una importante tasa de morbilidad que puede alcanzar el 15% de los casos.

A modo de pauta general podríamos aceptar la cirugía como primera opción en los supuestos propuestos por Wiebren<sup>(19)</sup> en la tabla 4.

### RECURRENCIA-SUPERVIVENCIA

TABLA 4. WIEBREN 2001

FIGO	Tratamiento quirúrgico
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaginectomía parcial o total</li> <li>• Histerectomía radical + vaginectomía, + linfadenectomía pélvica +- paraAórtica; linfadenectomía inguinal en lesiones de 1/3 inferior</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaginectomía parcial o total + parametrectomía + paracolpsectomía + linfadenectomía pélvica +- paraAórtica</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exenteración pélvica: anterior, posterior o total con intencionalidad curativa, en casos localizados únicamente en pelvis.</li> </ul>

Las neoplasias escamosas vaginales, parecen comportarse como el cáncer epidermoide cervical y/o vulvar, recurriendo primero localmente, hecho que se ve favorecido por la ausencia de barreras anatómicas entre el tejido vaginal y los tejidos adyacentes<sup>(19)</sup>. Esta característica anatómica es responsable de que exista afectación linfática entre el 20-34% de los casos en el momento del diagnóstico, hecho que depende directamente de la extensión y/o estadio de la enfermedad en ese momento; ya en estadios precoces (E I), existe afectación linfática en el 5-10%, la cual aumenta hasta el 50% de los EIV<sup>(8, 9)</sup>.

En más del 80% de los casos con recurrencia, éstas se descubren clínicamente mediante la exploración física y biopsia de las lesiones sospechosas, si bien nos podemos ayudar de técnicas de imagen tales como la resonancia magnética, la cual se ha demostrado de gran fiabilidad en el diagnóstico de recurrencias pélvicas. En líneas generales, las lesiones distales de la vagina recurren con mayor frecuencia a nivel local, mientras que las lesiones proximales se asocian mayoritariamente a recurrencias a nivel de la pared pélvica y/o a distancia<sup>(11)</sup>.

Algunos autores como Krepert y Reuben<sup>(12, 13)</sup> han descrito un índice de recurrencia general del 51%, con una supervivencia media después de la aparición de las mismas de aproximadamente unos 8 meses, siendo la supervivencia a los 5 años

**TABLA 5. NIVEL DE RECURRENCIAS POR ESTADÍOS (TARRAZA 1991)**

Estadio-Recurrencia	Local-Pélvica	Distancia
I	10-20%	
II	35%	22%
III	25-37%	23%
IV	58%	30%

de estas pacientes del 12%<sup>(1)</sup>.

En los casos con estadio I la incidencia conocida de recurrencia pélvica varía entre el 10-20%<sup>(11)</sup>. En estadios más avanzados la tasa de enfermedad recurrente aumenta hasta el 25-58% de los casos, siendo más frecuentes las metástasis a distancia en estas pacientes (Tablas 5 y 6). Como podemos observar en la tabla 7, los datos de Davis et al. demuestran que la mayoría de las recurrencias aparecen dentro de los dos primeros años posteriores al tratamiento, con una media de 12,8-14 meses<sup>(2, 4)</sup>. Las recidivas centropelvianas pueden ser tratadas mediante radioterapia o bien, en casos seleccionados, mediante exenteración pélvica, la cual es eficaz en el 40% de estos casos.

La supervivencia del carcinoma primario de vagina en general es alrededor del 50% de los casos a los 5 años de seguimiento post-tratamiento. Sin embargo, tal y como podemos ver en la tabla 8, dicha supervivencia aumenta hasta el 80% de los casos de los estadios precoces. Se han barajado diversos factores que influirían en la supervivencia, tales como la edad en el momento del diagnóstico, grado histológico, dosis total de irradiación recibida, etc. sin que ello acabe de ser vali-

**TABLA 6. NIVEL DE RECURRENCIAS EN LOS ESTADÍOS I Y II. DAVIS ET AL. 1991. MAYO CLINIC**

Estadio-Recurrencia	En general	Central	Regional	Distancia
I	23%	10%	5%	5%
II	36%	9%	7%	22%

**TABLA 7. PERÍODO DE INTERVALO DE LA APARICIÓN DE LA RECURRENCIA SEGÚN LOCALIZACIÓN (DAVIS ET AL)**

Localización	Intervalo de tiempo
Central	11 m (3-29)
Regional	8 m (4-40)
Distancia	9 m (2-24)

do en todos los estudios. Parece ser que el estadio y tamaño tumoral serían factores estadísticamente significativos como factores de buen pronóstico de supervivencia en los casos de carcinoma primario de vagina.

## CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Esta rara entidad representa el 5% de todos los carcinomas vaginales. Suele aparecer en pacientes de 19 años de edad como media, afectando el 1/3 superior de la cara anterior vaginal, si bien puede existir compromiso cervical en un 50% de los casos.

Aunque no existe una prueba formal del papel

**TABLA 8. SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS POR ESTADIOS**

Estadio / Supervivencia	Kirkbride 1995	Edy 1991 (89p. EI II)	Davis 1991 (212p único tto Rta)	Pérez 1999 Vol 24 2001	Annual Report
Cis	100%	-	94%	62,5%	-
I	77%	73%	80%	80%	73,4%
II	-	39%	53%	55-35%	51,4%
III	56%	38%	-	38%	32,5%
IV	-	25%	-	0%	20,4%

directo del dietilestilbestrol (DES) y derivados en la génesis de esta enfermedad, ya en los años 70 se observó aproximadamente el 60-70% de las pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma de células claras habían sufrido una exposición durante su vida intrauterina a dichos preparados<sup>(3)</sup>. El riesgo sin embargo aumentaba únicamente cuando el tratamiento se llevó a cabo antes de la decimotava semana de gestación y era tanto más importante cuanto antes se comenzara<sup>(23)</sup>.

La mitad de las lesiones está localizada a nivel vaginal, en general en la cara anterior del tercio superior. Las lesiones son de volumen variable y si bien es frecuente la propagación submucosa, la infiltración en profundidad es en general, limitada. Es por esto que el diagnóstico suele establecerse en estadios precoces, tras la aparición de un flujo anormal con sangre, aunque puede darse de forma casual hasta en el 20% de las pacientes conectoras de su exposición al DES y que siguen controles periódicos.

El diagnóstico por lo general precoz y la edad joven de las pacientes afectas de adenocarcinoma de células claras, justifica indicaciones terapéuticas más conservadoras que en los casos de carcinomas escamosos. Se acepta un abordaje quirúrgico conservador de las lesiones en estadio I mediante una colpectomía parcial y linfadenectomía pélvica bilateral, o bien en pacientes sin deseos genésicos una histerectomía radical con colpectomía y linfadenectomía pélvica bilateral con preservación ovárica. Se añadirá radioterapia externa en los casos con afectación ganglionar. La radioterapia sigue siendo la primera elección en los estadios más avanzados.

La supervivencia actuarial varía según el estadio FIGO en el momento del diagnóstico de la lesión (Tabla 9), apareciendo una tasa de recurrencias de hasta el 30% de los casos<sup>(24)</sup>.

El estado ganglionar sigue siendo el factor pronóstico más significativo. La tasa de recidivas es del 28%, apareciendo en su mayoría dentro de los tres primeros años de seguimiento. Más de la mitad de dichas recidivas es de localización pelviana o vaginal, siendo la eficacia de la cirugía y/o la radioterapia en el tratamiento de las mismas muy limi-

**TABLA 9. SUPERVIVENCIA ACTUARIAL A LOS 5 AÑOS SEGÚN ESTADIO**

Estadio	Supervivencia
I	80-90%
II	75%
III	30%
IV	20%

tada.

### MELANOMA DE VAGINA

El 3% de las neoplasias vaginales son melanomas, y estos representan el 0,1-0,3% del total de los melanomas malignos.

Suelen presentarse clínicamente como un sangrado vaginal anómalo o por la aparición de leucorrea oscura purulenta en una paciente post-menopáusicas. El diagnóstico se establece mediante la realización de biopsia y estudio anatomopatológico de las lesiones sospechosas.

En general tienen mal pronóstico con afectación metastásica en el momento del diagnóstico en un número importante de los casos. No se ha establecido la actitud terapéutica más adecuada para los casos de melanoma, si bien el tratamiento quirúrgico parece ser el de primera elección mediante la exéresis amplia de la lesión y linfadenectomía inguinofemoral, al que se puede o no añadir radioterapia o quimioterapia adyuvante. La radioterapia puede ser de utilidad en la paliación de síntomas y control local de las lesiones en casos avanzados. La supervivencia a los 5 años varía del 5 al 25% según las diferentes series.

### SARCOMAS

Los sarcomas representan menos del 2% del total de los tumores primarios de vagina.

Un caso especial lo constituyen los rabdomiosarcomas embrionarios o sarcomas botrioideos que aparecen de manera característica en niñas menores de 2 años y que se desarrollan a partir de

la lámina propia vaginal. Clínicamente aparece como un tumor polipode arracimado, el cual tiene un comportamiento muy invasivo y metastático. El pronóstico de estas pacientes se ha visto ampliamente mejorado gracias a la práctica de una quimioterapia inicial a la que se puede asociar o no una cirugía y/o radioterapia posteriores, con intenciones curativas.

## BILIOGRAFÍA

- Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, Wharton JT, Delclos L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**35**(5):891-905.
- Leminen A, Forss M, Lehtovirta P. Therapeutic and prognostic considerations in primary carcinoma of the vagina. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;**74**(5): 379-83.
- Herbst AL, Poskancer DC, Roboy SJ, Friedlander L, Scully RE. Prenatal exposure to stilbestrol: a prospective comparison of exposed femal offspring with unexposed control. *N Engl J Med* 1975;**292**: 334-339.
- Fine BA, Piver MS, McAuley M, Drisdoll D. The curative potential of radiation therapy in the treatment of primary vaginal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996;**19**(1):39-44.
- Creasman WT, Philips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on Cancer of the vagina. *Cancer* 1998;**83**(5):1033-1040
- Kirkbride P, Fyles A, Rawlings GA, Manchul L, Levin W, Murphy KJ, Simm J, Carcinoma of the vagina- Experience at the Princess Margaret Hospital (1974-1989). *Gynecol Oncol* 1995;**56**(3):435-43.
- DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic oncology*. 5th Edition. St. Louis: the C.V. Mosby company; 1997: pp233-252.
- Alkurdi M, Monaghan JM. Thirty-two years experience in management of primary tumors of the vagina. *Br J Obstet Gynecol* 1981;**88**:1145-1150.
- Davis KP, Stanhope CR, Garton GR, Atkinson EJ, O'Brien PC. Invasive vaginal carcinoma: analysis of early-stage disease. *Gynecol Oncol* 1991;**42**(2): 131-6.
- Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, Mutch DG, Lockett MA. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**44**(1):37-45.
- Tarraza MJ Jr, Muntz H, Delain M, Granai OC, Fuller A Jr. Patterns of recurrence of primary carcinoma of the vagina. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12:89-92.
- Krepart. Invasive squamous cell carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* (en prensa).
- Rubin SC, Youn J, Mikuta JJ. Squamous carcinoma of the vagina: treatment, complications, and long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1985;**20**:346
- Benedet JL, Bender H, Jones III, Ngan HYS, Pecorelli S. FIGO Staging classifications and clinical practice guidelines in the management on gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obst*; **70**(2000): 209-262.
- Stock R, Chen A, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: Analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 1995;**56**:45-52.
- FIGO Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. 1998;**23**(1):103-109.
- Eddy GL, Marks RD Jr, Miller MC 3rd, Underwood PB Jr. Primary invasive vaginal carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**165**(2):292-6; discussion 296-8.
- Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts

- JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at year. *Obstet Gynecol* 1989; **74**(6):934-943.
19. Wiebren A, Tjalma A, Monaghan J, Barros Lopes A, Maik R, Nordin A, Weyler J. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 2001; **81**:360-365.
20. Hoskins WJ, Pérez CA, Young C. *Principles and practice of gynaecologic Oncology*. 2nd Edition. 1997. pp753-783.
21. FIGO Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. 2000;**24**(1):141-152.
22. Boronow P, Curtin JP. *Synopsis of Gynecologic Oncology*. 5th Edition. 1998. Churchill Livingstone pp: 89-105.
23. Herbst AL, Cole P, Norusis MJ et al. Epidemiologic aspects of factors related to survival in 384 registry cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1979; **135**:876-886).
24. Herbst AL, Norusis MJ, Rosenow PJ et al. An analysis of 346 cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix with emphasis on recurrence and survival. *Gynecol Oncol* 1979;(7):111-122.

# Cáncer cervical. Diagnóstico y estadificación

A. Gil, J.M. Solé

## INTRODUCCIÓN

Es dificultoso exponer una revisión exhaustiva del diagnóstico y la estadificación del cáncer de cérvix de forma abreviada ya que representa un tema no exento de puntos de controversia. Intentaremos hacer hincapié en los datos establecidos y aceptados así como en aquéllos que aún no están totalmente validados.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Al igual que las lesiones preneoplásicas, la práctica totalidad de los cánceres de cérvix uterino se origina en la zona de transformación, donde confluyen el epitelio plano estratificado del exocérvix y el epitelio glandular del endocérvix. El patrón macroscópico de la neoplasia cervical puede adoptar diferentes formas de crecimiento: exofítico (65%) en forma de masas irregulares, vegetantes y friables; endofítico (35%) infiltrando en profundidad el estroma, o mixto adoptando concomitantemente ambas formas de crecimiento. Los tumores endofíticos son especialmente frecuentes en el canal endocervical produciendo un engrosamiento progresivo, denominándose tumores “en barril”.

Pueden reconocerse diferentes tipos histológicos atendiendo al patrón morfológico predominante tal y como se recoge en la clasificación de la OMS (Tabla 1, Fig. 1). El patrón microscópico más frecuente es el de tipo pavimentoso o esca-

moso (80-90%), y según la clasificación actual aparecen bajo dos formas histológicas:

- Variedad de carcinoma queratinizante: se muestran perlas córneas constituidas por células queratinizadas sin núcleo.
- Variedad de carcinoma no queratinizante: carece de perlas córneas. Esta variedad incluye la variante de carcinoma escamoso de células pequeñas, que debe diferenciarse del carcinoma de células pequeñas de tipo neuroendocrino.

En la práctica clínica no se utiliza la gradación en los carcinomas escamosos de cérvix debido a que se ha observado que influye poco en el pronóstico de la enfermedad y, además, su determinación presenta una importante variabilidad entre diferentes observadores.

El 10-20% restante corresponde a lesiones de origen glandular o adenocarcinomas, originados en el epitelio glandular cilíndrico del endocérvix y que puede presentarse en forma de diferentes subtipos histológicos, algunas veces con patrones mixtos.

Las principales vía de propagación tumoral son:

**a) Extensión local:** Extensión a la parte proximal o superior de la vagina y al tejido parametrial, bien sea por contigüidad, o bien sea por vía de implantación directa. Clínicamente se traduce por un incremento de consistencia tisular que puede alcanzar incluso la pared pélvica. En fases avanzadas, el tumor puede afectar por contigüi-

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN MODIFICADA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)**

**Carcinoma escamoso**

- Escamoso microinvasivo
- Escamoso invasivo
- Carcinoma verrucoso
- Carcinoma condilomatoso (*Warty carcinoma*)
- Carcinoma papilar escamoso
- Carcinoma tipo linfoepitelioma

**Adenocarcinoma**

- Adenocarcinoma mucinoso
  - Tipo endocervical
  - Tipo intestinal
  - Tipo “células en anillo de sello”
- Adenocarcinoma endometriode
  - Endometriode con metaplasia escamosa
- Adenocarcinoma de células claras
- Mínima desviación de adenocarcinoma
  - Tipo endocervical (adenoma maligno)
  - Tipo endometriode
- Adenocarcinoma seroso
- Carcinoma mesonefrico
- Carcinoma velloglandular bien diferenciado

**Otras variantes de tumores epiteliales**

- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma de “células en vidrio esmerilado” (*glassy cell*)
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma adenoide basal
- Tumores tipo carcinoide
- Carcinoma de célula pequeña
- Carcinoma indiferenciado

**Tumores mesenquimales malignos**

**Melanomas**

**Miscelánea** (coriocarcinoma, leucemias y linfomas)

**Tumores metastásicos**

dad el cuerpo uterino y órganos vecinos, como el recto o más frecuentemente la vejiga. Al alcanzar la pared pélvica puede comprimir los uréteres.

**b) Extensión linfática:** Se produce a través de los plexos paracervicales siguiendo 3 vías linfáticas principales:

- Tronco ilíaco externo hasta la fosa obturatriz.
- Tronco ilíaco interno hacia los ganglios hipogástricos.
- Tronco posterior hacia los ganglios presacros

y paraaórticos. La afectación de estos últimos se considera metástasis a distancia.

Se ha demostrado que la incidencia de metástasis ganglionares se halla correlacionada con el tamaño tumoral y el estadio de la enfermedad (Tabla 2).

**c) Diseminación vascular o hemática:** Las metástasis a distancia son infrecuentes y suelen acontecer en estadios avanzados de la enfermedad, cuando el tumor se halla fuera de la pelvis. Se han visto en un 25-50% de las pacientes que mueren por la enfermedad. Los lugares más frecuentemente afectados son: ganglios aórticos-mediastínicos, pulmón, hígado, hueso y SNC.

Los principales factores pronósticos son:

1. Estadio clínico.
2. Presencia de metástasis ganglionares.
3. Tamaño o volumen tumoral: representa un factor pronóstico independiente para muchos autores, incluso más importante que el estadio<sup>(1)</sup>, debido a que a mayor volumen aumenta la frecuencia de metástasis ganglionar, posiblemente debido a la hipoxia.
4. Profundidad de invasión estromal. Distancia en milímetros desde la luz de la cavidad endocervical o porcentaje de invasión parietal.
5. Presencia de células neoplásicas en los espacios vasculares y linfáticos.
6. Tipo histológico.
7. Márgenes afectos en la pieza quirúrgica.

**DIAGNÓSTICO**

**Diagnóstico de sospecha**

El síntoma más frecuente y precoz es la presencia de una hemorragia genital intermenstrual, irregular e intermitente, muchas veces en forma de coitorragia. También puede aparecer una leucorrea sanguinolenta. De forma menos frecuente, y generalmente en estadios más avanzados, pueden aparecer otros síntomas como dolor sacro relacionado con la compresión tumoral, o sintomatología derivada de la afectación de órganos vecinos en forma de disuria, hematuria, tenesmo rectal y fístulas. A la exploración ginecológica se

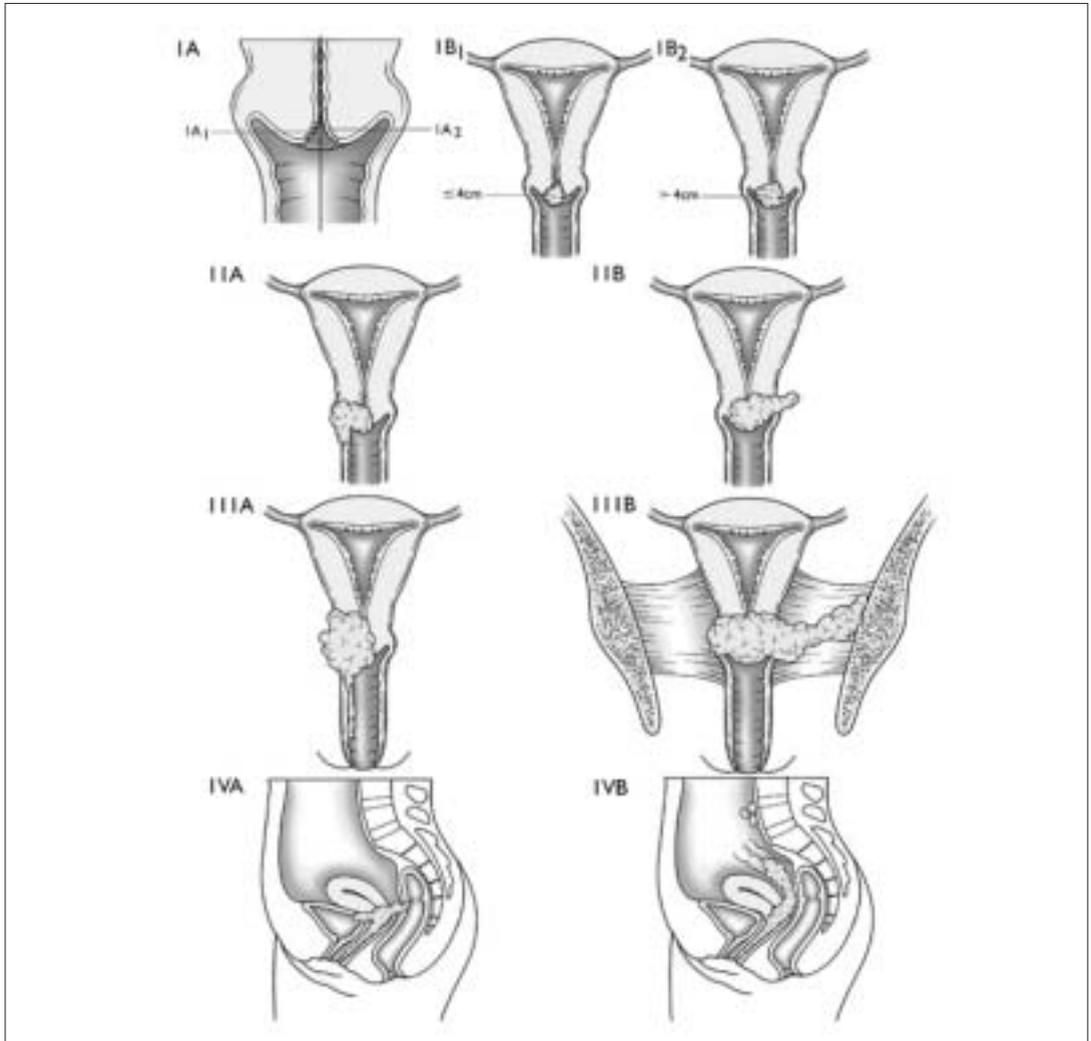


Figura 1. Iconogramas de los diferentes estadios según la estadificación FIGO.

TABLA 2. INCIDENCIA DE METÁSTASIS GANGLIONARES EN RELACIÓN CON EL ESTADIO

Estadio	Ganglios pélvicos + (%)	Ganglios aórticos + (%)
IA1	0,5	
IA2	5-8	
IB	12-27	0-28
IIA	20-50	3-22
IIB	16-36	3-32
III	35-53	16-42
IV	56-66	30-66

ponen de manifiesto lesiones macroscópicas que afectan el cérvix o estructuras vecinas dependiendo de la progresión del tumor descrita anteriormente.

El empleo generalizado de la citología cervico-vaginal como método de cribado ha contribuido eficazmente al descenso de la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix<sup>(2,3)</sup>, si bien no está exenta de una tasa de falsos negativos no despreciable (entre un 5 y un 45%)<sup>(4,5)</sup>, que puede disminuir con la aplicación simultánea de la colposcopia.

### Diagnóstico de confirmación

La confirmación de la sospecha diagnóstica debe confirmarse por biopsia en todos los casos. El material necesario para el estudio histopatológico puede obtenerse de forma dirigida con un colposcopio, por exéresis de la zona de transformación con asa diatérmica<sup>(6)</sup>, por legrado del canal endocervical o por conización.

## DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN. ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA (FIGO). ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA (TNM)

### Descripción de la estadificación

El principal objetivo del oncólogo es determinar el tratamiento más efectivo para tratar la enfermedad y conocer el pronóstico de la población afecta. El primer sistema de estadificación data de 1919, siendo la última modificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 1994<sup>(7)</sup> (Tabla 3), que es válida actualmente y refrendada en el año 2000<sup>(8)</sup>. Los objetivos de esta estadificación son:

- Evaluar la extensión de la enfermedad.
- Comparar actitudes y resultados de forma objetiva.
- Tiene que ser válido, fiable y práctico.

Como aspectos importantes cabe remarcar que, a diferencia del resto de los tumores ginecológicos excepto el de vagina, la estadificación es clínica. Además, no todas las pruebas diagnósticas

disponibles para conocer la extensión de la enfermedad están aceptadas para estadificar y los datos de dichas pruebas, de obtenerlos, no pueden alterar la estadificación clínica. Cuando exista duda sobre si un caso debe incluirse en un estadio o en otro, siempre debe escogerse el estadio inferior. Únicamente si las reglas para estadificar son estrictas será posible comparar resultados.

A modo de resumen, los métodos de estadificación pueden dividirse en aceptados y no aceptados (su resultado no debe utilizarse para cambiar el estadio clínico), si bien posteriormente haremos hincapié en determinados aspectos interesantes y útiles de cara a la práctica diaria.

#### a) Métodos diagnósticos aceptados:

- *Exploración física*: debe realizarse la palpación inguinal y supraclavicular<sup>(9)</sup>.
- *Radiología*: urografía endovenosa, enema opaco, Rx de tórax y Rx ósea.
- *Procedimientos*: examen bajo anestesia, colposcopia, biopsia, conización, legrado endocervical, histeroscopia, cistoscopia, proctoscopia. Estas dos últimas se realizarán cuando exista una sospecha de invasión de la vejiga o del recto, y siempre con confirmación histológica.

#### b) Métodos no aceptados:

- *Resonancia magnética (RM)*: se presenta como un método útil para el estudio del tamaño y volumen tumoral, de los parametrios, de los ganglios retroperitoneales y de los órganos vecinos. Algunos autores<sup>(10)</sup> refieren que prevé de forma más correcta que la estadificación clínica la respuesta completa al tratamiento, el control local y la supervivencia libre de enfermedad.
- *Tomografía axial computerizada (TAC)*: permite la valoración del tamaño de los ganglios retroperitoneales, pélvicos y aórticos<sup>(10)</sup>, así como diganosticar masas intraperitoneales, metástasis de órganos intraabdominales y obstrucciones ureterales. En contraposición, no resulta un método fiable para la valoración de la afectación parametrial. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada con TAC puede ser de utilidad en determinados casos,

**TABLA 3. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (FIGO, MONTREAL 1994)**

Estadio	Descripción
<b>Estadio 0</b>	<b>Carcinoma <i>in situ</i>. No rebasa la membrana basal</b>
<b>Estadio I</b>	<b>Carcinoma estrictamente limitado al cuello uterino</b>
IA	Carcinoma invasivo preclínico, diagnosticado sólo por histología (1)
IA1	Invasión mínima del estroma, inferior a 3 mm, y extensión superficial inferior a 7 mm
IA2	Invasión en profundidad superior a 3 mm e inferior a 5 mm, con extensión superficial inferior a 7 mm
IB	Lesiones clínicas confinadas al cérvix o preclínicas superiores al estadio IA
IB1	Lesiones clínicas inferiores a 4 cm de tamaño
IB2	Lesiones clínicas superiores a 4 cm
<b>Estadio II</b>	<b>Carcinoma extendido fuera del cérvix sin llegar a pared pélvica y/o extendido a la vagina sin llegar al tercio inferior</b>
IIA	Afecta a vagina sin llegar al tercio inferior y no hay afectación parametrial
IIB	Extensión al parametrio sin llegar a la pared pélvica
<b>Estadio III</b>	<b>Carcinoma extendido hasta la pared pélvica y/o al tercio inferior de la vagina y/o causante de hidronefrosis o anulación funcional del riñón</b>
IIIA	Extensión al tercio inferior de vagina
IIIB	Extensión hasta la pared pélvica y/o hidronefrosis y/o anulación renal
<b>Estadio IV</b>	<b>Carcinoma extendido a los órganos pélvicos o metastásicos</b>
IVA	Afectación de la mucosa de la vejiga o del recto (2)
IVB	Presencia de metástasis a distancia

(1) El cáncer de carácter invasivo sólo se identifica microscópicamente. Todas las lesiones macroscópicas, aún con invasión superficial, son cánceres estadio IB. La profundidad de invasión no deberá ser mayor de 5 mm medidos desde la base del epitelio, ya sea de superficie o glandular de donde se haya originado. La presencia de invasión del espacio linfocascular no altera la clasificación.

(2) Un edema buloso no permite que a un caso determinado se le asigne el estadio IV. Se requiere confirmación histológica.

como puede ser en la valoración de adenomegalias retroperitoneales sospechosas antes de iniciar un tratamiento, o en posibles metástasis.

- **Linfangiografía:** posee una baja sensibilidad y especificidad para estudiar la extensión tumoral.
- **Ultrasonografía.**
- **Gammagrafía.**
- **Tomografía de emisión de positrones (PET):** podría detectar lesiones no visualizadas previamente por RM o TAC. Su sensibilidad para detectar adenopatías metastásicas es del 75-85%<sup>(1)</sup>, si bien tampoco puede detectar las micrometástasis.
- **Laparoscopia, cirugía:** con cierta frecuencia el estudio de extensión practicado antes de la

intervención, en los casos tributarios, no coincide a los hallazgos del estudio histológico de la pieza. La estadificación quirúrgica pretratamiento es el método más apropiado para determinar la extensión de la enfermedad e incluye también la biopsia del ganglio escaleno. El examen de la fosa supraclavicular puede objetivar un aumento del tamaño de estos ganglios que deben biopsiarse para adecuar el estudio de extensión. La afectación del ganglio escaleno ocurre en 1/3 de pacientes con ganglios aórticos positivos y su determinación es importante, pues son pacientes que podrán ser tributarios de tratamientos paliativos. También debe ser incluido en este apartado la determinación del ganglio centinela, previamente marcado con tecnecio 99 metaestable o un

**TABLA 4. CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE CÉRVIX (UICC) Y CORRESPONDENCIA CON LA CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR LA FIGO**

FIGO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA1	TIA1	N0	M0
IA2	TIA2	N0	M0
IB1	TIB1	N0	M0
IB2	TIB2	N0	M0
IIA	T2A	N0	M0
IIB	T2B	N0	M0
IIIA	T3A	N0	M0
IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3A	N1	M0
	T3B	Cualquier N	M0
IVA	T4	Cualquier N	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

colorante como el azul de isosulfán, que sería la primera estación de drenaje linfático.

Las indicaciones de las pruebas diagnósticas son, a modo de resumen:

- Exploración bajo anestesia: su realización es preferible pues mejora la estadificación clínica en un 25%, si bien es tema controvertido. El tacto vaginoabdominal y rectovaginal puede determinar el tamaño y volumen tumoral, así como la extensión posible a vagina y parametrios. En fases precoces (estadio IA) puede ser suficiente para conocer la extensión de la enfermedad.
- Conización, legrado endocervical, histeroscopia: para adecuar mejor estadios iniciales.
- Pielografía: permite diagnosticar una hidronefrosis o la anulación funcional de un riñón e incluir la neoplasia como estadio III. La compresión ureteral puede ser de forma directa o por afectación ganglionar regional. Debe rea-

lizarse en estadios IB, IIA y IIB, si bien puede sustituirse por una TAC.

- Rx de tórax, análisis de sangre: en todos los casos.
- Enema de bario: estadios III y IV. Podría sustituirse por otras técnicas de imagen no aceptadas como RM o TAC.
- Cistoscopia: IB2, IIA, IIB, III y IV. Discutido si puede reemplazarse por RM o TAC, o sólo realizar si TAC o RM son sospechosas.
- Rectoscopia. Igual a lo anterior.

Puede concluirse que las múltiples y clásicas exploraciones como pielografías, enemas opacos, cistoscopias o rectosigmoidoscopias, deben reservarse únicamente para cuando exista sospecha clínica fundada de invasión tumoral hacia estos órganos vecinos. En estadios iniciales de la enfermedad no representan una ventaja manifiesta en cuanto a coste-beneficio y además podrían retrasar el inicio de la aplicación terapéutica. La RM repre-

senta actualmente el método de elección no invasivo para estadificar la enfermedad de forma prequirúrgica, siendo utilizada cada vez más de forma protocolaria.

La estadificación clínica concuerda con los hallazgos quirúrgicos en un 60% de los casos. Existen discrepancias en un 25% para pacientes con estadio I y más de un 50% para los estadios III<sup>(12,13)</sup>. El principal causante de la infraestadificación es la evaluación de las metástasis ganglionares, que oscila según las series entre el 25 y el 50% para todos los estadios<sup>(14)</sup>. Anteriormente hemos observado cómo determinadas pruebas no pueden alterar la estadificación, que es clínica, pero sí pueden guiar la planificación del tratamiento a aplicar.

La clasificación TNM (Tabla 4), recomendada por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y el American Joint Cancer Committee (AJCC), que valora la T como la extensión del tumor primario, la N como el estado de los ganglios linfáticos locorreionales y la M como la existencia de metástasis a distancia, es poco empleada para los tumores del tracto genital inferior. No obstante, y como se verá a continuación, goza de una serie de ventajas de las cuales carece una estadificación clínica.

### **Estadificación clínica prequirúrgica. Estadificación FIGO**

Ya han sido comentadas las pruebas aceptadas por la FIGO para estadificar la enfermedad de forma prequirúrgica, independientemente de la valiosa aportación que pudieran ofrecer técnicas de imagen (resonancia magnética, tomografías e incluso ecografías vaginales con Doppler) que aún no han sido validadas para su utilización en protocolos estándar.

Las críticas al sistema de estadificación FIGO son numerosas, debidas en gran parte a una serie de limitaciones que posee. Destacan:

- No incluye un parámetro como es el tamaño o volumen de la lesión (excepto la introducida para diferenciar el estadio IB).
- No incluye la presencia de invasión del espacio linfovascular.

- No incluye la afectación ganglionar pélvica ni paraaórtica que, en definitiva, representará el factor pronóstico de mayor impacto en la supervivencia y período libre de enfermedad.
- No incluye la posible afectación en los márgenes de la pieza quirúrgica.
- No hace referencia al tipo histológico.

En lo que se refiere al carcinoma microinvasor (estadio IA) cabe decir que su nueva definición y diferenciación en estadio IA1 y IA2 se introdujo en 1994, existiendo gran controversia y distintas opiniones en la bibliografía. A modo de ejemplo, Benedet refiere que puede servir de guía para la aplicabilidad terapéutica, siendo predictivo de extensión a las regiones ganglionares tributarias de ser afectadas<sup>(15)</sup>. La idea de introducir “medidas” de profundidad de invasión y de extensión surge de trabajos que han demostrado la importancia del volumen tumoral como factor predictivo de diseminación ganglionar. Se aceptó valorar áreas en cuentas de volumen propiamente dicho por las dificultades técnicas a nivel histopatológico que ello representaba. Por el contrario, Burghardt relata que la estadificación FIGO no se concibió como una guía para el tratamiento y que el concepto anterior de *early stromal invasion* o invasión estromal temprana poseía mejor predicción del pronóstico de la enfermedad (sólo consideraba los casos sin afectación del espacio linfático-vascular)<sup>(16)</sup>. Por otro lado, algunos autores excluyen los casos de carcinomas microinvasores como tal cuando existen células neoplásicas en los espacios linfovascuales<sup>(17)</sup>, lo cual aún es debatido debido a que no ha podido demostrarse que represente un factor pronóstico independiente. No obstante, debe ser especificado porque puede afectar las decisiones terapéuticas futuras.

### **Estadificación histopatológica o quirúrgica. Estadificación TNM**

En aquellos casos que hayan sido tributarios de tratamiento quirúrgico serán los patólogos quienes determinarán el estadio quirúrgico, valorando además una serie de factores que pueden ser importantes para el pronóstico. La nomenclatura TNM es apropiada para estos casos. Ahora bien, los

hallazgos no deberán ser seguidos de un cambio en el estadio clínico.

La estadificación quirúrgica, comparada con la estadificación clínica (FIGO), es más precisa, su estudio de extensión de la enfermedad se acerca mejor a la realidad y permite una individualización del tratamiento incluso ayudando a adecuar el campo de irradiación a las áreas afectadas. No obstante, cabe decir que también existe controversia en cuanto a su aplicación pues existen autores que relatan que sólo un pequeño número de pacientes se beneficiarían de la extensión de los campos de tratamiento y que la mayoría morirán por recaída local<sup>(18)</sup>. No obstante, y actualmente, con el uso de las nuevas terapias multimodales podemos controlar la enfermedad localmente adquiriendo mayor relevancia el interés por controlarla de forma distal<sup>(19)</sup>.

Los argumentos a favor de su utilización serían que permite detectar y tratar la enfermedad metastásica, que parece existir un aumento de supervivencia en aquellas pacientes con enfermedad paraaórtica cuando es irradiada y que el *debulking* ganglionar de grandes adenopatías podría ser beneficioso antes de la radioterapia<sup>(20)</sup>. En algunos trabajos ha demostrado tener un valor predictivo para supervivencia significativo, sobre todo en tumores localmente avanzados<sup>(21)</sup>. Además, serviría para diagnosticar de forma más fiable los tumores localmente avanzados que serían tributarios de un tratamiento primario con radioquimioterapia.

Como argumentos en contra aparece que únicamente una pequeña proporción de pacientes se beneficiaría de la irradiación paraaórtica y que la cirugía previa aumenta la morbimortalidad de esta última, sobre todo cuando es vía transperitoneal<sup>(22)</sup>.

Por todo esto, serían necesarios estudios prospectivos y randomizados serían necesario. El inconveniente está en que hasta que no exista un método no quirúrgico válido para evaluar ganglios no será posible<sup>(20)</sup>. En cuanto a la evaluación de los ganglios preescalénicos cabe decir que formaría parte de la estadificación quirúrgica y que su resultado positivo convierte a la enfermedad en

sistémica y no tributaria de tratamiento quirúrgico ni radioterápico.

## ELEMENTOS DE CONTROVERSIA Y COMENTARIOS

### Marcadores tumorales

Un marcador tumoral es aquella sustancia de tipo bioquímico producida por las células tumorales o por el propio huésped, y que permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor de características malignas. Los marcadores utilizados en neoplasias epiteliales no son específicos de cáncer, por lo cual deberemos descartar enfermedades benignas y realizar determinaciones secuenciales que diferencien entre un origen tumoral o no tumoral. Por todo esto, la mayoría de los marcadores no pueden utilizarse para el diagnóstico, pero sí pueden jugar un papel importante en el seguimiento y enfermedad. Cabe destacar:

***Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag)***. Pertenece a la familia de inhibidores de las proteasas. Es un marcador que permite el estudio y seguimiento del cáncer cervical de tipo escamoso, si bien es necesario descartar una insuficiencia renal. Ha presentado una sensibilidad que oscila entre un 20 y un 95%, dependiendo del estadio de la enfermedad. También se correlaciona con el volumen tumoral, la profundidad de invasión estromal y las metástasis ganglionares. Podría establecer un pronóstico de la enfermedad pues valores séricos superiores a 2 ng/ml presentan un mayor riesgo de recidiva<sup>(23,24)</sup>. Asimismo, en un 75% de las recurrencias también se halla incrementado, incluso con anterioridad a la manifestación clínica. Por otro lado, ante un valor inicial alto del SCC-Ag, el seguimiento también puede ser un marcador para valoración de la eficacia terapéutica.

***Antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno carbohidratado (CA 125)***. Son de menor utilidad que el SCC en los tumores escamosos, pero mayor en los adenocarcinomas. El Ca 125 se halla relacionado con el estadio tumoral y el

CEA con la existencia de tumor extrauterino. El Ca 125 podría tener un papel en el pronóstico de la enfermedad, de manera que niveles séricos aumentados tendrían un mayor riesgo de recurrencia, incluso en estadios iniciales<sup>(25)</sup>. También pueden ser útiles para evaluar la respuesta terapéutica. El CEA se eleva por lo general en adenocarcinomas endocervicales, pero tiene menor valor que, el CA 125.

Como conclusión puede decirse que si bien es demostrable la asociación de algunos marcadores con el pronóstico de la enfermedad, serán necesarios nuevos ensayos clínicos para incluirlos en protocolos rutinarios de actuación clínica. La mayoría tienen una sensibilidad y especificidad insuficientes para emplearse en la detección precoz de un tumor, si bien pueden utilizarse en el diagnóstico de recidivas y en la monitorización de la respuesta terapéutica.

### **Técnicas no invasivas de imagen**

La RM, en comparación con la tomografía axial (TAC), muestra una mayor sensibilidad en la valoración de la invasión parametrial (94% frente a un 76%,  $p < 0,005$ ), y del estadio tumoral candidato a cirugía (FIGO I/IIA) siendo 94% frente a un 76%,  $p < 0,005$ . Ambas técnicas identifican de forma similar la invasión ganglionar por parte del tumor. La invasión del estroma cervical sólo puede objetivarse por RM, obteniendo una sensibilidad del 90% y una especificidad aún mejor. En la valoración de recurrencia, la RM alcanza una sensibilidad del 86% y una especificidad del 94%<sup>(26)</sup>.

La ultrasonografía se ha utilizado en la valoración ganglionar con una buena especificidad del 98% pero con una pésima sensibilidad. Podría ser útil para determinar el volumen tumoral y el grado de angiogénesis, pero no sirve para la correcta estadificación.

### **Exploración laparoscópica preterapéutica**

El avance de las técnicas de endoscopia en Ginecología Oncológica ha sido lento e inconsistente debido a diversas causas. En primer lugar, aún son minoría los ginecólogos oncólogos que han aceptado estas técnicas, pero también han

influido otros factores: falta de oportunidades de un correcto aprendizaje, complejidad en la elaboración de un equipo cualificado que dominase todas las vías de abordaje, frustración inicial inherente a todo proceso de preparación y un posible aumento de las complicaciones en la etapa inicial.

No obstante, una vez superadas estas etapas, se están empleando las innovaciones laparoscópicas para el tratamiento del cáncer de cérvix en estadios iniciales y para evaluación de la extensión de la enfermedad en estadios avanzados o recurrencias. De hecho, está permitiendo efectuar con éxito una valoración del estado ganglionar pélvico y paraaórtico, con una morbilidad menor al procedimiento laparotómico, y que puede condicionar estrategias terapéuticas primarias diferentes según el resultado del examen histopatológico<sup>(20)</sup>. De esta forma, puede identificar aquellos casos con afectación ganglionar o metástasis intraperitoneales que contraindicarían un tratamiento quirúrgico radical, o bien puede adecuar las pautas de radioterapia extendiendo los campos de aplicación hasta el nivel hallado de positividad adenopática (a nivel de D12 o D10). Las metástasis aórticas pueden ser positivas hasta en un 30% de los tumores en estadio avanzado<sup>(27)</sup>.

Además, puede facilitar diferentes estrategias quirúrgicas combinadas con la vía vaginal en el contexto de un tratamiento radical (intervención de Schauta), e incluso posibilita la histerectomía radical completamente por este abordaje. La mayoría de estudios comparativos hasta el momento son retrospectivos, por lo cual serían necesarios estudios prospectivos con numerosas pacientes que corroborasen su eficacia.

Por lo que respecta al cáncer cervical recurrente, cerca del 50% de los intentos de exenteración pélvica acaban en contraindicación por los hallazgos intraoperatorios<sup>(28)</sup>. Las dos causas principales de contraindicación son la presencia de metástasis ganglionares y metástasis intraabdominales en el estudio histológico peroperatorio, ambas detectables por laparoscopia, que incluso puede determinar si el tumor se halla fijo a pared pélvica.

Por último, y en casos seleccionados con factores pronóstico favorables, se podría adoptar acti-

tudes terapéuticas más conservadoras, al disponer de toda la información histopatológica.

## CONCLUSIONES

1. El sistema actual es clínico y refleja una infraestadificación con respecto al sistema de estadificación quirúrgico. Si se utiliza como guía terapéutica da lugar en ocasiones a subtratamientos. Por otro lado, no evalúa correctamente el pronóstico de la enfermedad al no contemplar el principal factor que son las metástasis ganglionares. Por otro lado, el tamaño del tumor no es considerado de forma adecuada y la actual definición de los estadios IA1 y IA2 es controvertida. Diferentes estudios han demostrado la relación entre el volumen tumoral, la invasión ganglionar, las recurrencias y la supervivencia. Otro aspecto no recogido en dicha clasificación es la extensión tumoral al cuerpo uterino. Esta clasificación, no obstante, es la más utilizada en la actualidad.

2. El TNM contempla tanto la estadificación clínica como la quirúrgica, sin obligar a uno de los dos: cTNM y pTNM. Además incluye la valoración de las adenopatías (N), si bien no puede usarse como guía terapéutica (no contempla tamaño tumoral, permeación linfática, etc.).

3. La estadificación quirúrgica pretratamiento es el método más adecuado para determinar la extensión de la enfermedad. Posee la mayor sensibilidad y especificidad para identificar las metástasis en los ganglios pélvicos y aórticos.

4. Basándonos en la evidencia actual, las técnicas laparoscópicas pueden ser útiles para el tratamiento de los tumores en estadio inicial y para evaluar la extensión de la enfermedad en cánceres con estadificación clínica como el cérvix. Otra opción de aplicabilidad también puede ser la evaluación de la extensión en casos de recurrencia.

La linfadenectomía aórtica por laparoscopia, sobre todo por vía extraperitoneal, podría disminuir la morbilidad en los casos en que se tenga que irradiar esta región, al disminuir las adherencias. De igual forma, permitiría realizar una transposición de los ovarios y conservar su potencial función en pacientes jóvenes.

Las pacientes candidatas a exenteración pélvica deberían ser evaluadas previamente por laparoscopia con el objetivo de eliminar las causas que la contraindiquen. Además, el tiempo ulterior de esta intervención se vería acortado pues no sería necesario efectuar la linfadenectomía ni la exploración abdominal (practicadas anteriormente).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lambin P, Kramar A, Haie-Meder C, Castaigne D, Scalliet P, Bouzy J, M EP, Gerbaulet A. Tumor Size in Cancer of the Cervix. *Acta Oncologica* 1998; **37**: 729-734.
2. Clarke EA, Anderson TW. Does screening by Pap smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet* 1979;**2**:1-4.
3. Sasieni PD, Uzsick J, Lynch-Farminy E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear historie of women with and without cervical cancer. *Br J Cancer* 1996;**73**:1001-1005.
4. Copleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol* 1974;**119**:953-958.
5. Barton SE, Jenkins D, Hollingworth A, Cusik J, Singer A. An explanation for the problem of false-negative cervical smears. *Br J Obstet Gynecol* 1989; **96**:482-485.
6. Prendiville W, Cullimore J, Normal S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ): A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;**96**:1054-1060.
7. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995;**58**(2):157-158.
8. Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HYS, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical

- cal practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;**70**:209-262.
9. Orr JW, Orr PJ. Cervical cancer staging. In: Rubin SC and Hoskins WJ (eds). *Cervical cancer and preinvasive neoplasia*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996, pp 171-182.
  10. Hricak H, Yu KK, Powel CB, Subak LL, Stem J, Arenson RL. Comparison of diagnostic studies in the pretreatment evaluation of stage IB carcinoma of the cervix. *Acad Radiol* 1996;**3**:44-46.
  11. Rose PG, Adler LP, Rodríguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicalpathologic study. *J Clin Oncol* 1999;**17**:41-45.
  12. Ballon SC, Berman ML, Lagasse LD, Petrilli ES, Castaldo TW. Survival after extraperitoneal pelvic and paraaortic lymphadenectomy and radiation therapy in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1981;**57**(1): 90-95.
  13. Averette HE, Dudan RC, Ford JH. Exploratory celiotomy for surgical staging of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1972;**113**(8):1090-1096.
  14. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;**85**:1547-1554.
  15. Benedet JL, Anderson GH. Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol* 1996;**87**:1052-1059.
  16. Burghardt E. The new FIGO definition of cervical cancer stage IA: a critique. *Gynecol Oncol* 1997;**65**:1-5.
  17. Einhorn N, Richart RM. Invasive carcinoma of the cervix: evaluation. En: Kavanagh JJ, Singletary SE, Einhorn N, De Petrillo AD, dirs. *Cancer in women*. Massachusetts: *Blackwell Science Inc* 1998; 259-265.
  18. Kademian MT, Bosch A. Is staging laparotomy in cervical cancer justifiable? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;**2**:1235.
  19. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Surgical treatment of patients with stages IB and IIA carcinoma of the cervix and palpably positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1995;**57**:145-149.
  20. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twigg LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma. The case for node debulking. *Cancer* 1998;**82**:2241-2248.
  21. Holcomb K, Abufalia O, Matthews RP, Gabbur N, Lee YC, Buhl A. The impact of pretreatment staging laparotomy on survival in locally advanced cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;**20**:90-93.
  22. Fine BA, Hempling RE Piver MS, Baker TR, McAuley M, Driscoll D. Severe radiation morbidity in carcinoma of the cervix: impact of pretherapy surgical staging and previous surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**31**(4):717-723.
  23. Kato H, Morioka H, Aramaki S, Tamai K, Torigoe T. Prognostic significance of the tumor antigen TA-4 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983;**145**:350-354.
  24. Gaarenstroom KN, Bonfrer JMG, Kenter GC, Korse CM, Hart AAM, Trimlos JB. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer* 1995;**76**: 807-813.
  25. Duk MJ, De Bruijn HWA, Gronier KH, Fleuren GJ,

- Aalders JG. Prognostic significance of pretreatment serum Ca125, squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer* 1990;**65**:1830-1837.
26. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995;**86**(1):43-50.
27. Wharton JT, Jones III HV, Day TG, Rutledge FN. Preirradiation celiotomy and extended field irradiation for invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977;**49**:333-338.
28. Miller B, Morris M, Rutledge F, Mitchell MF. Aborted exenterative procedures in recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993;**50**:94-99.

# Técnicas de imagen en la estadificación del carcinoma cervical

A. Sánchez Márquez

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma cervical es una de las neoplasias ginecológicas más frecuentes. Su pronóstico depende de factores como el tipo histológico, extensión, tamaño tumoral y presencia de adenopatías.

Realizar un correcto estudio de extensión del carcinoma cervical es crucial para establecer el pronóstico y plantear el tipo de tratamiento, ya sea cirugía o radioterapia. El estudio de extensión actualmente está planteado de dos formas: la estadificación clínica según la FIGO y la estadificación clínica extendida con utilización de técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). La estadificación clínica de la FIGO incluye el examen físico y colposcopia, biopsia de lesiones, radiografía de tórax, urografía endovenosa, enema opaco, cistoscopia y rectosigmoidoscopia. Este protocolo de estadificación es bastante inexacto, ya que estudios que lo comparan con la estadificación quirúrgica hallan errores del 17-32% en el estadio Ib y de más del 67% en los estadios II-IV.

Los principales problemas en la valoración clínica del carcinoma de cérvix son el estado de los parametrios, la afectación de la pared pélvica y la imposibilidad de valorar la existencia de adenopatías. También es difícil valorar el tamaño tumoral, principalmente en los tumores de localización endocervical o en los que se extienden a cuerpo uterino.

La estadificación clínica extendida utiliza técnicas de imagen como la TC y la RM. A pesar de que la literatura reconoce ampliamente la superioridad de estas técnicas sobre la estadificación clínica, las directrices de la FIGO no las incorporan al protocolo de estadificación del carcinoma cervical invasivo, principalmente debido a su alto coste.

## OBJETIVOS

Mostrar la anatomía normal de la pelvis femenina por las técnicas de imagen TC y RM.

Analizar el papel que estas técnicas de imagen desempeñan en la valoración y estudio de extensión de las neoplasias de cérvix.

## TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

### Anatomía normal

El útero se identifica como una masa de partes blandas redondeada o triangular, homogénea, aunque puede presentar un área central hipodensa. Su tamaño suele ser menor de 3 cm y sus contornos son lisos y bien definidos por la grasa adyacente.

### TC del carcinoma cervical

La resolución de contraste de tejidos blandos

de la TC es limitada. El estroma cervical normal y el tejido tumoral no pueden ser diferenciados debido a que tienen valores de atenuación similares. Únicamente puede reconocer el tumor primario si tiene un tamaño suficiente que altere la morfología o contorno del cérvix. La TC está también limitada para la identificación de la invasión parametrial, ya que sólo tiene una precisión diagnóstica del 30-58%. En consecuencia, no es una técnica con un papel importante en la decisión de la opción terapéutica a elegir.

La TC es útil en la valoración de la enfermedad avanzada (estadio superior a Ib) y en la detección de metástasis ganglionares.

## RESONANCIA MAGNÉTICA

### Anatomía normal

El estudio por RM incluye secuencias potenciadas en T1 y T2. En la secuencia potenciada en T1 el cérvix presenta una señal intermedia y homogénea. En la secuencia potenciada en T2 se diferencia una zona central hiperintensa que corresponde a las glándulas endocervicales y moco, y una zona periférica hipointensa que corresponde al estroma constituido principalmente por colágeno.

En la secuencia potenciada en T2 la vagina muestra unas paredes hipointensas y una zona central hiperintensa que corresponde a la mucosa.

Las imágenes se realizan habitualmente en el plano axial y sagital, lo que permite reconocer las relaciones del cérvix con el resto de estructuras adyacentes. El plano sagital es útil para valorar sus relaciones con la vagina o cuerpo uterino, y el plano axial permite medir la invasión estromal y determinar si hay infiltración parametrial.

### RM del carcinoma cervical

El tumor se identifica en la secuencia potenciada en T2 como una lesión hiperintensa que interrumpe el anillo estromal, o bien ocupa el canal cervical.

La RM permite identificar el tumor y medir el tamaño con una exactitud del 93%. Las prin-

cipales limitaciones son la presencia de edema periférico, los artefactos de movimiento por el peristaltismo intestinal y la dificultad en algunas ocasiones de visualizar el cérvix en su verdadero plano axial.

### Estadificación del carcinoma cervical

Los criterios para la estadificación por RM han sido establecidos de acuerdo con la clasificación de la FIGO.

Los estadios 0 y Ia no son visibles por RM.

#### *Estadio IB*

El carcinoma está confinado al cérvix. Recientemente la FIGO ha incorporado la valoración del tamaño tumoral, y se divide en Ib1 o Ib2 si es menor o mayor de 4 cm respectivamente. En la secuencia potenciada en T2 se observa una lesión hiperintensa que interrumpe parcialmente el anillo estromal o se sitúa a nivel del canal cervical. Numerosos estudios han demostrado que la persistencia de un anillo estromal periférico hipointenso, es un dato muy fiable de ausencia de infiltración parametrial.

#### *Estadio II*

El tumor se extiende sobrepasando los límites del cérvix pero sin llegar a pared pélvica. Este estadio se divide en IIa si invade los 2/3 superiores de la vagina o en IIb si invade los parametrios. La distinción entre ambos es importante porque en muchas instituciones los estadios superiores a IIa se tratan con radioterapia.

En el estadio IIa se observa una sustitución de la señal hipointensa de la pared de la vagina por una hiperintensidad correspondiente al tumor. Este hallazgo es muy evidente cuando la afectación es voluminosa o incluye al tercio inferior de la vagina, no obstante, es difícil de diagnosticar si sólo existe una mínima infiltración.

El diagnóstico de la invasión parametrial requiere una invasión estromal completa. Además tiene que existir uno o más de los siguientes hallazgos: interfase irregular entre el tumor y el parametrio, abombamiento tumoral asimétrico o infiltración de vasos. Comparado con el estadio quirúrgico, la

RM tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 67%. El principal problema de la RM es la valoración de tumores de gran tamaño o "bulky" con invasión completa del estroma, de contornos regulares y sin infiltración parametrial grosera. En estos casos no es posible valorar la infiltración parametrial microscópica.

El valor de la RM radica en su alto valor predictivo negativo (95%) para determinar la ausencia de infiltración parametrial y seleccionar las pacientes candidatas a cirugía.

### **Estadio III**

El tumor se extiende al 1/3 inferior de la vagina (IIIa) o a pared pélvica (IIIb). También se incluyen pacientes con hidronefrosis o riñón no funcional. La afectación del 1/3 inferior de vagina se visualiza como una disrupción de la señal hipointensa de la pared con presencia de una lesión hiperintensa correspondiente al tumor.

Los criterios de extensión a pared pélvica son la presencia del tumor a menos de 3 mm de la pared, atrapamiento de vasos o aumento de señal de las masas musculares de la pelvis.

### **Estadio IVa**

Se define por la extensión tumoral a vejiga o recto.

En la infiltración de estos órganos la RM muestra una sustitución de la hipointensidad de la pared vesical o rectal por la señal hiperintensa del tumor, y ocasionalmente un crecimiento endocavitario.

### **Adenopatías**

La identificación de las adenopatías metastásicas tiene implicaciones para el pronóstico y tratamiento del carcinoma de cérvix. Estudios recientes demuestran que la RM y la TC tienen la misma capacidad para valorar las adenopatías metastásicas, aunque hay autores que atribuyen una relativa mayor exactitud a la RM. Ambas técnicas se basan en criterios morfológicos de tamaño (diámetro menor superior a 1 cm) y detección de necrosis intranodal. No obstante, ninguna de las dos técnicas puede detectar la infiltración tumoral en ganglios no aumentados de tamaño.

### **CONCLUSIÓN**

La RM es la técnica que demuestra mejores resultados en el estudio de extensión del carcinoma de cérvix, siendo superior a la exploración clínica y la TC. En la mayoría de pacientes la RM, por sí misma, da suficiente información para tomar decisiones acerca del planteamiento terapéutico. Deben realizarse únicamente estudios endoscópicos cuando los hallazgos por RM respecto a la infiltración de la vejiga o recto sean equívocos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Benda JA. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Seminars in Oncology* 1994;**21**(1):3-11.
2. Smith RC, McCarthy S. Magnetic resonance staging of neoplasms of the uterus. *Radiologic Clinics of North America* 1994;**32**(1):109-131.
3. Lagasse LD, Creasman WT, Singleton HM, Ford JH, Blessing JA. Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the *Gynecologic Oncology Group* 1980;**9**:90-98.
4. Innocenti P, Pulli F, Savino L et al. Staging of cervical cancer: reability of transrectal US. *Radiology* 1992;**185**:201-205.
5. Hricak H, Yu KK. Radiology in invasive cervical cancer. *AJR* 1996;**167**:1101-1108.
6. Togashi K, Nishimura K, Sagoh T et al. Carcinoma of the cervix: staging with MR Imaging. *Radiology* 1989;**171**:245-251.
7. Kim SH, Choi BI, Lee HP et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990;**175**:45-51.
8. Mezrich R. Magnetic resonance imaging applications in uterine cervical cancer. *MRI Clinics of North America* 1994;Vol **2**:2:211-241.

9. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, et al. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR Imaging and surgical findings. *Radiology* 1988; **166**:623-631.
10. Sironi S, Belloni C, Taccagni GL, DelMashio A. Carcinoma of the cervix: value of MR Imaging in detecting parametrial involvement. *AJR* 1991; **156**:753-756.
11. Kim SH, Choi BI, Lee HP et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology* 1990;**175**:45-51.

# Adenocarcinoma del cuello uterino

J.A. Lejárcegui Fort

Desde hace 24 años la incidencia del cáncer cervical ha disminuido, así como la del carcinoma escamoso que continúa disminuyendo; sin embargo, la proporción de adenocarcinomas en relación con los escamosos y con todos los cánceres cervicales, se ha duplicado, y la proporción de adenocarcinomas en la población de riesgo se ha incrementado (Smith y cols. 2000).

El estudio de Stockton y cols. (1997) demuestra que se incrementa la incidencia de adenocarcinoma cervical, particularmente en el grupo de las mujeres más jóvenes. Estos resultados sugieren que la práctica corriente del *screening* en EE.UU., por ejemplo, es insuficiente para detectar la proporción significativa de lesiones precursoras del adenocarcinoma.

Trabajos entre 1950 y 1960 indicaban que aproximadamente el 95% de todos los cánceres invasores del cuello uterino eran de histología escamosos; el segundo tipo histológico más común era el adenocarcinoma que se presentaba solamente en el 5% de los cánceres cervicales (Mikuta y cols. 1969).

Desde principios de 1970, sin embargo, el carcinoma escamoso presenta una frecuencia solamente del 75-80% de los casos de cánceres invasivos, mientras que el adenocarcinoma aparece en el 20-25% (Anton Culver y cols. 1992).

Shingleton y cols. (1981) hacen referencia a que la proporción de adenocarcinomas en relación al total de cánceres cervicales se ha incrementa-

do del 7% (1974-1978) al 19% (1979-1980). En un estudio similar, Hopkins y Morley (1991) encuentran que la proporción de adenocarcinomas en relación al carcinoma escamoso se ha incrementado el 79%, desde 19 al 27% entre 1970 y 1985.

Para el adenocarcinoma y el adenoescamoso, el riesgo se incrementa con la duración del uso de los contraceptivos orales, que era más alto, en el que los utilizaron recientemente y las que los toman actualmente, y disminuye con el tiempo transcurrido desde su uso. Esta tendencia del riesgo fue muy fuerte para los cánceres que ocurrieron en mujeres en edad inferior a 35 años (Thomas 1996).

Lacey y cols. (2000) establecen que la administración exógena de estrógenos está asociada con los adenocarcinomas cuando el análisis estuvo circunscrito a los controles HPV-positivos.

Antes de iniciar el estudio del adenocarcinoma, estableceremos unas consideraciones acerca del adenocarcinoma *in situ*.

El adenocarcinoma *in situ* puede afectar a glándulas de distintos cuadrantes del cuello uterino, lo que hace que la determinación de la extensión de la enfermedad sea dificultosa, incluso con márgenes negativos en el cono. La incidencia negativa del legrado endocervical puede ser tan alta como del 67% con adenocarcinoma *in situ*, lo que demuestra, otra vez, la dificultad del diagnóstico y el seguimiento si se escoge una terapia conser-

vadora. La enfermedad residual en la pieza de la histerectomía después de la conización con márgenes negativos tiene un rango del 0-40% referido en la literatura. La presencia de enfermedad residual en presencia de márgenes positivos es alta, con un rango que va del 50 al 70%. La enfermedad persistente o recurrente después del cono biopsia ha conducido a la recomendación de la histerectomía como terapia definitiva. El tratamiento conservador del adenocarcinoma *in situ*, que ha sido propuesto, es la conización con bisturí frío con márgenes negativos en pacientes que desean una futura gestación (Azodi y cols. 1999).

En contraste, la excisión de la zona de transformación no se considera adecuada para llevar a cabo el tratamiento conservador. La conización con bisturí frío está asociada con una baja proporción de recidivas del adenocarcinoma *in situ* comparado con el LLETZ. Se recomienda que la pieza de conización sea por lo menos de una longitud endocervical de 25-30 mm, que puede ser adecuada para el adenocarcinoma *in situ*. Bertrand y cols. (1987) hacen referencia a que el cono biopsia con 25 mm en profundidad y con márgenes endocervicales negativos incrementa la posibilidad de no enfermedad residual en la pieza de histerectomía, cuando ésta se lleva a cabo.

El tipo histológico predominante de adenocarcinomas es el mucinoso con algo más de los dos tercios de los casos, seguido del endometrio en un tercio (Kurman y cols. 1992) y el de células claras en menos del 10%; los demás tipos de adenocarcinomas no representan en conjunto más del 5% de los tumores malignos.

El adenocarcinoma mucinoso es el más frecuente. Se han descrito diferentes tipos histológicos dentro de los adenocarcinomas capaces de producir mucina: endocervical, compuesto por glándulas tapizadas de epitelio columnar alto, típico del cérvix; intestinal, cuando está formado por epitelio mucinoso de características digestivas, incluyendo células caliciformes y de Paneth, y en células en anillo de sello. Atendiendo al patrón arquitectural, son de grado 1 los bien diferenciados, del grado 2 el intermedio y el grado 3 es el pobremente diferenciado.

Los parámetros relacionados con el pronóstico son el tamaño tumoral, la profundidad de invasión, invasión de los espacios vasculares, estadio y el estado de los ganglios linfáticos regionales. De todos los parámetros morfológicos, la profundidad de invasión estromal es la de mejor valor pronóstico predictivo, pues se correlaciona con la capacidad de metastatizar a los ganglios linfáticos regionales o de provocar recurrencias tempranas (Kaku y cols. 1997).

La afectación de los espacios linfovascuales es un estadio previo a la invasión de los ganglios linfáticos, con la que parece mantener una buena correlación. Obermair y cols. (1998), utilizando el factor WIII, encuentran una probabilidad de estimación del 92 frente al 62% cuando se utiliza sólo hematoxilina-eosina. Para estos autores, las pacientes con afectación de los espacios linfovascuales, en ausencia de afectación ganglionar, se beneficiarían de una terapia adyuvante a la cirugía de carácter más incisivo.

En el caso del adenocarcinoma de endometrio se requiere descartar un origen primario endometrial que por extensión haya alcanzado el canal endocervical.

El adenocarcinoma de células claras afecta preferentemente a mujeres posmenopáusicas, y su pronóstico es malo, peor incluso que para otros tipos de adenocarcinoma. Para Babic y cols. (1991), las formas más agresivas son las de patrón sólido o papilar, mientras que las tubuloquisticas presentan un curso más indolente.

El adenoma maligno es un adenocarcinoma bien diferenciado, que se conoce también como mínima desviación de adenocarcinoma siendo una neoplasia que se diagnostica en estadio avanzado, con un pronóstico malo (Michael y cols. 1984).

El adenocarcinoma seroso debe diferenciarse de una afectación secundaria de un tumor de ovario o del útero, con tendencia a invadir en profundidad la pared cervical, ocasionando con frecuencia metástasis de los ganglios regionales (Gilks y cols. 1992).

El carcinoma mesonéfrico se origina en la pared lateral donde se encuentran los remanentes del conducto mesonéfrico. Cuando va asociado a un

componente fusocelular de tipo sarcomatoso, debe establecerse el diagnóstico diferencial con los carcinosarcomas, ya que éstos tienen un peor pronóstico (Clement y cols. 1995).

El adenocarcinoma velloglandular suele estar asociado a mujeres jóvenes, en edad reproductiva. Algunos autores han relacionado a este tumor con el uso de anticonceptivos orales (Hurteau y cols. 1995) o con el embarazo. Se presenta como una tumoración exofítica, con poca tendencia a la infiltración en profundidad, no afectando a los ganglios, por lo que requiere un tratamiento poco agresivo, como la cirugía conservadora, pero últimamente se han descrito los primeros casos con metástasis en los ganglios regionales (Gil y cols. 1998), de forma que la presunta efectividad de los tratamientos conservadores podría ser poco efectiva.

Existen otras variantes, como el adenoescamoso, que a diferencia del carcinoma escamoso, presenta mayor tendencia a metastatizar a los ganglios linfáticos regionales (Hale y cols. 1991); el carcinoma de células vidriosas, una variante del adenoescamoso es de crecimiento rápido, agresivo, con mal pronóstico y con pobre respuesta a la radioterapia, que cuando manifiesta una sobreexpresión de la oncoproteína c-erbB-2, se asocia a una evolución más agresiva (Costa y cols. 1995); el carcinoma adenoide quístico suele aparecer en las mujeres posmenopáusicas, con mal pronóstico, con afectación ganglionar y metástasis a distancia, que debe diferenciarse del carcinoma adenoide basal, mucho menos agresivo (Ferry y cols. 1988).

Hay una controversia considerable referente al pronóstico del adenocarcinoma del cuello uterino en relación al carcinoma escamoso. En el momento del diagnóstico, el adenocarcinoma es a menudo más grande y bulky, y las recidivas locales son más frecuentes en tales lesiones. Los adenocarcinomas crecen de las glándulas endocervicales, lo cual hace que anatómicamente sean menos visibles, y ello conlleva a que el pronóstico sea peor porque las pacientes son diagnosticadas con enfermedad más avanzada. También se cree que estas lesiones son más radiorresistentes, por lo cual recidivan más fácilmente, como luego exponemos.

Hopkins y Morley (1991) en el estadio I del adenocarcinoma encuentran una peor supervivencia a los 5 años, que es estadísticamente significativa comparado con el carcinoma escamoso (60% frente al 90%), igual a lo que ocurre con las pacientes que se encuentran en estadio II y III (30% frente a 65%).

En el M.D. Anderson, la SLE a los 5 años, en pacientes tratadas por adenocarcinoma, era del 73% en el estadio I; 32% en el estadio II, y 31% en el estadio III y IV (Eifel y cols. 1990).

Eifel y cols. encuentran que la proporción de supervivencia fue significativamente peor en pacientes tratadas con histerectomía radical para el adenocarcinoma comparado con aquellas que recibieron solamente radioterapia o en combinación con la histerectomía radical.

Por otro lado, Chen y cols. (1998) establecen que la cirugía radical puede ser considerada como una modalidad de tratamiento primario mejor que la radioterapia para los estadios precoces del adenocarcinoma del cuello uterino.

Irie y cols. (2000) estudiaron las pacientes en estadio Ib-IIb tratadas con histerectomía radical. La supervivencia estimada a los 5 años para las pacientes con adenocarcinoma fue significativamente peor que para las pacientes con carcinoma escamoso (77,9% frente al 91,7%). La proporción de supervivencia en el estadio Ib es parecida en ambos grupos (95,8% frente al 94,4%, respectivamente). La incidencia de la afectación de los ganglios linfáticos era significativamente más alta en las pacientes con adenocarcinoma respecto a las afectas de carcinoma escamoso (31,6% frente al 14,8%). Entre las pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria, la proporción de supervivencia para el adenocarcinoma (71,1%) era peor que la del carcinoma escamoso (90,0%). Cuando las pacientes fueron sometidas a histerectomía radical, la supervivencia para el estadio II afectas de adenocarcinoma, era significativamente peor, que para las afectas de carcinoma escamoso.

En conclusión, la alta incidencia de afectación ganglionar y la baja respuesta a la radioterapia postoperatoria son considerados los factores de

peor pronóstico en el adenocarcinoma del cuello uterino.

Martel y cols. (2000) exponen que las recidivas pélvicas aparecen con más frecuencia en el grupo del adenocarcinoma, 28,6% *versus* 13,3% en el carcinoma escamoso ( $p < 0,05$ ); mientras que las recidivas distantes son parecidas, 12,2% para el adenocarcinoma *versus* 11,2% para el grupo epidermoide. La supervivencia global a los 5 años es peor para el adenocarcinoma, 52% *versus* 63,7% ( $p < 0,05$ ), pero las diferencias no son significativas en lo que hace referencia a la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Solamente en el estadio Ib, hay también más recidivas pélvicas, 35,4% *versus* 13,1% ( $p < 0,05$ ); más recidivas distantes, 9,6% *versus* 2,6% ( $p < 0,05$ ) y una más baja supervivencia global para el adenocarcinoma, 56,7% *versus* 88,5% ( $p < 0,01$ ).

En el estudio llevado a cabo por Nakanishi y cols. (2000) determinaron la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en el adenocarcinoma, en estadio Ib, con presencia de metástasis en ganglios linfáticos, y fueron de 63,2 y 47,4%, respectivamente, más pobre que la del carcinoma escamoso, 83,6 y 80,6% ( $p < 0,001$  y  $p < 0,002$ , respectivamente). En ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos, esta diferencia no fue significativa, 93,9 y 92,7% en el adenocarcinoma y 97,9 y 96,1% en el escamoso ( $p = 0,067$  y  $p = 0,250$ ).

Zhang y cols. (1998) comparan la radiosensibilidad del carcinoma escamoso y la del adenocarcinoma. La reducción del tumor y el daño inducido por la irradiación fueron comparados entre el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma después de dos *afterloading* de radioterapia. El índice del antígeno nuclear de proliferación celular (PI) detectado inmunohistológicamente fue comparado antes y después de la radioterapia entre los dos tumores. Las pacientes con carcinoma escamoso con reducción del tumor del 50% o más acontecía en el 70%, y en las pacientes con adenocarcinoma en un 27%, lo cual es estadísticamente significativo ( $p < 0,01$ ). El daño inducido por la radiación en el estadio IIB-III se presentaba en el 60% en los carcinomas escamosos y en

el 20% en el adenocarcinoma, lo cual es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). El PI decrece desde el 53,5%  $\pm$  4,34% a 39,30%  $\pm$  4,02% después de la radioterapia en el carcinoma escamoso, mientras que el PI decrece desde 35,47%  $\pm$  3,83% hasta 31,8%  $\pm$  3,06% en el adenocarcinoma. En conclusión, la radiosensibilidad del carcinoma escamoso cervical es más alta que en el adenocarcinoma. La disminución del PI después de la radioterapia puede ser una base biológica de radiosensibilidad para el carcinoma escamoso cervical.

Matsushita y cols. (2001) destacan que la RM es menos eficaz para detectar la invasión de la estroma, cuando se compara con las piezas procedentes de la cirugía. Sólo el 52% de las pacientes fueron diagnosticadas correctamente, estando de acuerdo con los hallazgos histológicos.

Tabata y cols. (2000) estudiaron el valor clínico de los marcadores tumorales en la detección precoz de la recidiva del adenocarcinoma del cuello uterino y del adenoescamoso. Fueron investigados el CA125, CA19.9, CEA y el SCC. En el 75% de los casos fueron positivos para el CA19.9 y/o CEA en la recidiva. La combinación del CA19.9 y CEA son probablemente los marcadores más prometedores para la detección de la recidiva del adenocarcinoma. Para la detección del adenoescamoso, se recomienda añadir el estudio del SCC.

En el aspecto de la biología molecular, el c-erb-B2 y PCNA están asociados con un comportamiento biológico maligno y con peor pronóstico. Estos pueden ser unos factores pronósticos potenciales para el cáncer cervical.

La tinción positiva del c-erb-B2 está asociada con un incremento de las metástasis en los ganglios linfáticos (57,1% frente al 24,0%;  $p = 0,041$ ) y una más baja supervivencia a los 5 años (32,4% frente al 58,9%;  $p = 0,008$ ). El PCNALI alto está también asociado con las metástasis en los ganglios linfáticos (56,4% frente al 38,5%;  $p = 0,016$ ) y una menor proporción de supervivencia a los 5 años (28,7% frente al 64,4%;  $p = 0,005$ ). La tinción positiva del c-erb-B2 está asociada con alto PCNALI (Huang y cols. 1997).

Santin y cols. (1999) determinan las diferen-

cias de la secreción del VEGF entre el adenocarcinoma del cuello uterino comparado con el escamoso. Sus datos sugieren fuertemente que existen diferencias de secreción entre los adenocarcinomas y los escamosos, lo que explicaría la propensión precoz de las metástasis linfáticas y hematógenas, así como una menor sensibilidad a la radiación de los adenocarcinomas en donde la secreción de VEGF es superior.

Kokawa y cols. (1999) establecen que la apoptosis parece ocurrir en las células cancerosas del adenocarcinoma invasivo del cuello uterino en asociación con un alto nivel de la expresión del bax pero no del bcl-2.

Davidson y cols. (1998) encuentran la presencia de MMP y sus inhibidores en muchos adenocarcinomas, independientemente del grado del tumor o su tipo.

La citometría del ADN celular representa un instrumento relevante para la identificación de la transformación maligna en las lesiones endocervicales, pudiendo ser utilizada como método de diagnóstico complementario (Biesterfeld 2001).

El estudio de Suzuki y cols. (2000) sugiere que el estudio de los receptores de progesterona están asociados con el pronóstico después de la radiación, para el adenocarcinoma del cuello uterino.

Farley y cols. (2000) encuentran una expresión elevada de los ligandos y receptores del TGF-beta en el adenocarcinoma *in situ* y en el invasor, comparado con el endocervical normal. En contraste, se encuentra una progresiva disminución del p27 (Kip1) que ocurre con la transformación del endocervix normal a adenocarcinoma. Estos acontecimientos conducen a una pérdida del ciclo celular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States-24 year population-based study. *Gynecologic Oncology* 2000;**78**:97-105.
- Stockton D, Cooper P, Lonsdale RN. Changing incidence of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix in East Anglia. *J Med Screen* 1997;**4**(1): 40-43.
- Mikuta JJ, Celebra JA. Adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1969;**33**:753-756.
- Anton-Culver H, Bloss JD, Bringman D, Lee-Feldstein A, Di Saia P, Manetta A. Comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a population based epidemiology study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;**186**:1507-1514.
- Shingleton HM, Gore H, Bradley DH, Soong S-J. Adenocarcinoma of the cervix. I. Clinical evaluation and pathology features. *Am J Obstet Gynecol* 1981;**139**:799-814.
- Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991;**77**:912-917.
- Thomas DB, Ray RM. Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Am J Epidemiol* 1996; **144**(3): 281-289.
- Lancey JV, Brinton LA, Barnes WA, Gravitt PE y cols. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000;**77**(1):149-154.
- Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. Adenocarcinoma in situ of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1999;**75**(3):520.
- Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ. The anatomic distribution of cervical adenocarcinomas in situ: implications for treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987;**157**:21-25.
- Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. Tumors of the

- cervix, vagina and vulva. En: Kurman RJ (dir). Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1992.
12. Kaku T, Kamura T, Sakai K, Amada S, Kobayashi H, Shigematsu T, Saito T, Nakano H. Early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997;**65**:281-285.
  13. Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Reisenberger K, Kaider A, Kainz C, Leodolter S y cols. The influence of vascular space involvement of the prognosis of the patients with stage IB cervical carcinoma: correlations of results from hematoxylin and eosin staining with results from immunostaining for factor VIII-related antigen. *Cancer* 1998;**82**:689-696.
  14. Babic D, Kos M, Jukic S, Ilic J, Vecek N, Mahnik N. Clear cell carcinoma of the female tract. *Jugosi Gynecol Perinatol* 1991;**31**:102-104.
  15. Michael H, Grawe I, Kraus FT. Minimal deviation endocervical adenocarcinoma: clinical and histologic features, immunohistochemical staining for carcinoembryonic antigen, and differentiation from confusing benign lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1984;**3**:261-276.
  16. Gilks CB, Clement PB. Papillary serous adenocarcinoma of the uterine cervix: A report of three cases. *Mod Pathol* 1992;**5**:426-431.
  17. Clement PB, Young RH, Keh P, Ostor AG, Scully RE. Malignant mesonephric neoplasms of the uterine cervix. A report of eight cases, including for with a malignant spindle cell component. *Am J Surg Pathol* 1995;**19**:1158-1171.
  18. Hurteau JA, Rodríguez GC, Kay HH, Bentley RC, Clarke-Pearson D. Villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report. *Obstet Gynecol* 1995;**85**:906-908.
  19. Gil A, García A, González-Bosquet J, Xercavins J. Carcinoma villoglandular de cérvix uterino en paciente gestante. Estudio clínico patológico y actitud terapéutica. *Folia Obstet Gynecol* 1998;**7**:48-51.
  20. Hale RJ, Wilcox FL, Buckley CH. Prognostic factors in uterine cervical carcinoma: A clinicopathological analysis. *Int J Gynecol Cancer* 1991;**1**:19-23.
  21. Costa MJ, Walls J, Trelford TD. C-erbB-2 oncoprotein overexpression in uterine cervix carcinoma with glandular differentiation. A frequent event but not independent prognostic marker because it occurs late in the disease. *Am J Clin Pathol* 1995;**104**:634-642.
  22. Ferry JA, Scully RE. Adenoid cystic carcinoma and adenoid basal carcinoma of the uterine cervix. A study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;**12**:134-144.
  23. Hopkins MP, Morley GW. Stage IB squamous cell cancer of the cervix: clinicopathologic features related to survival. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**164**:1520-1529.
  24. Eifel PJ, Morris M, Oswald J, Wharton JT, Delclós L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990;**65**:2507-2514.
  25. Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1998;**69**(2):157-164.
  26. Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, Itamochi H, Sato S, Akeshima R, Terakawa N. Prognosis and clinicopathological of Ib-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000;**26**(5):464-467.
  27. Martel P, Connan L, Bonnet F, Delannes M, Farnarier J, Mihura J, El-Ghaoui A. Cervical adenocarcinomas: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects in a 49 case-control study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;**29**(1):48-54.

28. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000;**79**(2):289-293.
29. Zhang M, Cai S, Shi D. The comparison of radio-sensitivity between uterine cervical squamous carcinoma and adenocarcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998;**33**(10):611-613.
30. Matsushita M, Kurata H, Kase H, Arakawa M, Aoki Y, Tanaka K. MR imaging underestimates stromal invasion in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;**22**(3):201-203.
31. Tabata T, Takeshima N, Tanaka N, Hirai Y, Hasumi K. Clinical value of tumor markers for early detection of recurrence in patients with cervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma. *Tumour Biol* 2000;**21**(6):375-380.
32. Huang Y, Cai S, Yu S. Significance of c-erb B-2 and PCNA expression in adenocarcinoma of uterine cervix. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1997;**19**(2):150-152.
33. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Pecorelli S, Cannon MJ, Parham GP. Secretion of vascular endothelial growth factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1999;**94**(1):78-82.
34. Kokawa K, Shikone T, Otani T, Nakano R. Apoptosis and expression of Bax and Bcl-2 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1999;**85**(8):1799-1809.
35. Davidson B, Goldberg I, Liokumovich P, Kopolovic J, Gotlieb WH, Lerner-Geva L, Ben-Baruch G, Reich R. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1998;**17**(4):295-301.
36. Biesterfeld S, Reus K, Bayer-Pietsch E, Mihalcea AM, Bocking A. DNA image cytometry in the differential diagnosis of endocervical adenocarcinoma. *Cancer* 2001;**93**(2):160-164.
37. Suzuki Y, Nakano T, Arai T, Morita S, Tsujii H, Oka K. Progesterone receptor is a favorable prognostic factor of radiation therapy for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**47**(5):1229-1234.
38. Farley J, Gray K, Nycum L, Prentice M, Birrer MJ, Jakowlew SB. Endocervical cancer is associated with an increase in the ligands and receptors for transforming growth factor-beta and a contrasting decrease in p27. *Gynecologic Oncology* 2000;**78**:113-122.



# Carcinoma microinvasivo del cuello uterino

A. Pérez Benavente

El carcinoma microinvasor de cérvix sigue siendo en la actualidad una fuente de controversias. A lo largo de las últimas décadas se han sucedido distintas definiciones de esta entidad. A medida que se han obtenido los resultados de las tasas de recurrencias, de metástasis ganglionares y de mortalidad, se ha podido delimitar con buena precisión la definición de CMC y de AMC. Hoy por hoy, conseguir “la mejor definición de CMC y AMC”, implicaría que en la definición se incluyeran todos aquellos factores que marcaran la pauta a seguir en el manejo terapéutico de ambas entidades.

El carcinoma microinvasor escamoso de cérvix (CMC) se origina a nivel de la unión escamosa-columnar, en el canal endocervical o en el orificio externo del cérvix. El CMC representa el 20-25% de los carcinomas cervicales, siendo el carcinoma escamoso invasivo el grupo más frecuente (80%). La media de edad es de 55 años, con una evolución de unos 20 años aproximadamente tras la aparición de una lesión de alto grado. En el 30% de los casos de CMC se halla un grupo de mujeres jóvenes cuya edad es inferior a los 35 años. Las pacientes con tumoraciones muy pequeñas no suelen presentar clínica y suelen ser diagnosticadas a través de un control citológico anormal o por hallazgos colposcópicos anómalos o la combinación de ambos. A diferencia de lo que sucede en las lesiones intraepiteliales, el carcinoma microinvasor va asociado a la posibilidad de

metástasis ganglionares y de mortalidad, y por ello la pauta terapéutica es también diferente.

El adenocarcinoma microinvasor de cérvix (AMC) es la segunda entidad de todos los microcarcinomas invasivos cervicales con una frecuencia entre un 5-10%. En él se agrupan una serie de subtipos, en el que destaca, por ser el grupo mayoritario, el adenocarcinoma mucinoso. La media de edad es de 39-44 años. La manifestación clínica más frecuente es la hemorragia postcoital. El diagnóstico de AMC es más difícil que en los CMC, ya que se trata de una entidad con una localización más interna que en el carcinoma escamoso (canal endocervical), por presentar una multicentricidad y porque los cambios colposcópicos de invasión se detectan precozmente en una minoría de pacientes. Por otro lado, el AMC presenta otras dificultades añadidas. La distinción de la lesión glandular preinvasiva del adenocarcinoma microinvasor no siempre es sencilla porque hay lesiones benignas que simulan un cuadro de AMC, porque hay una gran variedad de subtipos histológicos y porque todavía no está establecida la patogénesis como en el CMC, aunque cada vez hay más estudios en la literatura que apoyan la evolución de una lesión glandular atípica a una lesión microinvasiva (Zaino 2000).

## DEFINICIÓN

El concepto de CMC sería el de la identifica-

ción de una entidad morbosas que conlleva muy poco o ningún riesgo de extensión extrauterina y que puede ser tratada satisfactoriamente mediante modalidades no radicales.

Si bien es cierto que la última definición de la FIGO de 1994 está ampliamente seguida por los clínicos, ésta no parece reunir las matizaciones pertinentes para establecer una guía terapéutica posterior en el manejo clínico de la CMC<sup>(1-4)</sup>.

Mestwerdt, en 1947, introdujo por primera vez la definición de carcinoma microinvasivo de cérvix, como aquel carcinoma que invade el estroma de forma precoz, desde la membrana basal del orificio cervical externo, que está aún muy localizado y cuya extensión puede medirse al microscopio con gran aproximación, con una penetración del epitelio hasta una profundidad  $\leq 5$  mm. El concepto de CMC se asocia al pronóstico favorable del cáncer de cérvix precoz. Desde entonces, se han propuesto varias definiciones con el fin de asociarla a un valor pronóstico y a un valor de supervivencia de las pacientes afectadas por un CMC. En estas distintas definiciones se valoran los distintos factores que han mostrado tener una implicación en el riesgo para las metástasis ganglionares, el riesgo de recurrencia y el riesgo de mortalidad. Entre estos factores se encuentran: la profundidad de la invasión estromal, la difusión horizontal, la invasión del espacio linfovascular (IELV) y el volumen tumoral.

En 1994, la FIGO cuantificó el grado de profundidad estromal, subdividiendo al estadio Ia, definido hasta la fecha como aquel cuya profundidad de invasión era inferior a 5 mm y la extensión lateral era inferior a 7 mm. El valor de profundidad de 3 mm marca el límite entre el estadio Ia1 y Ia2. Si la invasión es  $\leq 3$  mm de profundidad y  $< 7$  mm de extensión en superficie, se trata de un estadio Ia1 y si es mayor de 3 mm y menor de 5 mm de profundidad y menor de 7 mm de extensión en superficie, se trata de un estadio Ia2. En la clasificación de la FIGO, la afectación de los espacios linfovasculares no alteran el estadio.

El adenocarcinoma microinvasor cervical también se subclasifica en estadio Ia1 y Ia2 en función de la profundidad estromal y extensión super-

ficial medida en milímetros. Tras los estudios efectuados en pacientes afectas de AMC, se puede decir que también presenta una tasa de supervivencia, de recurrencia y de mortalidad parecida a la del CMC.

## ETIOLOGÍA

El origen del CMC se relaciona con la lesión preinvasora (CIN II / III; SIL-alto grado) a nivel de la zona de transformación metaplásica, desde donde a nivel exocervical o endocervical o ambas penetran en el estroma. Las lengüetas penetran a través de la membrana basal presentando una morfología irregular, angulosa. Desde los trabajos de Ng y Reagan en 1969, se conoce la evolución a carcinoma microinvasor desde un carcinoma *in situ* en el 68,2% de los casos; a partir de una lesión CIN I-II en el 4,6% y desde un epitelio escamoso normal en el 1,5%. Este proceso suele ser lento. En estudios longitudinales se ha demostrado que en las pacientes que no han realizado ningún tratamiento tras el diagnóstico de las lesiones displásicas han desarrollado un cáncer invasor en el espacio de 10-12 años en el 30 a 70% de las ocasiones; en el 10% de las pacientes, las lesiones han progresado de la forma *in situ* a carcinoma invasor en un período inferior a un año.

La detección y predicción de la progresión de la enfermedad en el estadio inicial del cáncer de cérvix son las piezas claves en los programas de *screening*. La principal causa del cáncer de cérvix es la infección por las formas de alto riesgo del virus del papiloma humano. En un segundo lugar se encontraría el tabaco, el VIH y otros virus (virus del herpes simple tipo II y el virus de Epstein-Barr), promiscuidad, anticonceptivos, dietilstilbestrol, deficiencia vitamínica...

Para establecer el grado de profundidad de la invasión, es necesaria la medición micrométrica. La medición se establece desde el punto de origen (la membrana del epitelio cervical), o bien desde el lugar donde se origina en un relleno glandular (la membrana de la glándula cervical).

En la actualidad, la etiología del AMC no ha llegado a tener una relación tan directa con las

lesiones supuestamente precursoras como las tiene el CMC. Según algunos estudios, la hiperplasia glandular atípica o el adenocarcinoma *in situ* (ACIS) podrían ser las lesiones precursoras. Son lesiones proliferativas causadas por la infección del HPV. Se aconseja el seguimiento de estas pacientes por el riesgo de desarrollar un carcinoma cervical.

## FACTORES PRONÓSTICOS

### Profundidad de invasión estromal

La profundidad de la invasión estromal se mide desde la membrana basal del epitelio cervical. Es el factor de riesgo más importante que sigue la evolución de la enfermedad sistémica, por un lado y por otro lado, la proporción de metástasis ganglionares (5). Cuando la profundidad de invasión es superior a los 3 mm, el riesgo de metástasis ganglionares aumenta considerablemente (estadio Ia1: 0,21% frente a un 6,8% en el estadio Ia2), con un aumento también del riesgo de recidiva (estadio Ia1: 1,41% frente a un 3% en el estadio Ia2) y un aumento de la mortalidad (estadio Ia1: 0,14% frente a un 2,6% en el estadio Ia2).

### Extensión lateral de la neoplasia

La extensión lateral está relacionada con la escisión quirúrgica, porque de ello dependerá la existencia o no de carcinoma residual.

### Invasión del espacio linfovascular (IELV)

La IELV es la presencia de células tumorales en los espacios capilares. La IELV es un parámetro que correlaciona con la probabilidad de desarrollar metástasis linfonodales y de su pronóstico<sup>(6-8)</sup>. El riesgo de metástasis ganglionares en pacientes sin afectación del espacio linfovascular para el estadio Ia1 es de un 1,7% y cuando hay afectación del espacio linfovascular es de un 8,2%.

Para la mayoría de autores la IELV parece ser un factor independiente, pero otros autores, consideran que la IELV parece depender de la profundidad de la infiltración neoplásica. Existen escuelas que recomiendan realizar un tratamien-

to radical si la IELV es positivo, pero en otras escuelas no se ha demostrado mejoría en la recurrencia y mortalidad de las pacientes, con respecto a quienes se les ha practicado una terapia conservadora.

En el estadio Ia2 el riesgo de metástasis nodales es similar tanto en las pacientes con o sin afectación del espacio linfovascular ( 8,3 y 7,5%, respectivamente). La recurrencia es de un 4-6%. En estas pacientes, el tratamiento recomendado es el radical, con linfadenectomía incluida. Sólo en algunos casos de deseo de reproducción se puede planear un traquelectomía con linfadenectomía.

### Volumen tumoral

Se ha cifrado como valor de volumen tumoral de carcinoma microinvasivo aquel que es inferior a 500 mm<sup>3</sup>. Sin embargo, algunos autores consideran que no es factor independiente, ya que estaría relacionado con la profundidad de invasión y la extensión lateral de invasión.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del estadio I (Ia1 y Ia2) de carcinoma microinvasivo de cérvix, está basado en el examen microscópico de la pieza extirpada. De los distintos métodos diagnósticos que se disponen actualmente, es el cono cervical el que ha demostrado obtener los mejores resultados en el diagnóstico, procurando siempre que en dicho cono se incluya la totalidad de la lesión. A continuación se comentan los resultados que se obtienen con los distintos métodos.

### Citología

El diagnóstico citológico de CMC es difícil de interpretar, obteniendo mejores resultados cuanto mayor es la profundidad de la lesión. Entre el 2 y 10% de los CMC son diagnosticados en mujeres con una citología anual previa "negativa". Cuando se revisan estas citologías negativas, se hallan casos en los que hubo un diagnóstico erróneo. El uso del cepillo citológico para el estudio de las lesiones endocervicales ha demostrado aumentar la sensibilidad de la citología conven-

cional con torunda de algodón (estudio de la Universidad de Duke en el que se estudiaron a 1.400 pacientes).

Las mujeres diagnosticadas de atipias glandulares de significado incierto (AGUS) a través de la citología cervical, presentan una alta sospecha de presentar un adenocarcinoma y se recomienda la práctica de una conización a pesar de un estudio colposcópico con ausencia de anomalías.

A nivel de investigación, se están realizando estudios con pruebas inmunohistoquímicas que permitirán, dentro de unos años, mejorar el diagnóstico por citología. Entre estas pruebas se encuentran: la localización de la proteína hTERT telomerasa, p53, inmunoperoxidasas de componentes de la membrana basal, CD44 (glicoproteína de la membrana basal), etc.

La glicoproteína de la membrana basal, CD44 plantea la posibilidad de ayuda en el diagnóstico clínico del CMC, considerándolo un factor predictivo de invasión<sup>(9)</sup>. La detección de esta glicoproteína es difícil ya que las muestras biópsicas cervicales son pequeñas. En el trabajo de Callagy, se valoró la presencia de esta glicoproteína tanto en epitelio normal, como en epitelio displásico y en CMC. La expresión del CD44 como marcador pronóstico del carcinoma escamoso de cérvix es contradictorio. En estadios iniciales de carcinoma, en displasias cervicales y en mucosa normal, no se han correlacionado bien los resultados.

### **Colposcopia-biopsia**

La colposcopia también muestra una dificultad para el correcto diagnóstico de CMC. Se valoran los cambios vasculares, el relieve de la superficie epitelial y la coloración, pero no hay imágenes patognómicas colposcópicas que permitan diferenciar una displasia II-III de un CMC. Las muestras biópsicas presentan una dificultad para ajustar la cifra exacta de invasión tanto profunda como de extensión superficial.

La colposcopia en las lesiones del canal endocervical presenta más dificultades diagnósticas por la dificultad de la visualización correcta de un área más allá de la zona de transformación cervical.

### **Conización cervical**

El diagnóstico mediante la práctica de una conización cervical ha demostrado ser suficiente para estudiar correctamente la enfermedad, tanto para el carcinoma microinvasivo como para el adenocarcinoma microinvasivo. Se ha establecido un mínimo de cortes histopatológicos necesarios para un correcto diagnóstico, siendo de 50 cortes. La realización del cono se puede realizar mediante el asa diatérmica o el bisturí frío. Algunos autores destacan el valor del uso del bisturí frío frente al del asa diatérmica para realizar un correcto cono, puesto que las técnicas térmicas pueden provocar artefactos en los márgenes escisionales y, consecuentemente no conserva íntegros “todos” los bordes de los márgenes. Sin embargo, el asa diatérmica ha demostrado tener una buena correlación entre los resultados obtenidos y el coste de su práctica. Se recomienda siempre realizar además del cono, un legrado endocervical al finalizar la extirpación del cono, para asegurar la integridad o no del extremo internoespinal del cono. En el resultado anatomopatológico del cono debe especificarse todos aquellos elementos necesarios para el correcto diagnóstico. Así pues, en el resultado del cono es necesario que se cite la profundidad de la lesión, la extensión lateral, la IELV, los signos morfológicos de la infección por HPV y los márgenes libres de lesiones displásicas o tumorales.

Algunos autores japoneses consideran que la invasión del espacio linfovascular hallada en la pieza histopatológica, debería modificar la conducta terapéutica del CMC, ya que lo consideran un factor importante del riesgo de metástasis ganglionares. El tratamiento conservador, tras el diagnóstico del cono, se realizaría sólo si el límite de la invasión estromal es inferior a 4 mm y si la invasión del espacio linfovascular está ausente.

La conización es esencialmente un método diagnóstico, aunque en determinadas ocasiones pueda ser también un método terapéutico<sup>(10)</sup>. Para un correcto diagnóstico del CMC, el cono debe ser realizado con una buena técnica para conseguir una escisión completa de la lesión y lograr unos márgenes libres de neoplasia (margen endocervical, ectocervical o estromal).

En diversos estudios, como el de Roman y cols.<sup>(11)</sup> se ha evaluado el riesgo de enfermedad invasiva residual en mujeres diagnosticadas de carcinoma microinvasivo y sometidas a un cono diagnóstico. Cuando los márgenes del cono se hallan afectados por fragmentos de displasia o de carcinoma, el riesgo de invasión residual de carcinoma se cifra en un 22% frente a un 0-3% en conos con márgenes libres de lesión residual. Se aconseja practicar en los casos de cono con márgenes afectados, una nueva conización para determinar con cuidado la extensión de la enfermedad y proponer el mejor tratamiento.

### Resonancia nuclear

La aplicación de la resonancia como método de diagnóstico del CMC y del AMC se ha ido introduciendo en estos últimos años. En los trabajos publicados hasta la actualidad, la RM se ha mostrado como un instrumento de diagnóstico del CMC no invasivo<sup>(12)</sup>. Sin embargo, la RM no puede ofrecer la precisión milimétrica que nos proporciona el microscopio al analizar una sección del cono, siendo el límite inferior de diagnóstico por RM de 4 mm. La RM aunque presenta esta limitación diagnóstica, es útil para descartar una posible extensión de la enfermedad. En el AMC, la RM detecta menos lesiones invasoras estromales que en el CMC.

### TRATAMIENTO

El tratamiento para el estadio Ia era, hasta hace unos años, el de la histerectomía radical con linfadenectomía ilíaca bilateral, para cualquier tipo de carcinoma microinvasivo cervical. Pero tras los estudios en los que se ha comparado a las pacientes afectas de CMC tratadas con histerectomía simple y las tratadas con histerectomía radical, no se ha demostrado ninguna evidencia de aumento significativo del riesgo de recurrencia o muerte por cáncer cervical entre las pacientes tratadas con tratamiento conservador. Publicaciones recientes describen una baja incidencia de enfermedad residual en piezas de histerectomía después de una conización con márgenes negativos.

A pesar de que no existe un acuerdo unánime entre las distintas escuelas, el tratamiento del cáncer microinvasivo de cérvix plantea la posibilidad de realizar un tratamiento conservador<sup>(13)</sup>. En el CMC la afectación parametrial suele ser rara, motivo por el cual cabe la posibilidad de realizar un tratamiento conservador mediante una conización en el estadio Ia1 y una traquelectomía en el estadio Ia2, con una linfadenectomía transperitoneal o extraperitoneal vía laparoscópica, tal como propone Dargent desde 1987. En todos los casos en los que se decide practicar un tratamiento conservador se deben evaluar los criterios de riesgo/beneficio para cada una de las pacientes, como son los clínicos (la edad, el deseo gestacional y la posibilidad de un seguimiento clínico correcto y constante) y los histopatológicos (tipo histológico, invasión del espacio linfovascular). El control postratamiento conservador debe ser extremo en estas pacientes. Schorge y cols.<sup>(14)</sup> recomiendan realizar una citología y legrado endocervical cada 4 meses, dado el riesgo de recurrencia.

Existe otra posibilidad terapéutica para el estadio Ia de cérvix y es el de la radiación intracavitaria sola. Si la profundidad de la invasión es inferior a 3 mm y no se observa invasión del espacio linfovascular, la frecuencia de complicación de ganglios linfáticos es lo suficientemente baja para que no se requiera radiación de haz externo. La radiación deberá reservarse para mujeres que no son candidatas quirúrgicas.

### PUNTOS NO DISCUTIBLES

1. La asignación del estadio Ia debe surgir tras la detallada evaluación histopatológica del cono con márgenes negativos practicados en las pacientes afectas de CMC.
2. Los principales factores pronósticos del CMC son: la invasión estromal en profundidad y extensión superficial lateral, y la invasión del espacio linfovascular.
3. El carcinoma escamoso y el adenocarcinoma microinvasivo de cérvix se clasifican y subdividen en los mismos estadios.

## PUNTOS DISCUTIBLES

1. Según diversos autores, la invasión del espacio linfovascular y la neoangiogénesis no tienen influencia en la estadificación del CMC. Otros autores, por el contrario, opinan que la afectación del espacio linfovascular agrava la patología por el riesgo de metástasis ganglionares, recurrencia y mortalidad.
2. En los últimos años se está intentando modificar la terapia radical en el CMC y AMC por un tratamiento más conservador y menos agresivo en las pacientes con deseo genésico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Copeland LJ. Microinvasive cervical cancer: The problem of studying a disease with an excellent prognosis. *Gynecol Oncol* 1996;**63**:4-9.
2. Burghardt E, Östör A, Fox H. The new FIGO definition of cervical cancer stage Ia: a critique. *Gynecol Oncol* 1997;**65**:1-5.
3. Benedett JL, Anderson GH. Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol* 1996;**87**(6): 1052-1059.
4. Di Leo S, Caragliano L, Meli MT, Consalvo P, Caschetto S. Controversie sulla stadiazione del carcinoma microinvasivo della cervice. *Minerva Ginecol* 2000;**52**:345-9.
5. Gentili C, Calcinai A, Cristofani R. Il carcinoma microinvasivo della cervice uterina. *Minerva Ginecol* 2000;**52**:83-92.
6. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R et al. Lymph node metastases and prognosis in patients with Stage IA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996;**63**:4-9.
7. Delgado G. Lymphovascular space involvement in cervical cancer: an independent risk factor. *Gynecol Oncol* 1998;**68**:219.
8. Roman L, Felix JC, Muderspach L, Varkey T, Burnett A et al. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998;**68**:220-225.
9. Callagy G, O'Grady A, Butker D, Leader M, Path FR, Kay E. Expression of CD44 in uterine cervical squamous neoplasia: a predictor of microinvasion? *Gynecol Oncol* 2000;**76**:73-79.
10. Tseng C, Shang-Gwo H, Yung-Kuei S, Swei Hsueh et al. Conservative conization for microinvasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**176**:1009-10.
11. Roman L, Felix JC, Muderspach L, Armineh A, Dajun Qian et al. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. *Obstet Gynecol* 1997;**90**(5): 759-764.
12. Fujiwara K, Yoden E, et al. Negative MRI findings with invasive cervical biopsy may indicate stage IA cervical carcinoma.
13. Okamoto Y, Ueki K and Ueki M. Pathological indications for conservative therapy in treating cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;**78**:818-23.
14. Schorge JO, Lee KR, Sheets EE. Prospective management of stage IA(1) cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2000;**79**:451-456.

# Tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello uterino

Ll. Balagueró

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix tiene por objetivo conseguir la erradicación de la lesión primaria junto con los tejidos a los que se considera puede estar potencialmente extendido el tumor, incluidas las áreas regionales de drenaje linfático.

Los factores más importantes que condicionan la actuación del cirujano tienen por fundamento la distribución anatómica de la enfermedad y el conocimiento de los mecanismos y vías de difusión utilizadas para alcanzarla. El cáncer de cérvix se propaga desde su foco principal por extensión a lo largo de la superficie, por infiltración de los tejidos próximos y por difusión metastásica hacia los ganglios regionales pélvicos.

Existen, sin embargo, conclusiones discrepantes acerca de las vías de difusión utilizadas por el tumor para alcanzar los parametrios o de la frecuencia de la afectación ganglionar, en las distintas fases evolutivas de la enfermedad. Ambos factores poseen importantes implicaciones terapéuticas y las diferencias de interpretación explican el por qué, en ocasiones, continúan existiendo dudas razonables sobre el método de tratamiento óptimo.

En esta exposición nos ocuparemos fundamentalmente de los aspectos fisiopatológicos y razonamientos en que se fundamentan las actuales indicaciones del tratamiento quirúrgico del cáncer cervical, haciendo un análisis crítico de las

cuestiones sobre las que todavía existen discrepancias.

## CONSIDERACIONES GENERALES

El tratamiento quirúrgico de cáncer de cérvix es complejo y en su planificación deben tomarse en consideración diversos factores. En primer lugar, la responsabilidad del tratamiento no debe ser asumida por un ginecólogo general, sino por un especialista que trabaje en un medio adecuado y con todas las garantías necesarias para llevarlo a cabo. No hay duda de que en éste, como en todos los campos de la oncología, los resultados óptimos sólo se obtienen cuando la acción terapéutica se desarrolla en esas condiciones.

En segundo lugar, los métodos del tratamiento empleados deben ajustarse a un protocolo preciso y previamente establecido, aunque con la suficiente flexibilidad como para poderlo adaptar a cualquier situación patológica que pueda presentarse. En oncología, se considera que el primer tratamiento es el que tiene mayor impacto sobre la historia natural de la enfermedad y consecuentemente sobre la supervivencia y la calidad de vida de la paciente. Puesto que el resultado terapéutico global depende fundamentalmente de la idoneidad del método primario, es obvio que el tratamiento de los fracasos originados por una inadecuada elección o una deficiente práctica serán sistemáticamente pobres.

**TABLA 1. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX. ANNUAL REPORT, VOLUMEN 18-24<sup>(1)</sup>**

Volumen (%)	Año	Nº pacientes	Supervivencia
18	1973-75	34.178	55,7
19	1976-78	32.428	55,0
20	1979-81	31.543	53,5
21	1982-86	32.052	59,8
22	1987-89	22.428	65,0
23	1990-92	12.153	65,4
24	1993-95	11.709	77,2

Por último, y puesto que el tratamiento del cáncer cervical involucra a varios especialistas, la discusión de los casos debe llevarse a cabo en un contexto multidisciplinario (comité de tumores), en el que participen básicamente ginecólogos, oncólogos y radioterapeutas.

A pesar de existir todavía muchos puntos débiles en el tratamiento del cáncer de cérvix, los resultados terapéuticos no han dejado de mejorar con el transcurso de los años, independientemente de los métodos de tratamiento empleados, según se desprende de las recopilaciones estadísticas publicadas por el Annual Report<sup>(1)</sup> (Tabla 1). Tomando como referencia esa misma fuente de información se puede afirmar que, en los cánceres considerados clínicamente operables, ninguno de los procedimientos terapéuticos disponibles –cirugía, radioterapia o la combinación de ambos– resulta claramente superior a los demás (Tabla 2).

Los pilares en los que se basa la elección del tratamiento, en los tumores que por su grado de infiltración local podrían ser indistintamente subsidiarios de cirugía o radioterapia, son: el tipo histológico, las características morfológicas y patrón de crecimiento del tumor, la edad, el estado general y la presencia de enfermedad genital o extragenital concomitante.

En nuestra opinión, la cirugía radical constituye el tratamiento de elección en los estadios iniciales, siempre y cuando no existan factores locales o de orden general que la contraindiquen. En mujeres jóvenes, la cirugía permite, además, con-

**TABLA 2. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉRVIX ESTADIO I. ANNUAL REPORT, VOLUMEN 24, 1993-95<sup>(1)</sup>**

Tipo de tratamiento	Supervivencia (%)				
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Cirugía sola	97,7	93,3	90,0	87,8	86,7
Radioterapia	95,4	89,9	81,8	79,2	74,9
Cirugía + Radioterapia	96,6	90,1	86,0	83,0	80,2

servar la función ovárica, habida cuenta de lo inusual de las metástasis en ese órgano.

## HISTORIA NATURAL Y PATRÓN DE DISEMINACIÓN

Para comprender los fundamentos del tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello uterino es preciso conocer la historia natural del tumor, sobre todo en lo que respecta a su crecimiento local y a la forma de extenderse a los tejidos adyacentes.

Una vez que las células neoplásicas rompen la membrana basal del epitelio, se produce su penetración en el estroma cervical, bien directamente, bien a través de los canales linfo-vasculares. Las metástasis ganglionares pélvicas son susceptibles de aparecer, al menos en un plano teórico, desde las primeras fases de desarrollo de la enfermedad. Sabemos, sin embargo, que las probabilidades de que se produzca la difusión linfática del tumor son mínimas (menos del 1%) en los casos de invasión estromal menor de 3 mm. Entre los 3 y los 5 mm el porcentaje de metástasis linfáticas se sitúa alrededor del 5%<sup>(2-4)</sup>. La frecuencia de la afectación ganglionar aumenta en la medida en que lo hace el crecimiento tumoral. Tanto el tamaño de la neoplasia como la penetración en el estroma y el grado de la afectación cervical, inciden directa y proporcionalmente en la aparición del fenómeno metastásico<sup>(5)</sup>.

Lateralmente, la lesión se extiende desde su foco cervical primario por expansión de las células a través de los tejidos colindantes. El grado de

afectación paracervical se relaciona con la profundidad de invasión estromal, tamaño del tumor e invasión linfática<sup>(6)</sup>.

La vagina puede resultar afectada como consecuencia de la propia progresión, por contigüidad, hacia el epitelio vaginal, o de la infiltración del estroma. La extensión discontinua, por embolización retrógrada, se explica por la red linfática existente entre el cuello y la vagina.

El carcinoma de cérvix sigue un modelo relativamente uniforme de diseminación metastásica. Se inicia en los ganglios de la pelvis, sigue hacia los grupos paraórticos para terminar extendiéndose finalmente a órganos distantes, aunque incluso en la enfermedad localmente avanzada no es frecuente constatar la presencia de siembra hematogena en el momento del diagnóstico.

En efecto, en fases avanzadas de su evolución clínica, la propagación del tumor, ya sea de forma continua o discontinua, suele quedar siempre limitada a la pelvis (crecimiento locorregional), siendo éste uno de los aspectos fisiopatológicos más relevantes de la enfermedad.

A diferencia de lo que ocurre con otros carcinomas, como por ejemplo, el de mama, la diseminación sistémica sólo se produce en etapas muy avanzadas del desarrollo tumoral. Hay que señalar, sin embargo, a este respecto, que la diseminación no siempre sigue una secuencia ordenada.

## ASPECTOS DE DUDOSA INTERPRETACIÓN

### Extensión parametrial

Con ser el modelo anterior el universalmente aceptado para explicar la propagación locorregional del cáncer de cérvix, todavía existen dudas y diferencias de interpretación sobre la forma en que crece y se extiende el tumor dentro de la propia pelvis.

El cérvix posee un rico sistema de drenaje linfático en íntimo contacto con los plexos de la parte inferior del útero. De ahí la relativa afectación alta (porción supracervical y zona caudal del útero), aunque esta modalidad de difusión no sea con-

templada en la actual clasificación de la FIGO. La red linfática se extiende, con idéntica profusión, hacia los parametrios.

La difusión del tumor puede hacerse de forma continua o discontinua, a través de vías y espacios anatómicos preformados. Según Ober y Huhn<sup>(7)</sup>, el carcinoma de cuello uterino, al extenderse dentro de la pelvis, tiene más bien tendencia a "saltar", es decir, a propagarse de forma discontinua, colonizando primero en los ganglios linfáticos de la pared pélvica, sin invadir por ello los parametrios, que sólo se verían afectados en fases evolutivas posteriores. Esta forma de enjuiciar el problema, en contraste con las opiniones de los autores clásicos, ha hecho que muchos cirujanos hayan polarizado en los ganglios la radicalidad quirúrgica, en detrimento de los tejidos parauterinos.

Sin embargo, investigaciones histológicas llevadas a cabo por Burghardt y cols.<sup>(8)</sup> han vuelto a poner énfasis en el papel prioritario de los parametrios en el proceso de difusión neoplásica. Consideran estos autores que los tejidos parauterinos representan un lugar selectivo de depósitos tumorales, a menudo microscópicos, encontrando una correlación directa entre el grado de afectación parametrial y el volumen de la neoplasia.

Como demuestran los estudios anteriores, el cáncer raramente se extiende a los parametrios de forma continua, es decir, siguiendo los intersticios conectivos del propio tejido paracervical. El bloqueo parametrial neoplásico (estadio IIIb) probablemente es más el resultado de la confluencia de depósitos blásticos aislados o de adenopatías parametriales, que de la extensión directa del tumor, en el sentido clásico del término<sup>(9)</sup>.

El mecanismo más usual de llegada de las células neoplásicas al parametrio es por medio de los vasos linfáticos. Su profusión en las zonas adyacentes al cérvix propicia la formación de émbolos tumorales y su ulterior implantación en los ganglios linfáticos del parametrio. Esa difusión discontinua conduce a la colonización de los ganglios situados a lo ancho de los tejidos parametriales, dando lugar a pequeños nódulos susceptibles de ser identificados histológicamente en la pieza operatoria. Los ganglios parametriales, descritos ya a

principios del siglo pasado por Kundrat<sup>(10)</sup> y Brunet<sup>(11)</sup>, se hallan distribuidos de forma aleatoria, aunque la mayor proporción de los mismos se sitúa en la zona yuxtauterina<sup>(12)</sup>.

Estudios patológicos realizados en Graz, con piezas de histerectomías radicales sometidas a cuidadosa verificación histológica, permitieron identificar ganglios linfáticos en los parametrios en una proporción muy elevada<sup>(12)</sup>. La incidencia de ganglios positivos fue del 11,4% en el estadio Ib y del 21,5% en el estadio IIb. Los ganglios linfáticos se encontraron en el parametrio medial (44,4%), en el parametrio distal (38,0%) o en ambos (17,5%). En presencia de ganglios parametriales negativos, sólo el 26% de las pacientes presentaron metástasis en los grupos ganglionares pélvicos. Sin embargo, en caso de positividad ganglionar parametrial, la diseminación al sistema ganglionar pélvico se pudo constatar en el 81% de los casos. Esos datos son altamente significativos y subrayan la necesidad de incluir los tejidos parametriales en la zona de resección operatoria y de llevar a cabo una linfadenectomía bilateral completa, en los casos de cáncer invasivo con amplia afectación del estroma cervical.

El tipo de invasión ganglionar es muy variable, pudiendo ir desde pequeños depósitos tumorales en el seno marginal a la afectación masiva del ganglio. Las adenopatías neoplásicas parametriales suelen aparecer generalmente agrandadas, pero sin exceder los 5 mm de diámetro. Ésa es la razón por la cual los ganglios tumorales suelen mostrar un aspecto macroscópico normal. Por este mismo motivo, la palpación de los parametrios durante el acto quirúrgico o la biopsia a ciegas de los mismos, tampoco resultan útiles para valorar el estado real de los ganglios.

## **EXTENSIÓN A LOS GANGLIOS LINFÁTICOS**

Cien años después de haberse iniciado el tratamiento del cáncer de cérvix con criterios de racionalidad, todavía continua abierto, con todos sus interrogantes, el llamado "problema ganglionar". ¿Qué papel desempeñan los ganglios linfá-

ticos de la pelvis en la historia natural de la enfermedad? ¿Cómo se comportan ante la invasión tumoral? y ¿cuál debe ser la amplitud de linfadenectomía y los criterios del cirujano con respecto a su realización (pronóstica, terapéutica)? Hay que reconocer que, con los datos actualmente disponibles, no estamos en condiciones de responder a estos interrogantes<sup>(13)</sup>.

Existen todavía datos contradictorios respecto al mecanismo de difusión linfática de los tumores. El problema fundamental radica en saber si los ganglios linfáticos actúan por medio de una reacción inmunológica, interfiriendo el avance de las células neoplásicas o lo hacen únicamente como filtros mecánicos y meros canales de tránsito. Es posible que ese proceso de difusión, todavía no totalmente aclarado, implique, por un lado, el poder inmunógeno del tumor y, por otro, la capacidad de respuesta inmune del huésped; factores ambos sujetos a grandes variaciones individuales y, en todo caso, difíciles de predecir. Por otra parte, la heterogenicidad de las poblaciones blásticas, con distintos patrones de antigenicidad, hacen difícil su conocimiento y control por los mecanismos de defensa del huésped<sup>(14)</sup>.

Algunos estudios han puesto de manifiesto que los linfocitos T contenidos en los ganglios linfáticos regionales están capacitados para ejercer una acción antiproliferativa en presencia de células tumorales autólogas. Dicho efecto beneficioso se vería por consiguiente mermado en la linfadenectomía rutinaria, que incluye los grupos ganglionares indemnes y dotados, por tanto, de competencia inmunológica. Se sabe, por otra parte, que las células tumorales inducen a un estado de energía, de lo cual resulta una tolerancia específica a las mismas por parte de las células T supresoras incapaces de segregar linfocinas solubles que activen otras células de defensa. Ambos fenómenos, aparentemente contradictorios son, sin embargo, compatibles y pueden sucederse en el tiempo. En una primera fase, los antígenos presentes en las células tumorales determinan una activación de los linfocitos T, por estimulación directa, propiedad que se pierde, en cambio, en fases más avanzadas de la evolución del tumor<sup>(15)</sup>.

**TABLA 3. DISEMINACIÓN LINFÁTICA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO**

Estadio FIGO positivos*	Ganglios pélvicos	Ganglios paraórticos
Ia <sub>1</sub>	0	0
Ia <sub>2</sub>	5 (0-13)	< 1
Ib	18 (9-31)	7 (0-29)
IIa	25 (20-50)	11 (0-23)
IIb	31 (20-50)	19 (7-33)
IIIa-b	45 (36-50)	30 (17-43)
IVa	60 (55-67)	40 (33-67)

\*Evaluados en casos de tratamiento quirúrgico o estadificación quirúrgica (fuentes de información: varios autores).

Se deduce de ello que los ganglios invadidos macroscópicamente deben ser siempre extirpados: además de la reducción implícita de la masa tumoral, su exéresis disminuye concomitantemente la producción de factores de tolerancia inmunológica. En caso de indemnidad ganglionar, la linfadenectomía radical sistemática ha sido cuestionada, por lo que puede tener de efecto negativo en el contexto global de la evolución del tumor. En tales circunstancias, parecería más coherente limitar la extirpación a los ganglios centinelas<sup>(16, 17)</sup>. Esta estrategia no sólo permitiría reducir la morbilidad operatoria, sino también mantener indemne la capacidad inmunológica de la paciente.

En las lesiones incipientes, con invasión míni-

ma del estroma (estadio Ia<sub>1</sub> y Ia<sub>2</sub>), el riesgo de metastatización es muy pequeño, pero aumenta de forma progresiva en la medida en que lo hace el estadio y el volumen del tumor (Tablas 3 y 4). En el estadio I-B la frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos es de un 15% cuando el tamaño tumoral es menor de 4 cm (estadio Ib<sub>1</sub>), alcanzando el 38% en los tumores mayores de 4 cm (estadio Ib<sub>2</sub>).

### FACTORES PRONÓSTICO

El cáncer de cérvix se caracteriza por un marcado organotropismo, siguiendo, no obstante, distintos patrones de crecimiento susceptibles de ser evaluados morfométricamente. Los estudios de Pickel y cols.<sup>(5)</sup>, concordantes en general por los de otros autores<sup>(18)</sup>, han demostrado que el factor pronóstico más importante es con mucho el tamaño del tumor primario y grado de infiltración cervical, la invasión ganglionar, la afectación de los parametrios y el número de mitosis. En opinión de Pickel, todos esos factores pueden utilizarse, integrándolos en un modelo biométrico, para predecir o excluir la recidiva tumoral.

El riesgo de recidiva es particularmente alto en los tumores voluminosos (*bulky*), tanto los de crecimiento exofítico como los de desarrollo endocervical (*barrel-shaped*), cuya tasa de recaídas locales es aproximadamente tres veces mayor que la observada en pacientes sin esta forma de presentación, en igualdad de estadio clínico, tanto con la cirugía como con la radioterapia<sup>(19)</sup>.

**TABLA 4. DISEMINACIÓN LINFÁTICA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO ESTADIOS IA-IIb**

Tamaño tumoral pélvicos (en mm <sup>2</sup> )	Profundidad de invasión (en mm)	Cociente tumor-cérvix	Ganglios positivos*
< 100	< 5	-	< 1
100-900	5-15	< 40	10-25
900-1.800	15-30	40-80	35-44
> 1.800	> 30	> 80	62-67

\*Evaluados en casos de tratamiento quirúrgico o estadificación quirúrgica (fuentes de información: varios autores).

## OPCIONES QUIRÚRGICAS ACTUALES

El tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix ha experimentado importantes cambios en los últimos veinte años. El más significativo ha sido el paso de una rutinaria resección de todos los tejidos potencialmente involucrados, a una cirugía más conservadora y modulada en función de la extensión real del tumor. Ello implica disponer de un completo conocimiento de los factores de pronóstico, de la fisiopatología y de la distribución anatómica de la enfermedad, en sus primeras fases de desarrollo. Es fundamental, cuando se indican estas nuevas estrategias, contar con las mismas posibilidades de control locoregional o, dicho de otra forma, con los mismos índices de recidiva local que con los procedimientos clásicos.

Dado que la neoplasia progresa por afectación microscópica de las estructuras próximas y por difusión a lo largo de los vasos linfáticos, no es posible tener constancia peroperatoria de los límites exactos de la extensión. Por tal motivo, se considera necesario realizar una amplia disección quirúrgica, que incluye todas las áreas anatómicas de potencial difusión.

Al hablar de radicalidad en las operaciones de cáncer de cérvix, deben tomarse en consideración varios aspectos:

1. Amplitud de la resección parametrial.
2. Extensión de la colpectomía.
3. Grado de disección y de movilización de la porción yuxtavesical del uréter.
4. Amplitud de la linfadenectomía, especialmente en lo que concierne a la extirpación de los ganglios glúteos superiores e inferiores y de las cadenas ganglionares lumboaórticas.

La extirpación complementaria de los ovarios y la extensión en que se realiza la disección de los uréteres con respecto a la hoja posterior del ligamento ancho, no tienen obviamente ninguna influencia sobre la radicalidad de la intervención.

En un intento de cuantificar objetivamente los niveles de radicalidad, sobre todo en lo que atañe a la resección de los parametrios, el grupo del M.D. Anderson Hospital, en Houston, propuso subdividir las histerectomías en cinco tipos, como se detalla en la tabla 5<sup>(20)</sup>.

TABLA 5. TIPOS DE HISTERECTOMÍA<sup>(20)</sup>

- |      |   |
|------|---|
| I.   | Histerectomía extrafascial  |
| II.  | La línea de sección de los parametrios (ligamentos cardinales) y de los uterosacros se sitúa a media distancia entre el cérvix y su inserción en la pared pélvica. Extirpación del tercio superior de la vagina |
| III. | Exéresis completa de los parametrios y ligamentos uterosacros (hasta la propia pared pélvica), así como del tercio superior de la vagina  |
| IV.  | Movilización completa del uréter distal en el ligamento vesicouterino y ligadura de la arteria vesical superior. Excisión de tres cuartas partes de la vagina   |
| V.   | Exéresis de una parte del uréter o de la vejiga (cistectomía trigonal), con implantación directa o indirecta del uréter mediante ileoureterocistoplastia  |

Todas las variantes técnicas habitualmente empleadas en la cirugía del cáncer cervical pueden reducirse, en la práctica, a dos tipos de histerectomía radical: la proximal y la distal. En la primera, el parametrio se secciona por dentro del pilar externo de la vejiga, que queda así respetado, conservando íntegramente sus conexiones vasculares y nerviosas. En la modalidad distal, el parametrio se divide en su origen, junto a la pared pélvica. Estos mismos criterios han sido empleados para graduar la radicalidad quirúrgica en la histerectomía vaginal: la primera variante corresponde a la operación de Schauta-Stoeckel, mientras que la distal tiene su equivalente en la operación de Schauta-Amreich. Una y otra variante técnica se describen como tipos II y III, respectivamente, en una reciente publicación de Massi<sup>(21)</sup>.

## INDICACIONES Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN FUNCIÓN DEL ESTADIO

Como se ha señalado ya, la elección del primer tratamiento reviste especial importancia ya que, en caso de recidiva, las posibilidades de curación sean mucho menores. La experiencia demuestra que un tratamiento erróneo, una vez instituido, no puede ni completarse ni corregirse satisfactoria-

mente. Esto explica la necesidad de hacer un balance preciso de las medidas terapéuticas disponibles.

Como es obvio, la estrategia terapéutica está directamente condicionada por la propia etapa evolutiva de la enfermedad, lo que nos obliga a proponer varias modalidades de tratamiento.

## CARCINOMA MÍNIMAMENTE INVASIVO

En el estadio Ia1, con márgenes del cono libres y ausencia de afectación linfovascular, la conducta más aconsejable es considerar la propia conización como forma válida de tratamiento. Si la mujer no desea conservar la fertilidad y existen otras circunstancias médicas, puede estar indicada la histerectomía.

Cuando existe invasión de los espacios linfovasculares, y riesgo potencial de metastatización ganglionar, se procede como en el estadio Ia2<sup>(22)</sup>.

En el estadio Ia2 la mayoría de autores aconsejan realizar una histerectomía radical modificada asociada a linfadenectomía<sup>(23)</sup>. Esta conducta ha sido criticada por el hecho de que los tumores microinvasivos son, por definición y conceptualmente, contrarios a la afectación parametrial. Ello no obstante, la posibilidad teórica de difusión discontinua, con presencia de tumor en los ganglios parametriales, justifica el criterio maximalista seguido en algunos centros. Por otra parte, el riesgo de metastatización ganglionar pélvica, estimado de un 3 a un 8%, implica la conveniencia de incluir la linfadenectomía en el plan de tratamiento operatorio de dicha forma tumoral<sup>(24)</sup>. Como alternativa, puede practicarse una histerectomía vaginal ampliada –o una traquelectomía radical, en mujeres jóvenes deseosas de conservar la fertilidad– asociada a una linfadenectomía por vía laparoscópica<sup>(25)</sup>.

Es fundamental disponer de un informe patológico completo y tener conocimiento de las características fisiopatológicas y posibles vías de difusión del tumor antes de decidirse por una u otra estrategia terapéutica. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que una histerectomía simple asociada a una linfadenectomía puede resultar tan ina-

decuada como una histerectomía radical exclusiva, en el tratamiento de lesiones microinvasivas con riesgo de metastatización ganglionar.

## ESTADIOS INICIALES

En este grupo se incluyen los estadios Ib, IIa y IIb, es decir, las formas de localización centropélvica con infiltración hasta la zona proximal de la vagina, parametrio o paracolpio.

En tales casos se estima que la supervivencia a los cinco años es de entre el 70 y el 90%, siendo igualmente eficaces (en lo concerniente al control locoregional de la enfermedad y a la tasa de complicaciones), tanto la opción quirúrgica como la radioterapia primaria<sup>(1)</sup>.

La cirugía radical tiene el inconveniente de ser un procedimiento agresivo y, por consiguiente, no aplicable a todas las enfermas. Posee, en cambio, la ventaja de poder conservar la función ovárica y permitir efectuar un estudio muy preciso del grado de extensión de la enfermedad, proporcionando así una información imposible de obtener por otros métodos.

Muchos autores abogan por una limitada radicalidad quirúrgica en el estadio Ib1, basándose en el bajo porcentaje de afectación histológica de los parametrios en esta fase de la enfermedad<sup>(26-28)</sup>.

La resección más económica de los tejidos parauterinos comporta, de hecho, los mismos efectos terapéuticos que la extirpación ampliada, con todo lo que ello supone de beneficio desde el punto de vista de prevención de las disfunciones vesicales y rectales<sup>(29)</sup>.

Nosotros consideramos que este enfoque restrictivo puede mantenerse en el caso de pequeños tumores, dada la estrecha relación existente entre el tamaño de la neoplasia primaria y el grado de afectación parametrial.

En los tumores que afectan más de un 40% del volumen del cuello, la exéresis de los parametrios ha de ser necesariamente amplia, si nos atenemos a los datos de Burghardt y cols.<sup>(30)</sup>, en los que se correlaciona en el grado de infiltración cervical de la neoplasia con la afectación de los tejidos parametriales<sup>(31)</sup>.

En ausencia de contraindicación se considera de primera elección el tratamiento quirúrgico radical según Wertheim-Meigs. Opcionalmente y dependiendo de la edad de la paciente se pueden conservar los ovarios, en cuyo caso resulta recomendable su transposición a un territorio alejado del campo pélvico, a fin de que éste pueda quedar susceptible de posterior irradiación complementaria.

La cirugía radical en el estadio Ib1 asienta sobre una base firme y su eficacia está universalmente reconocida. Independientemente de la vía de abordaje utilizada, la operación requiere la extirpación del útero, de los tejidos paracervicales, en sentido lateral y posterior, junto con una parte de la región proximal de la vagina. Un tiempo de fundamental importancia, implícito a la propia técnica es la escisión completa de las cadenas ganglionares pélvicas correspondientes a la íliaca primitiva, íliaca externa, hipogástrica y grupo obturador<sup>(32, 33)</sup>.

La posibilidad que ofrece la laparoscopia de efectuar la linfadenectomía, con una valoración histológica satisfactoria de los ganglios linfáticos, a expensas de un mínimo traumatismo quirúrgico, ha hecho resurgir el interés por la histerectomía radical vaginal (operación de Schauta), propiciando la introducción de cambios importantes en los esquemas clásicos del tratamiento del cáncer de cuello uterino<sup>(34-38)</sup>.

Además de permitir la realización de la linfadenectomía, el acceso laparoscópico ofrece la oportunidad de tratar los anexos (incluso con la posibilidad de transposición abdominal, en el caso de estar indicada su conservación), así como de efectuar los primeros tiempos de la histerectomía ampliada (preparación de los espacios paraviscerales, sección de los parametrios). Este último tiempo es facultativo y depende del grado de asistencia laparoscópica.

La parte vaginal de la intervención comprende la práctica de la histerectomía propiamente dicha (según técnica de Schauta), con extirpación de un manguito vaginal y un grado de resección de los tejidos parametriales adecuado al volumen tumoral. La disección de los uréteres, necesaria para

poder completar la exéresis de los tejidos paracervicales, se lleva a cabo bajo visión directa, previa abertura del pilar vesical.

En términos generales se considera que una linfadenectomía extensa, que cumpla los criterios clásicamente exigidos de radicalidad, debe comprender de 28 a 32 ganglios linfáticos. La inclusión de los ganglios glúteos inferiores en el proceso de disección incrementa mucho el riesgo operatorio, sin que ello suponga aumentar significativamente los beneficios terapéuticos<sup>(39, 40)</sup>.

El primer problema que surge en la planificación del tratamiento quirúrgico del cáncer de cervix es formular un juicio ponderado respecto al grado de radicalidad, especialmente en relación a los tejidos paracervicales, y a la vía de acceso a la lesión neoplásica.

Tanto la amplitud de la resección parametrial como la vía de abordaje utilizada para lograr este objetivo plantean dos cuestiones fundamentales:

1. ¿Cuál es la modalidad de tratamiento más adecuada teniendo en cuenta el volumen y extensión local del tumor?
2. ¿Cuál es la vía de acceso más conveniente para conseguir el grado de resección deseado con mayores ventajas técnicas y menor riesgo para la paciente?

La operación abdominal de Wertheim-Meigs y la vaginal de Schauta-Amreich permiten graduar la exéresis de los tejidos parametriales, según las necesidades del caso, y en ese sentido puede considerarse equivalente. Sólo la posibilidad de efectuar la linfadenectomía en la técnica abdominal establece la diferencia entre ambos procedimientos.

En la operación abdominal el acceso al paracolpιο resulta más dificultosa debido a que el campo operatorio se restringe como consecuencia de la propia tracción. En la vía vaginal, en cambio, la amplitud de espacio y el descenso de los tejidos, permiten efectuar la resección del paracolpιο en óptimas condiciones.

Un inconveniente, inherente a la propia técnica vaginal, es que utilizando esa vía se suele resecar más vagina que la estrictamente necesaria. La formación del manguito puede implicar la pérdi-

da de hasta 2 a 3 cm de pared vaginal, sin ventaja adicional para la resección del tumor.

## ASPECTOS ESPECIALMENTE CONTROVERTIDOS

### Traquelectomía radical

Se trata de la versión "conservadora" de la operación de Schauta. Su principal indicación son los tumores de pequeño tamaño y de localización exocervical, afectando a mujeres jóvenes con deseos de conservar la fertilidad<sup>(41-43)</sup>. La resección del cuello tumoral junto con los tejidos paracervicales se efectúa en un punto adecuado para alcanzar los objetivos oncológicos propuestos y permitir una correcta anastomosis ismovaginal. La sección demasiado baja conlleva una radicalidad insuficiente, mientras que cuando es demasiado alta se corre el riesgo de comprometer el "esfínter" ístmico y, por consiguiente, la fertilidad.

Dado que, según se desprende de la valoración de resultados terapéuticos recientemente publicados<sup>(44, 45)</sup>, la traquelectomía radical no aumenta la tasa de recidivas, parece razonable ofrecer esta alternativa quirúrgica a pacientes jóvenes sin hijos con lesiones cervicales incipientes, a condición de que estén bien informadas, en cuanto a riesgos y beneficios, y el cirujano cuente con la suficiente experiencia en esta técnica quirúrgica<sup>(46)</sup>.

### Histerectomía radical laparoscópica

La histerectomía radical laparoscópica, asociada a la linfadenectomía pélvica, es una técnica desarrollada en época reciente por algunos grupos europeos y americanos<sup>(47, 48)</sup>. El abordaje laparoscópico pretende llevar a cabo los gestos quirúrgicos propios de la intervención de Wertheim-Meigs, utilizando nuevas tecnologías con mínimos efectos traumáticos, pero de acuerdo con las mismas bases anatómicas de la cirugía abierta convencional. De hecho, todos los pasos del procedimiento se llevan a cabo de forma intracorpórea, antes de la extracción de la pieza por vía vaginal.

A pesar de ser un procedimiento factible y seguro, no hace falta insistir en la necesidad absoluta

de que sea asumido sólo por grupos quirúrgicos cualificados, con amplia experiencia en cirugía oncológica y que posean, además, un grado de proporción y capacitación laparoscópica suficientes para realizar esas técnicas.

Todos los procedimientos que tienen por base el acceso laparoscópico están todavía en estudio y solamente ensayos clínicos bien diseñados podrán darnos en un futuro la prueba de su utilidad.

## CONCLUSIÓN

Una encuesta realizada entre ginecólogos, oncólogos y directores de centros docentes de EE.UU., pone de manifiesto la existencia de grandes diferencias de criterio en lo concerniente al tratamiento del cáncer de cuello uterino<sup>(49)</sup>. Estas discrepancias, constatables en todos los estadios de la enfermedad, constituyen la prueba fehaciente de que todavía existen muchos puntos débiles en la comprensión de la historia natural del tumor y en los razonamientos en que se fundamentan las actuales indicaciones de su tratamiento quirúrgico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller V, Cresman WT, Heintz APM, Ngan HYS, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer. Vol. 24 (1993-1995). *J Epidemiol Biostat* 2001;**6**:5-43.
2. Servin BV, Nadji M, Averette HE. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992;**70**:2121-2128.
3. Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DM, Morris M, Young DC, Wharton JT. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1992;**45**:307-312.
4. Buckley SL, Tritz DM, Van le L, Higgins R, Sevin BU, Veland FR, De Priest PD, Gallion HH, Bailey CL, Kryscio RJ, Fowler W, Averette H, Van Nagell

- JR. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage I-A2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996;**63**:4-10.
5. Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognosis factors in cervical cancer on the basis of morphometric evaluation. *Baillièrè's Clin Obstet Gynecol* 1988;**2**:805.
  6. Trattner M, Graf AH, Lax S, Fortsner R, Dandachi N, Haas J, Pickel H, Reich O, Staudach A, Winter R. Prognostic factors in surgically treated stage IB-II B cervical carcinoma with special emphasis on the importance of tumor volum. *Gynecol Oncol* 2001;**82**:11-16.
  7. Ober KG, Huhn FO. Die Ausbreitung des Cervixkrebsses auf die Parametrien und die Lymphknoten der Beckenwand. *Arch Gynäkol* 1962;**197**:262-290.
  8. Burghardt E, Haas J, Girardi F. The significance of the parametrium in the operative treatment of cervical cancer. *Baillièrè's Clin Obstet Gynecol* 1988;**2**:879-888.
  9. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan H, Haas J. Results of surgical treatment of 1,028 cervical cancers studied with colometry. *Cancer* 1992;**10**:648-655.
  10. Kundrat R. Über die Ausbreitung des Karzinoms im parametranen Gewebe beim Krebs des Collum uteri. *Arch Gynäkol* 1903;**69**:355-409.
  11. Brunet G. Ergebnisse der abdominalen Radikalooperation des Gebärmutterscheidenkrebses mittels laparotomia hypogastrica. *Z Geburtshilf. Gynäkol* 1905;**56**:1-87.
  12. Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989;**34**:206-211.
  13. Santin AD, Parham GP. Routine lymph node dissection in the treatment of early stage cancer: are we doing the right thing? *Gynecol Oncol* 1998;**68**:1-3.
  14. Schnipger LE. Clinical implications of tumor-cell heterogeneity. *N Engl J Med* 1986;**314**:1423-1425.
  15. Currie GA. *Cancer and the immune response*. Edward Arnold. London, 1974.
  16. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of sentinel lymph node in early stage of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;**79**:411-415.
  17. Malur S, Krause N, Köhler Ch, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;**80**:257-257.
  18. Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Tropé C, Bryne M. Tumor size depth of invasion and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;**74**:245-251.
  19. Wernes Wasik M, Schmid CH, Bornstein L, Ball HG, Smith DM, Madoc JH. Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**32**:1309-1317.
  20. Piver MS, Rutledge FN, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;**44**:265.
  21. Massi GB, Savino L, Susini T. Three classes of radical vaginal hysterectomy for treatment of endometrial and cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**175**:1576.
  22. Roman L, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, Morrow CP. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on risk of nodal metastases in women with early stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988;**68**:220-225.
  23. Burghardt E, Monaghan JM. Treatment of microinvasive cancer of the cervix. En: *Surgical Gynaecological Oncology*. E. Burghardt, M.J. Webb, J.M. Monaghan, G. Kindermann (eds). Stuttgart: Thieme, 1993; p. 260.

24. Greer BJ, Koh WJ. Controversies in the diagnosis and management of microinvasive squamous cervical cancer. En: *Cervical Cancer and Preinvasive Neoplastic*. S.C. Rubin, W.S. Hoskins (eds). Philadelphia: Lippincott-Raven Publ. 1996, pp. 153-159.
25. Monaghan JM. Microinvasive carcinoma of the cervix. En: *Laparoscopic Surgery in Gynaecological Oncology*. D. Querleu, J.M. Childers, D. Dargent (eds). Oxford: Blackwell Science Ltd. 1999, pp. 135-137.
26. Curtin JP. Radical hysterectomy: the treatment of choice for early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;**62**:137-139.
27. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, Mangioni C. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: A prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;**80**:3-12.
28. Orr JW. Radical hysterectomy: Lessons in risk reduction. *Gynecol Oncol* 2001;**81**:129-132.
29. Ralph G, Winter R, Michelitsch L, Tamussino K. Radicality of parametrial resection and dysfunction of the lower urinary tract after radical hysterectomy. *Europ J Gynaecol Oncol* 1991;**12**: 27.
30. Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stage IB to IIB cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; **156**:988-996.
31. Kenter GG, Angik AC, Heintz APM, Aartsen, Delemarre J, EJ, Hart AAM. Carcinoma of the uterine cervix stage I and IIA. Results of surgical treatment: complications, recurrence and survival. *Eur J Surg Oncol* 1989;**15**:55-60.
32. Benedetti-Panici P, Moneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 255 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996; **62**:19-24.
33. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2000;**79**:238-243.
34. Dargent D, Mathevet P. Schauta's vaginal hysterectomy combined with laparoscopic lymphadenectomy. *Balière's Clin Obstet Gynecol* 1995;**9**: 691-705.
35. Roy M, Plante M, Renaud MC, Tetu B. Vaginal radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy in the treatment of early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996;**62**:336-339.
36. Balaguero L. Tratamiento laparoscópico-transvaginal del carcinoma de cérvix. En: *Cirugía Ginecológica Transvaginal y Laparoscópica. Técnicas Integradas*. Madrid: Mosby-Doyma, 1996.
37. Schneider A, Possover M, Kamprath S. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy modified according to Schauta-Stoeckel. *Obstet Gynecol* 1996;**88**:1057-1060.
38. Renaud MC, Plante M, Roy M. Combined laparoscopic and vaginal radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;**79**:59-63.
39. Boike GM, Graham JE. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Oper Tech Gynecol Surg* 1997;**2**:180-186.
40. Dargent D. Laparoscopically assisted radical hysterectomy (distal "coelio-Schauta" procedure). En: *Laparoscopic Surgery in Gynaecological Oncology*. D. Querleu, J.M. Childers, D. Dargent (eds). Oxford: Blackwell Science, 1999; pp. 63-69.
41. Dargent D, Brun JL, Roy M. La trachélectomie élargie. Une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *J Obstet Gynecol* 1994;**2**:285-292.

42. Plante M, Roy M. Radical trachelectomy. *Oper Tech Gynecol Surg* 1997;**2**:187-199.
43. Shepherd JH. Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1998;**105**:912-916.
44. Roy M, Plante M. Pregnancies following vaginal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**179**:1491-1496.
45. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy. A treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;**88**:1877-1881.
46. Covens A, Shaw P, Murphy J, De Petrillo D, Lic-krish G, La Framboise S, Rosen B. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-IB carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;**86**:2273-2279.
47. Canis M, Mage G, Pouly JL, Pomel C, Wattiez A, Glowaczover E, Bruhat MA. Laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Baillière's Clin Obstet Gynecol* 1995;**9**:675-689.
48. Spirtos NM, Schlaerth JP, Ballon SC. Laparoscopic radical hysterectomy (Type III) and aortic and pelvic lymphadenectomy. *Oper Tech Gynecol Surg* 1997;**2**:200-218.49. Bronow RC. In search of clinical pathways: Illumination on illusion. A cervix cancer survey. *Gynecol Oncol* 2000;**79**:143-145.

# Cáncer de cérvix

A. Biete

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix, pese a la disminución de su incidencia en los países occidentales, sigue siendo un problema clínico relevante por varios motivos fundamentales:

- a. Mantenimiento de un porcentaje significativo de diagnóstico inicial en fases localmente avanzadas (E IIB/III).
- b. Incremento del número de adenocarcinomas, a los que se atribuye un peor pronóstico.
- c. Aparición de formas especialmente agresivas, con rápido crecimiento, en mujeres jóvenes.

## PROGRESOS RECIENTES EN TERAPÉUTICA

### Diagnóstico de extensión local: topografía tumoral

Tradicionalmente la exploración ginecológica con inspección especular y tacto bimanual ha sido el pilar básico y exclusivo del estadiaje. La RM permite de forma fiable una visión de la extensión tumoral en diversas proyecciones, tanto en cérvix y vagina como, en menor grado, en parametrios. La TAC sigue teniendo validez en el estudio ganglionar.

### Descripción de factores pronósticos

Están ya hoy en día bien establecidos y son de utilidad para la indicación de radioterapia pos-

operatoria y/o quimioterapia adyuvante. Recordemos la afectación ganglionar, parametrial, grado histológico, volumen tumoral superior a 4 cm, histología, infiltración profunda del estroma cervical, permeación vasculo-linfática, etc. Persiste la controversia en el valor de algunos de ellos, pero los fundamentales, tanto en la literatura como en la revisión de nuestra serie personal, son los dos primeros: afectación ganglionar e invasión parametrial.

### Indicaciones en estadios iniciales (IB-IIA)

No han variado en los últimos años, existiendo similares resultados entre cirugía radical o radioterapia. El criterio depende de los centros, pero en general, suele preferirse la cirugía en mujeres jóvenes, en especial por la preservación ovárica que permite. La optimización de las técnicas quirúrgicas y radioterápicas permite en estos estadios un alto índice de curaciones (alrededor del 85-90%) con mínima toxicidad. El interés actual se centra en identificar el subgrupo que, pese a ser estadio inicial, evoluciona desfavorablemente por su tendencia a la recidiva local y a la diseminación metastásica precoz.

### Estadios localmente avanzados (IIB-III)

En este subgrupo se ha registrado en los últimos 5 años un progreso real en las expectativas de curación. Ello se debe a varios factores, entre ellos debemos destacar:

### **a. Radioterapia conformada.**

La RDT con aceleradores lineales de alta energía, la simulación virtual en TAC/RM, la dosimetría tridimensional y los haces conformados con moldes o colimadores multiláminas, han optimizado las distribuciones de dosis de la irradiación. Ello conlleva, mejor control locorregional con menor toxicidad.

### **b. Linfadenectomía pélvico-paraórtica laparoscópica**

Permite evaluar la afectación ganglionar, sobre todo la paraórtica, y con ello seleccionar adecuadamente los volúmenes de irradiación (pelvis exclusiva, pelvis ampliada, pelvis y paraórtica).

### **c. Braquiterapia**

La sistematización de las aplicaciones de los estadios avanzados y su perfeccionamiento técnico, han permitido incrementar las dosis (85 Gy a punto A en total) en el volumen tumoral sin mayor toxicidad. La disposición de equipos de alta y baja tasa de dosis (HDR, LDR) permite adaptarse mejor a la situación de cada enferma.

### **d. Radioquimioterapia**

La evidencia en diversos ensayos aleatorios publicados en 1999 de que la asociación de cisplatino a la radioterapia incrementaba la probabilidad de supervivencia entre un 50 y un 70% ha provocado un cambio total en los protocolos terapéuticos en todo el mundo (recuérdese la alerta clínica del NCI). La radioquimioterapia con platino es hoy el tratamiento estándar en estos estadios.

### **e. Hipoxia y control tumoral**

Es hoy en día conocida la relación entre hipoxia tumoral y niveles de hemoglobina en sangre. La hipoxia es un factor fundamental de radioquimiorresistencia y la optimización de la hemoglobina mediante EPO (eritropoyetina) es una medida correctora recomendable. El 60% de neoplasias de cérvix debutan con diversos grados de anemia y el índice de supervivencia se incrementa alrededor de un 15% en los subgrupos con cifras de hemoglobina superiores a 13 g/l.

## **PERSPECTIVAS DE FUTURO**

- Evaluación de la radioterapia hiperfraccionada.
- Evaluación de nuevos esquemas de radioquimioterapia que potencien el efecto del platino (taxanos? vinorelbina? en tratamientos con intención curativa).
- En estadios diseminados o recidivas, contrastar los resultados del estudio del GOG (169) sobre la ventaja de asociar paclitaxel al platino (36% RO frente a 19% aunque igual supervivencia).
- Evaluar nuevos fármacos adyuvantes no quimioterápicos.

## **CÁNCER DE VEJIGA**

La cistectomía radical es el tratamiento estándar del cáncer infiltrante de vejiga, aunque la supervivencia a los 5 años no supera el 50% con una alta incidencia de metástasis superior al 40-50%.

Históricamente, la RDT radical consigue el control local en aproximadamente un 35-45% de los casos de cáncer de vejiga infiltrante con supervivencias a los 5 años del 23 al 40%. Los resultados de la QT en enfermedad avanzada condujeron a la integración de ambas terapéuticas. Así, estudios iniciales sugirieron que la combinación de RTU máxima, seguida de RDT y QMT basada en el cisplatino conseguía mejorar la tasa de respuestas clínicas completas así como la supervivencia libre de recidiva vesical.

La mayoría de los estudios con RT-QT concomitante son estudios fase II, combinando cisplatino asociado o no a otras drogas y RDT en diversos esquemas. Las tasas de remisiones completas de estos estudios son del 50-85% con una mediana del 70% y supervivencias a los 3 años del 50-80%.

El grupo de París utilizó RTU+ 5-FU+CDDP concomitante con RDT con una tasa de RC del 77% y una supervivencia a 5 años del 63%.

El grupo de Erlangen con radioquimioterapia con cisplatino tras RTU máxima mostró una tasa de respuesta del 85% con una supervivencia a los

5 años del 61% y un 47% con vejiga funcional. En la actualidad, el RTOG en su ensayo 97-06 está desarrollando una estrategia de tratamiento conservador en pacientes con cáncer de vejiga operable estadios T2-T4a sin hidronefosis, mediante RTU máxima seguida de radioterapia hiperfraccionada acelerada modificada tipo sobreimpresión concomitante (1,8 Gy en pelvis más sobreimpresión en vejiga de 1,6 Gy durante 12 días combinada con CDDP 20 mg/ m<sup>2</sup> en los 2 primeros días de cada una de estas semanas, seguido de radioquimioterapia de consolidación en los pacientes con RC comprobada en cistoscopia. Dosis total en vejiga de 64,8 Gy. En los pacientes que no responden en la fase inicial se procede a cistectomía radical.

En la actualidad, el grupo urooncológico del

Hospital de la Princesa de Madrid ha adaptado este protocolo y nuestro centro está valorando su implementación.

Resumiendo, el tratamiento conservador de cáncer de vejiga infiltrante, mediante RTU radical y radioquimioterapia concomitante basada en el cisplatino y en el caso de la RDT, optimizada (hiperfraccionada y planificada en 3-D), presenta en diversas series resultados equivalentes a la cirugía, con conservación de vejiga normofuncionante. No obstante, la combinación de las diferentes estrategias terapéuticas en este intento conservador precisa de un grado máximo de colaboración y confianza entre varios Servicios Hospitalarios, por lo que desgraciadamente sólo resulta viable en escasos centros caracterizados por la capacidad de trabajo en común.



# Radioquimioterapia en el cáncer de cérvix

S. Marín i Borràs

El tratamiento habitual y estándar para los cánceres de cuello uterino, según el estadio de cada caso, ha sido hasta hace bien poco tiempo la cirugía o la radioterapia o ambas. Así, pues, los estadios iniciales han sido predominantemente tratados con cirugía, salvo en aquellos casos con contraindicación quirúrgica médica asociada, aún asumiendo que para los estadios Ib y IIa, los resultados en cuanto a supervivencia con cirugía y radioterapia son superponibles, dependiendo la elección de una u otra de las preferencias de cada institución, patologías médicas asociadas y condiciones de la enferma, así como de las características del tumor. La indicación de radioterapia adyuvante a la cirugía nace ante la presencia de factores de riesgo en el estudio histológico. Por otro lado, en los estadios considerados localmente avanzados el tratamiento estándar ha sido, tradicionalmente, la radioterapia exclusiva, al menos hasta hace bien poco tiempo.

Los resultados terapéuticos, ampliamente publicados a lo largo de los años, son excelentes en los estadios iniciales, tanto con radioterapia como con cirugía, como también en aquellas series que combinan la cirugía con una radioterapia adyuvante postquirúrgica. Pero cuando hablamos de estadio Ib y IIa voluminosos y de estadios más avanzados, los resultados en supervivencia han seguido siendo decepcionantes a pesar de la habilidad técnica de los cirujanos y de las mejoras tecnológicas, en cuanto a energía y diseño de la técnica, que

se han conseguido en radioterapia en las últimas décadas.

La quimioterapia hizo su aparición en el campo del tratamiento del cáncer de cérvix, como indicación paliativa en la enfermedad diseminada. Posteriormente, se han ido ampliando sus indicaciones y, sobretodo, en el tratamiento de los estadios voluminosos y localmente avanzados, en un intento de mejorar los resultados.

Como definición general, la administración de tratamiento citostático, en función del momento de su inclusión en el tiempo global de toda la estrategia terapéutica, la podemos clasificar como tratamiento sistémico primario o neoadyuvante, concomitante (a la terapéutica de base, en este caso: cirugía y/o radioterapia), y adyuvante (también a la terapéutica de base, habitualmente a la cirugía, combinada o no con irradiación). A continuación revisaremos la contribución de los citostáticos en el tratamiento de los tumores de cérvix, administrados en cada uno de estos momentos:

**1. Quimioterapia neoadyuvante:** la intención era mejorar el control local, sobretodo en aquellos casos con gran volumen de enfermedad, junto con el tratamiento de unas hipotéticas micrometástasis, dado que la causa de fracaso en estas enfermedades muchas veces no ha sido la recidiva loco-regional sino la incidencia de metástasis y su evolución. Con estos esquemas se llevaron a cabo múltiples estudios, sobretodo en los años 80 y también a principios de los 90, sin que se demostra-

ran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia y control local a favor de la quimioterapia primaria frente a la terapéutica convencional e, incluso, con resultados muchas veces contradictorios, como lo demuestran las múltiples citas bibliográficas<sup>(1-6)</sup>.

En resumen, con todo y los resultados contradictorios obtenidos en los distintos estudios publicados, parecía que a pesar de una alta tasa de respuesta y de una tendencia a un mayor control local, con una tasa de toxicidad aceptable aunque alta a nivel postquirúrgico, no había variaciones a nivel de la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global a los 5 años, quizás debido a que no parece haber una clara mejoría en la tasa de metástasis a distancia.

**2. Quimioterapia intraarterial.** Se administra, habitualmente, como pauta de neoadyuvancia. Se intenta aumentar el control local utilizando la ventaja “teórica” de administrar la droga citostática a más alta concentración a nivel del propio tumor y con una menor toxicidad. Con estos trabajos se han llegado a publicar tasas de respuesta que oscilan entre el 71,1% y el 100%, incluso se ha hablado de disminución importante del volumen tumoral y de la presencia de factores pronóstico desfavorables y mejora del índice de operabilidad de las pacientes, e incluso, de mejoría en las tasas de supervivencia, sobretodo en los estadios localmente avanzados en que se hacía posible la cirugía después de la quimioterapia intrarterial<sup>(7-9)</sup>.

En estos estudios, en general, es criticable la comparación de pacientes de períodos distintos y el bajo número de enfermas implicadas en las distintas ramas a estudio, así como, en ocasiones, el desequilibrio entre los grupos comparados. Por otra parte, suelen ser estudios con muy cortos períodos de seguimiento.

**3. Quimioterapia adyuvante.** Se ha indicado sobretodo después de la cirugía con estudio anatomopatológico confirmatorio de invasión ganglionar, situación más frecuente cuanto más avanzado es el estadio clínico, menor diferenciación tumoral y mayor volumen tumoral.

Las ventajas teóricas son el conocimiento pre-

ciso y exacto del estado ganglionar, administración de los citostáticos con un menor volumen tumoral y unos probables efectos tóxicos que no suman a los de la radioterapia.

Los inconvenientes son varios. En resumen, podemos decir que:

- Cuando algunos autores proponían quimioterapia como único tratamiento adyuvante a la cirugía, esto parecía muy arriesgado dada la eficacia moderada de estos citostáticos frente a tumores de alto riesgo de recidiva.
- Otros autores proponían mantener los mismos tratamientos estándar pero intercalando la quimioterapia entre cirugía y radioterapia, sobretodo en estadios iniciales pero con afectación ganglionar pélvica e incluso lumboaórtica. El argumento era la necesidad de administrar primero la quimioterapia por su ineficacia en áreas irradiadas y con el objetivo de esterilizar las probables metástasis subclínicas y disminuir el riesgo de recidivas locales. En contra de esta pauta se argumenta el retraso del inicio de la irradiación que esto implica, retraso con efectos perjudiciales en los resultados finales. Por tanto, la propuesta sería administrar los citostáticos después de la radioterapia, con lo que las posibles micrometástasis quedan sin tratar durante el tiempo que dure la irradiación.

En conclusión, los resultados obtenidos con los estudios llevados a cabo en el terreno de la adyuvancia no demuestran tampoco grandes beneficios ni en cuanto a tasas de recidiva ni en cuanto a la incidencia de supervivencia global, teniendo en cuenta que al no haber volumen tumoral para medir la respuesta obtenida hay que basarse en estos criterios de tasa de recidiva y progresión, así como de la tasa de supervivencia, para valorar los resultados obtenidos<sup>(10-13)</sup>.

**4. Quimioterapia concomitante.** El tratamiento concomitante de quimioterapia y radioterapia empieza a proponerse frente a los tumores voluminosos o localmente avanzados, de una parte ante la falta de resultados claramente concluyentes con los citostáticos neo y adyuvantes y, de otra parte, intentando conseguir ventajas del efecto radiosensibilizante de algunas drogas, de poder

tratar unas hipotéticas micrometástasis desde el inicio de la estrategia terapéutica multidisciplinaria, al mismo tiempo que tampoco se retrasa el inicio de la irradiación y, en definitiva, no se aumenta el tiempo global de tratamiento. La contrapartida a estas presupuestas ventajas era la posibilidad de una mayor toxicidad y las dificultades para llevar a cabo la radioterapia.

Hay que tener en cuenta en estos estudios que la respuesta se evalúa después de también un tratamiento con radioterapia, por tanto, es difícil valorar el propio y exclusivo efecto de la quimioterapia como no sea sobre la incidencia y duración de la supervivencia, mientras que la tasa de respuesta hay que compararla con las obtenidas por los tratamientos con radioterapia exclusiva y no con los obtenidos por la quimioterapia en pacientes de indicación exclusivamente paliativa.

Con los primeros estudios, se apreció que las tasas de respuestas eran altas, variando entre el 60 y el 100% y una toxicidad aguda buena, obligando raramente a introducir cambios en el esquema de radioterapia. Entre estos investigadores podríamos destacar el trabajo de Souhami<sup>(14)</sup>, estudio prospectivo con 50 pacientes en estadios localmente avanzados de cáncer de cérvix, con el objetivo de valorar la eficacia y la toxicidad de la administración concomitante de cisplatino semanal con irradiación pélvica, obteniendo con un seguimiento medio de 27 meses una tasa de respuestas completas del 88% (44 de las 50 pacientes evaluadas), con una supervivencia actuarial a los 44 meses del 65%; las tasas de fracasos locales y a distancia fueron respectivamente de 26 y 24%, pero con sólo 7 recidivas en pelvis en el grupo de pacientes que consiguieron la respuesta completa. La tolerancia también fue buena, aunque las complicaciones tardías, a nivel gastrointestinal, fueron elevadas.

También el grupo canadiense del Princess Margaret Hospital publicó en el año 1.998 un estudio randomizado en cuatro brazos, abarcando pacientes con cáncer de cérvix en estadios Ib2 (diámetro de 5 cm o mayor) hasta el estadio IVa<sup>(15)</sup>. Los cuatro brazos eran:

a. Radioterapia pélvica (50 Gy) y braquiterapia.

- b. Radioterapia pélvica (50 Gy) y braquiterapia + infusión de 5-Fluorouracilo.
- c. Radioterapia pélvica hiperfraccionada parcialmente (52,8 Gy en 33 fracciones, 2 fracciones los 4 primeros y los 4 últimos días) y braquiterapia.
- d. Radioterapia pélvica hiperfraccionada parcialmente (52,8 Gy en 33 fracciones, 2 fracciones los 4 primeros y los 4 últimos días) y braquiterapia + infusión de 5-Fluorouracilo.

Los resultados obtenidos no demostraron diferencias en cuanto a la supervivencia ni al control local para el grupo entero, con cifras de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de 45, 53, 58 y 69% respectivamente. En cambio, si se hallaron diferencias al subdividirlos por estadios, encontrando una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, para los estadios Ib2, IIa y IIb, en el grupo de radioterapia estándar y infusión de 5-Fluorouracilo, con cifras en cada brazo respectivamente de 39, 76, 58 y 65%, demostrándose en el estudio multivariado que la única variable con significación estadística era la administración de 5-Fluorouracilo. Las complicaciones serias tardías en vejiga e intestino tuvieron una tasa del 5,9%.

A partir de aquí son múltiples las experiencias que podemos hallar en la literatura<sup>(16-22)</sup>, destacando quizás por su trayectoria y conclusiones los estudios de radioquimioterapia concomitante del Gynecologic Oncology Group (GOG): en un primer tiempo se demostró cierto beneficio a nivel de la supervivencia con hidroxurea<sup>(23)</sup>, después se comparó esta droga con el misonidazole, en un estudio con 308 pacientes en estadio IIb a IVa sin afectación paraórtica, sin hallarse diferencias significativas en cuanto a supervivencia media o libre de enfermedad y destacando únicamente como toxicidad aguda una tasa de leucopenia grado 3-4 del 16,8%, en el grupo tratado con hidroxurea<sup>(24)</sup>. Posteriormente, se incorporó el cisplatino a estos esquemas, por su evidente efecto radiosensibilizante, siempre con toxicidad aceptable<sup>(25)</sup>.

En el mes de mayo de 1999 se publicó otro estudio del GOG<sup>(26)</sup>: se randomizaron pacientes con cáncer de cérvix uterino en estadios IIb, III y IVa,

con cadenas ganglionares paraórticas negativas por estadiaje quirúrgico, a recibir radioterapia externa y endocavitaria combinada concomitantemente con 5-fluorouracilo y cisplatino (177 pacientes), frente a un segundo grupo con la misma radioterapia pero con quimioterapia con hidroxiurea, también concomitante (199 pacientes), obteniendo mejores resultados en el primer grupo en cuanto a supervivencia global y también para la supervivencia libre de enfermedad, con tolerancia aceptable, siendo la toxicidad más frecuente la hematológica y/o gastrointestinal en ambos grupos, aunque las leucopenias severas fueron más frecuentes para el grupo que recibió hidroxiurea (24% versus un 4%).

Es a partir de mediados del año 1999, a raíz de las publicaciones simultáneas de radioquimioterapia concomitante en "The New England Journal of Medicine"<sup>(27-29)</sup>, en que prácticamente se establece como terapia estándar, básicamente para los carcinomas de cérvix localmente avanzados, la radioterapia administrada concomitantemente con esquemas de cisplatino semanal. Merece la pena comentar estas tres publicaciones:

1. La primera de ellas, firmada por Morris<sup>(27)</sup>, se trataba de un estudio de la RTOG, randomizando en dos brazos, 193 pacientes en cada uno de ellos y un seguimiento medio de 43 meses, con pacientes afectas de carcinoma de cérvix localmente avanzado, estadios desde el Ib2 al IVA, incluyendo para los estadios Ib2 y IIa aquellos tumores de más de 5 cm o con afectación ganglionar pélvica. Uno de los brazos recibía irradiación externa sobre pelvis y cadenas paraórticas ("técnica en raqueta") hasta 45 Gy y braquiterapia endocavitaria, mientras que el segundo grupo recibía irradiación externa sobre pelvis únicamente, también hasta 45 Gy, y braquiterapia endocavitaria, concomitantemente con dos ciclos de fluorouracilo y cisplatino. Los resultados mostraron en el grupo de estudio una baja incidencia de efectos agudos (hematológicos y digestivos), con una buena tolerancia, a pesar de ser más frecuentes que en el grupo de irradiación exclusiva. En cuanto a los efectos tardíos, grados 3-4, no demostraron diferencias entre ambos grupos. La

supervivencia global a los 5 años fue mejor en el grupo de radioquimioterapia (73% versus 58%,  $p=0,004$ ), pero esto se perdía al comparar los subgrupos de estadios EIII y IVA, mientras que la supervivencia libre de enfermedad también fue mejor para el grupo de estudio (67% versus 40%  $p<0,001$ ). Obtuvieron menor tasa de recidivas locales (35% versus 19%) y a distancia.

La conclusión, pues, fue recomendar radioquimioterapia concomitante a las enfermas de cáncer de cérvix localmente avanzado, aunque dejaban pendiente por definir el papel de la técnica "en raqueta" con esquemas de quimioterapia concomitante.

2. La segunda publicación se trataba de un estudio del Gynecologic Oncology Group (GOG)<sup>(28)</sup> en que comparaban radioterapia pélvica concomitante con quimioterapia, según 3 esquemas distintos: cisplatino versus hidroxiurea versus cisplatino + 5-fluorouracilo + hidroxiurea. Se randomizaron un total de 526 pacientes, distribuidos en estos 3 brazos.

De nuevo las conclusiones fueron una mejor supervivencia global y libre de enfermedad para los grupos que recibían tratamiento citostático con esquemas de cisplatino, con resultados superiores con esquemas de radioquimioterapia concomitante para estadio IIb, III, IVa sin presencia de adenopatías paraórticas y se reafirmaron en el uso de esquemas con cisplatino, de forma única o combinado, aunque las combinaciones con más de una droga sólo aumentaban la toxicidad, sin ningún otro beneficio evidente.

3. El tercer artículo, también el marco del GOG<sup>(29)</sup>, randomizaba 369 pacientes afectas de carcinoma de cérvix en estadio Ib2 (tumores a partir de 4 cm) a recibir radioterapia exclusiva frente a una combinación radioquimioterapia con cisplatino a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> por semana, hasta 6 ciclos, junto con el mismo esquema de radioterapia que el grupo de irradiación exclusiva; a continuación, entre 3 y 6 semanas después, todas las pacientes eran sometidas a una histerectomía extrafascial. Se excluyeron todas aquellas pacientes en las que, previo al tratamiento, se habían diagnosticado adenopatías patológicas.

Los resultados demostraron una ventaja significativa a los 5 años para el grupo de tratamiento radioquimioterápico en cuanto a la supervivencia global (83% *versus* 74%) y la libre de enfermedad (79% *versus* 63%), mientras que en las piezas de histerectomía se apreció más persistencia de enfermedad en las pacientes exclusivamente irradiadas (54% *versus* 41%) y las tasas de recidiva también fueron inferiores en el grupo de terapia combinada (21% *versus* 37%), sobretodo por lo que respecta a las recidivas locales. Los efectos secundarios fueron superiores en el grupo de radioquimioterapia, básicamente de tipo hematológico (35% *versus* 13%). Concluyeron, pues, que la radioquimioterapia concomitante ha de ser el tratamiento estándar, mientras que es más dudoso el beneficio obtenido con la cirugía después del tratamiento combinado.

Posteriormente, estas pautas también se han generalizado para tratar aquellas pacientes operadas y que por factores de riesgo eran tributarias de tratamiento adyuvante postquirúrgico. Entre otras publicaciones que acaban preconizando el uso de esquemas de radioquimioterapia concomitante de forma adyuvante, destacaríamos la experiencia del Southwest Oncology Group<sup>(30)</sup>, publicada el año 2000, y en la que pacientes afectas de carcinomas escamosos, adenocarcinomas o adenoescamosos de cérvix, en estadios Ia2, Ib y IIa, sometidas a histerectomía radical con doble anexectomía y linfadenectomía pélvica, en los que se constató la presencia de factores de alto riesgo (afectación ganglionar, parametrial o de márgenes quirúrgicos), se randomizaron a recibir radioterapia pélvica convencional (116 p.) o la misma radioterapia junto con tratamiento citostático con cisplatino y 5-fluorouracilo, 4 ciclos (127 p.), iniciándose siempre el tratamiento adyuvante entre las 6-7 semanas postcirugía. Con los resultados obtenidos concluyen que:

- El tratamiento con radioquimioterapia concomitante adyuvante mejora las cifras de supervivencia global y libre de enfermedad para pacientes con estadios precoces pero con factores de alto riesgo.

- El tratamiento combinado adyuvante disminuye la incidencia de recidivas.
- La toxicidad hematológica es superior para este tipo de terapéutica.
- A la quimioterapia se le imputa un papel radiosensibilizante a la vez que actúa a nivel sistémico.

Para acabar, hacer referencia a otras líneas de investigación clínica sobre el tratamiento de estos tumores, como por ejemplo los estudios con esquemas de quimioterapia primaria en “ciclo de administración rápida”<sup>(31)</sup>, estudios fase I-II con quimio-radioterapia concomitante preoperatoria<sup>(32)</sup>, estudios de efectividad y toxicidad con otras drogas.

En resumen, de los trabajos más importantes del tratamiento con radioquimioterapia concomitante se desprende una experiencia obtenida en base a un grupo de más de 2000 pacientes que demuestra una mejor supervivencia global y libre de enfermedad con esquemas de cisplatino, sólo o junto con 5-fluorouracilo, también parece ser eficaz la epirrubicina, y se ha apreciado una disminución en la tasa de recidivas locorregionales, aunque es necesario destacar que la mayoría de estos estudios refieren en el brazo de radioterapia exclusiva unos resultados inferiores, a igualdad de estadio, a los publicados en la literatura<sup>(33)</sup>. Por otra parte, hace falta la confirmación de estos resultados de forma universal en la mayoría de centros y también es necesario un mayor seguimiento.

En conclusión, hasta lo que hoy sabemos podemos decir que:

- Los conceptos básicos en que se apoya, actualmente, el tratamiento de radioquimioterapia concomitante son un efecto radiosensibilizador de los citostáticos en administración simultánea, junto con un efecto de cooperación entre ambas armas terapéuticas: efecto locorregional para la radioterapia y frente las micrometástasis para la quimioterapia.
- De los datos que tenemos se desprende que se obtiene un aumento en el control local y en la supervivencia global con radioquimioterapia concomitante.

- Para los estadios Ib, IIa y IIb con factores de mal pronóstico (tamaño tumoral de más de 4 cm, afectación ganglionar pélvica, afectación microscópica de parametrios en caso de cirugía primaria) y sin afectación del territorio ganglionar paraórtico, la radioquimioterapia concomitante primaria o adyuvante hay que considerarla como el tratamiento estándar.
- Para los estadios IIb, III y IVa, sin afectación ganglionar paraórtica, también parece haber un beneficio en la supervivencia con el tratamiento de radioquimioterapia concomitante, aunque este beneficio es menos evidente para los estadios III y IVa, y queda más en duda cuando hay afectación ganglionar paraórtica.
- La toxicidad aguda con los esquemas habituales de concomitancia de radioquimioterapia es básicamente hematológica y digestiva, y es mayor que con irradiación exclusiva, aunque a largo plazo no parece haber más efectos tardíos con la terapia combinada.
- La droga más utilizada es el cisplatino, aunque todavía no queda claro el mejor esquema de administración, destacando entre los más frecuentemente utilizados:
  - 40 mg/m<sup>2</sup>/ semanales.
  - 50-75 mg/m<sup>2</sup>/ 3-4 semanas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Park TK et al. Role of induction chemotherapy in invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991;**41**: 107-112.
2. Souhami L, Gil RA, Allan SE et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991;**9**: 970-977.
3. Kumar L et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: A randomized cervical study. *Gynecol Oncol* 1994;**54**:307-315.
4. Leborgne F, Leborgne JH, Doldan R, Zubizarreta E, Ortega B, Maisonneuve J, Musetti E, Hekimian L, Mezzera J. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;**37**(2): 343-350.
5. Chauvergne J, Lhomme C, Rohart J, Heron JF, Ayme Y, Goupil A, Fargeot P, David M. Chimotherapie neoadjuvante des cancer du col uterin aux stades IIb et III. Resultats eloignes d'un essai randomise pluricentrique portant sur 151 patients. Groupe cooperateur de gynecologie de la Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). *Bulletin du Cancer* 1993;**80**(12): 1069-1079.
6. Russell AH, Shingleton HM, Jones WB, Stewart AK, Fremgen A, Winchester DP, Clive R, Chmiel JS. Trends in the use of radiation and chemotherapy in the initial management of patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;**40**(3): 605-613.
7. Sueyama H, Nakano M, Sakumoto K, Toita T, Takizawa Y, Moromizato H, Kakihana Y, Kushi A, Higashi M et al. Intra-arterial chemotherapy with cisplatin followed by radical radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 1995;**59**(3): 327-332.
8. Yamakawa Y, Fujimura M, Hidaka T, Hori S, Saito S. Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy in patients with stage IB2-IIIB cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2000;**77**:264-270.
9. Ishiko O, Sumi T, Yasui T, Matsumoto Y, Kawamura N, Ogita S, Kamino T, Nakamura K, Yamada R. Balloon-occluded arterial infusion chemotherapy, simple total hysterectomy, and radiotherapy as a useful combination-therapy for advanced cancer of the uterine cervix. *Oncology Reports* 2000;**7**:141-144.
10. Lai CH, Lin TS, Soong YK, Chen HF. Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;**35**:193-198.

11. Sivanesaratnam V, Jayaiakshmi P. Mytomicin C adjuvant chemotherapy followed after Wertheim's hysterectomy for stage IB cervical cancer. *Cancer* 1989;**64**:798-800.
12. Tattersall MHN, Ramirez C, Coppleson M, Elliot P. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer patients with pelvic lymph nodes metastases. *Gynecol Oncol* 1992;**46**:176-181.
13. Killackey MA, Boardman L, Carroll DS. Adjuvant chemotherapy and radiation in patients with poor prognostic stage IB/IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993;**49**:377-379.
14. Souhami L, Seymour R, Roman TN, Stanimir GW, Trudeau M, Clark BG, Freman CR. Weekly Cisplatin plus External Beam Radiotherapy and High Dose Rate Brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993;**27**(4): 871-878.
15. Thomas G, Dembo A, Ackerman I, Franssen E, Balogh J, Fyles A, Levin W. A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-Fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 1998;**69**:137-145.
16. Wong LC, Choo YC, Choy D, Sham JST, Ma HK. Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by Cis-platinum in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;**35**:159-163.
17. Heaton D, Yorda E, Reddy S et al. Treatment of 29 patients with bulky squamous cell carcinoma of the cervix with simultaneous Cisplatin, 5-Fluorouracil, and split-course Hyperfractionated Radiation Therapy. *Gynecol Oncol* 1990;**38**:323-327.
18. Drescher CW, Reid GC, Terada K et al. Continuous infusion of low-doses 5-Fluorouracil and Radiation Therapy for poor-prognosis squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1992;**44**: 227-230.
19. Percey RG, Stuart GC, MacLean GD, Nation JG, Arthur K, Lukka H, Jeffrey J, James K, Brundage M. Phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of concurrent Cisplatin and Radiation Therapy in the treatment of patients with locally squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology* 1995;**58**(1):34-41.
20. Christie DR, Bull CA, Gebiski V, Langlans AO. Concurrent. 5-Fluorouracil, Mitomycin C and irradiation in locally advanced cervix cancer. *Radiot-herapy & Oncology* 1995;**37**(3):181-189.
21. Lin JC, Ho ES, Yang CH, Liu FS. High complete response rate of concomitant chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 1996;**61**(1):101-108.
22. Pras E, Willemse PH, Boonstra H, Hollema H, Heesters MA, Szabo BG, de Bruijn HW. Concurrent chemo and radiotherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Annals of Oncology* 1996;**7**(5): 511-516.
23. Hreshchyshy MM, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW, Shingleton HM, Blessing JA. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages III or IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1979;**5**: 317-322.
24. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G et al. Hydroxiurea versus Misonidazole with Radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1993;**11**:1523-1528.
25. Stehman FB, Bundy BN. Carcinoma of the cervix treated with chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 1993;**71**:1697-1701.
26. Whitney Dh W, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Clarke-Pearson DL, Liao SY. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin versus Hydroxiurea as an adjunct

- to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;**17**(5): 1339-1348.
27. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;**340**: 1137-1143.
28. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent Cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;**340**:1144-1153.
29. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Munderspach LI, Chafe WE, Suggs III ChL, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;**340**: 1154-1161.
30. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Alberts DS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;**18**:1606-1613.
31. Symonds RP, Habeshaw T, Reed NS, Paul J, Pyper E, Yosef H, Davis J, Hunter R, Davidson SE, Stewart S, Cowie V, Sarkar T et al. The Scottish and Manchester randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer. *European Journal of Cancer* 2000;;**36**:994-1001.
32. Mancuso S, Smaniotto D, Panici PB et al. Phase I-II of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2000;**78**:324-328.
33. Perez CA, Grigsby PW, Chao C, Mutch DG, Lockert MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma. The uterine cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;**41**(2): pp. 307-317.

# Carcinoma de endometrio.

## Anatomía patológica. Estadaje

E. Condom, A. Vidal

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma de endometrio (CE) es el más frecuente de los tumores infiltrantes del tracto genital femenino en los países occidentales desarrollados. El correcto manejo clínico de las pacientes requiere tener en cuenta distintas variables que determinan el pronóstico. Una parte importante de esta información pronóstica se obtiene del estudio anatomopatológico del material obtenido en las maniobras de estadaje quirúrgico.

### OBJETIVOS

1. Describir brevemente la morfología y los principales tipos histológicos de CE.
2. Comentar algunos aspectos relacionados con el estadaje de CE.

### CARCINOMA DE ENDOMETRIO. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

#### CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

El útero puede estar aumentado de tamaño y adoptar una configuración globulosa, pero en muchos casos es normal o incluso pequeño. El tumor puede afectar difusamente la cavidad endometrial o constituir una o varias masas polipoides o una lesión circunscrita. La mayoría de los tumores son al menos parcialmente exofíticos, con una superficie vellosa o granular bajo la cual se encuentra una masa friable de tejido blanco-grisáceo o

rosado. Cuanto mayor es el volumen de la masa tumoral que protruye en el interior de la cavidad uterina mayor es la probabilidad de que exista invasión miometrial. Ésta puede tener un aspecto expansivo o presentar bordes irregulares, infiltrativos, a través de la pared miometrial.

#### CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

En más del 75% de los casos, el CE es de tipo *endometrioide*, en el que la proliferación tumoral tiene características morfológicas que recuerdan el endometrio normal. El resto de casos corresponden a otros tipos histológicos que es importante identificar porque a menudo son más agresivos que la forma común de adenocarcinoma.

Utilizamos la clasificación histológica propuesta por la OMS y la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos que incluye siete tipos de carcinoma y varios subtipos del tipo endometrioide.

**I. Adenocarcinoma endometrioide (AE).** Constituye el 75-80% de los casos de CE. El patrón histológico es muy variable, dependiendo del grado de diferenciación, desde tumores muy bien diferenciados (difíciles de distinguir de hiperplasia endometrial) hasta tumores muy poco diferenciados (que plantean problemas de diagnóstico diferencial con carcinoma indiferenciado o con sarcoma).

Las formas mejor diferenciadas se caracterizan

por una proliferación compleja de estructuras glandulares y papilares. Los núcleos están estratificados, tienen discreta atipia y algunas mitosis. El estroma es fibroso, desmoplásico.

En los tumores menos diferenciados la neoplasia tiende a formar masas sólidas, se identifican pocas glándulas, los núcleos son grandes, atípicos y pleomórficos y las mitosis son frecuentes.

Las variantes *villoglandular*, *secretora* y *de células ciliadas* son poco frecuentes y, generalmente, de bajo grado.

*Adenocarcinoma endometriode con diferenciación escamosa.* Focos más o menos extensos de diferenciación escamosa se encuentran en alrededor del 25% de los casos de AE. Clásicamente, se denominaba "adenoacantoma" a aquellos tumores en que el elemento escamoso tiene apariencia benigna y "carcinoma adenoescamoso" a los AE con componente escamoso atípico, de aspecto maligno. Se ha visto que el grado de diferenciación del componente escamoso generalmente es similar al del componente glandular y, por tanto, se tiende a clasificar estos tumores simplemente como AE con diferenciación escamosa y gradarlos basándose en las características del componente glandular. Varios estudios han mostrado que, cuando se comparan grado por grado y estadio por estadio, no existen diferencias pronósticas entre los AE con diferenciación escamosa y el resto de AE.

**II. Carcinoma seroso.** En distintas series constituye entre el 1 y el 10% de los cánceres de endometrio. Afecta mujeres postmenopáusicas alrededor de los 70 años. El útero generalmente es pequeño y atrófico y el tumor, exofítico y papilar. Algunos casos se originan sobre pólipos endometriales. Histológicamente es idéntico al carcinoma seroso papilar del ovario y, como éste, tiene un comportamiento muy agresivo y es frecuente hallar diseminación peritoneal en el momento de la cirugía. Las células tumorales se disponen formando papilas, son muy atípicas y pleomórficas, con macronúcleos y frecuente multinucleación (grado nuclear 3). Tiene una marcada tendencia a invadir profundamente el miometrio y los vasos.

**III. Carcinoma de células claras.** Clásicamente llamado "mesonefroide", representa entre el 1 y el

5% de los casos de CE. Como el carcinoma seroso, suele verse en mujeres mayores, a menudo en estadios avanzados y tiene mal pronóstico. Morfológicamente es similar a los adenocarcinomas de células claras del ovario. Puede presentar distintos patrones de crecimiento (sólido, papilar, tubular, quístico) con células poligonales de citoplasma amplio y claro debido a la presencia de glucógeno y/o células "en tachuela" claras o eosinófilas. La atipia nuclear es marcada y el índice mitótico alto. El diagnóstico diferencial histológico se plantea con AE con cambios degenerativos de las células tumorales y con carcinoma secretor. Cuando el patrón de crecimiento es papilar puede confundirse con carcinoma seroso. De hecho, ambos tipos pueden coexistir y algunos autores creen que puede tratarse de variantes de un mismo tipo de tumor, biológicamente agresivo.

**IV. Carcinoma mucinoso.** Poco frecuente. Las células tumorales contienen mucina intracitoplásmica (semejantes a los tumores mucinosos del ovario). Una cuarta parte se originan de pólipos endometriales. Son generalmente tumores de bajo grado y poco invasivos, con buen pronóstico. En material de legrado puede ser difícil discernir si el tumor es de origen endometrial o endocervical.

**V. Carcinoma escamoso.** El carcinoma escamoso puro primario de endometrio es extremadamente raro. Sólo se aceptan como tales aquellos casos en que no existe conexión entre el tumor y el epitelio escamoso del cérvix y no hay carcinoma escamoso cervical. Se asocia con estenosis cervical y piometra. Puede originarse de una ictiosis *uteri*, situación en que el epitelio glandular endometrial es reemplazado por epitelio escamoso queratinizado. El carcinoma escamoso endometrial es un tumor agresivo, con supervivencias bajas incluso en estadio I.

**VI. Tipos mixtos de carcinoma.** Tumores que contienen una combinación de tipos histológicos, cada uno de los cuales constituye al menos un 10% del tumor. Se asume que el componente de tipo histológico más agresivo es el que determina el pronóstico, aunque esta cuestión es todavía objeto de controversia.

**VII. Carcinoma indiferenciado.** Es poco fre-

TABLA 1. CE. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS (FIGO 1988)

Estadio	I a	Tumor limitado al endometrio
	I b	Invasión de 50% o menos del miometrio
	I c	Invasión de más de 50% del miometrio
Estadio	II a	Afectación cervical (sólo glandular)
	II b	Afectación cervical (invasión estromal)
Estadio	III a	Invasión de serosa y/o anejos y/o citología peritoneal positiva
	III b	Afectación vaginal (metástasis o extensión directa)
	III c	Metástasis en ganglios pélvicos y/o paraaórticos
Estadio	IV a	Invasión de mucosa vesical y/o intestinal
	IV b	Metástasis a distancia, incluyendo ganglios intraabdominales y/o inguinales

cuenta, se presenta en mujeres mayores y conlleva mal pronóstico. Se clasifican como carcinomas indiferenciados aquellos tumores en que no existe evidencia de diferenciación glandular ni papilar ni escamosa. Pueden ser de célula grande o pequeña, algunos de estos últimos son parecidos a los carcinomas tipo *oat-cell* de pulmón y pueden tener rasgos neuroendocrinos.

## ESTADIAJE

(En otros apartados se comenta el papel de la histeroscopia y las técnicas de imagen en el diagnóstico y estadiaje del CE).

De acuerdo con la revisión de 1988 de los criterios de la FIGO, el estadiaje del CE es quirúrgico y debe incluir:

- Histerectomía total extrafascial con anexectomía bilateral y resección del tercio superior de la vagina.
- Lavados con suero fisiológico de la superficie peritoneal con objeto de obtener material para estudio citológico.
- Linfadenectomía pélvica y, eventualmente, paraaórtica.

TABLA 2. CARCINOMA DE ENDOMETRIO. GRADACIÓN

### Grado arquitectural

- G1. No más del 5% del tumor constituido por masas sólidas
- G2. Entre 6 y 50% del tumor constituido por masas sólidas
- G3. Más del 50% del tumor constituido por masas sólidas

### Grado nuclear

- G1. Núcleo oval. Cromatina uniformemente distribuida
- G2. Núcleos con características intermedias entre G1 y G3
- G3. Núcleos de gran tamaño, pleomórficos, cromatina irregular, nucléolos eosinófilos patentes

### Notas al sistema de gradación

- a. La presencia de atipia nuclear "notable", inapropiada para el grado arquitectural, incrementa en un punto el grado de los tumores que arquitecturalmente son G1 o G2
- b. En carcinomas serosos, de células claras y escamosos el grado nuclear tiene preferencia
- c. Los adenocarcinomas con diferenciación escamosa se gradan según el grado nuclear del componente glandular

- Revisión quirúrgica y eventual biopsia de cualquier lesión sospechosa de corresponder a tumor metastásico.

El estudio cuidadoso del material obtenido permite establecer el estadio (Tabla 1), el grado (Tabla 2) y otra serie de variables que constituyen datos de interés pronóstico.

El pronóstico del CE viene en buena medida determinado por el estadio de la enfermedad. Así, en un estudio poblacional se halló que la supervivencia a los 5 años era de 83% para el estadio I, de 73% en estadio II, de 52% para el estadio III y de 27% para estadio IV.

Pero un 75-80% de las pacientes se presentan en estadio I, con una expectativa de supervivencia del 80 al 95% a los 5 años. En este grupo es del máximo interés intentar identificar a la minoría de pacientes que tienen alto riesgo de recidiva. Para ello, el estudio anatomopatológico juega un papel importante merced a la determinación de los siguientes parámetros:

### Tipo histológico

Como ya se ha mencionado, generalmente se

considera que los carcinomas seroso, de células claras, indiferenciado y escamoso puro son tumores con peor pronóstico *per se* que el tipo común de AE. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que estos tumores suelen acumular otros varios factores de riesgo (invasión miometrial profunda, invasión vascular, alto grado) que hacen difícil evaluar cuál es el peso real que el factor "tipo histológico" tiene en su comportamiento agresivo.

### **Grado tumoral**

Se correlaciona con la invasión miometrial, la presencia de metástasis ganglionares y, en último término, con la supervivencia.

El actual sistema de gradación se basa tanto en la arquitectura como en las características nucleares (Tabla 2).

Existen problemas en su aplicación práctica, especialmente en cuanto a la reproducibilidad del grado nuclear, que dificultan la comparación entre distintos estudios y, consiguientemente, la validación clínica de este parámetro.

Últimamente se ha propuesto utilizar un sistema binario de gradación (en alto-bajo grado, según criterios arquitecturales) con la idea de mejorar la reproducibilidad en la estimación de este parámetro y también su significación pronóstica.

### **Invasión miometrial**

Es probablemente el factor pronóstico más importante en los estadios I y II. Se correlaciona con la presencia de metástasis ganglionares, con el índice de recidivas y con la supervivencia. En el sistema actual de estadaje los tumores limitados al cuerpo uterino (estadio I) se subdividen en Ia cuando no existe invasión miometrial, Ib cuando existe invasión de la mitad interna del miometrio y Ic cuando el tumor invade la mitad externa de la pared miometrial. Aunque, aparentemente, se trata de un esquema de clasificación simple y reproducible, la estimación precisa de este parámetro es a veces difícil (debido a la irregularidad de la unión endometriometrial, a la variabilidad del grosor del miometrio en distintas zonas y a la presencia de focos de adenomiosis). Por otro

lado, se han propuesto distintas formas de expresar esta invasión: en tercios del grosor miometrial, en mitades, en milímetros o en porcentaje del grosor del miometrio (medido desde la superficie del tumor o desde la unión endometriometrial normal), en distancia desde el nido invasivo más profundo hasta la serosa. Todo ello condiciona en gran medida la determinación de este parámetro. Incluso la existencia o no de invasión del miometrio puede ser difícil de afirmar en ciertos casos.

### **Afectación cervical**

Los tumores limitados al útero pero con afectación del cérvix se clasifican como estadio II, subdividiéndose en IIa cuando afectan sólo el epitelio cervical superficial o glandular y en IIb cuando el tumor invade el estroma cervical.

En general, la afectación cervical se asocia con grados más altos, mayor profundidad de invasión miometrial y mayor volumen tumoral. Cuando existe afectación cervical aumenta el riesgo de metástasis ganglionar y a distancia. También la afectación del segmento uterino inferior en carcinomas en estadio I se ha asociado con mayor riesgo de metástasis ganglionar y cuando están afectados istmo y cérvix la probabilidad de recidiva es significativamente mayor.

La presencia de fragmentos de carcinoma en la muestra "endocervical" de un legrado fraccionado no necesariamente significa que el cérvix esté invadido (a no ser que se observe tumor en continuidad con tejido cervical).

### **Invasión vascular**

Se detecta en aproximadamente el 15% de los casos de CE. En algunos estudios la invasión vascular intramiometrial es un factor predictivo de recidiva, independiente del grado y de la profundidad de invasión miometrial. Usualmente, sin embargo, la invasión vascular se encuentra en tumores de alto grado y profundamente mioinvasivos. Cuando existe invasión vascular se cuadruplica el riesgo de metástasis en ganglios pélvicos y se duplica la probabilidad de metástasis en ganglios aórticos. Incluso con ganglios negativos, el riesgo de recidiva es casi cuatro veces

mayor (26,5 frente a 7,7%) en pacientes con invasión vascular que sin ella.

Se ha visto que la presencia de infiltrados linfocitarios perivasculares en el miometrio es equivalente al hallazgo de invasión vascular y es también un factor pronóstico independiente. Se ha introducido el término "cambios asociados a invasión vascular" para referirse indistintamente a estos infiltrados linfocitarios o a invasión vascular inequívoca.

### Metástasis ganglionares

Se encuentran más a menudo cuando la afectación miometrial es profunda, en tumores de alto grado y cuando existe invasión cervical o vascular y se correlacionan con índices más altos de recidiva y peor supervivencia.

### Características del endometrio no tumoral

La presencia de hiperplasia atípica y de varios tipos de metaplasia en el endometrio no tumoral identifican a un subgrupo de pacientes con pronóstico favorable. Ello es debido probablemente a que estos tumores suelen ser de bajo grado y poco invasivos. Por el contrario, los tipos más virulentos de carcinoma -especialmente el carcinoma seroso- suelen acompañarse de endometrio atrófico. En estos tumores se ha descrito una lesión denominada "carcinoma endometrial intraepitelial", distinta de la hiperplasia, que podría ser la lesión precursora en estos casos.

### Citología peritoneal

La presencia de células malignas en el líquido peritoneal ha sido incorporada al sistema de estadije como estadio IIIa. Se encuentra entre el 12 y el 20% de las mujeres con CE. Este hallazgo es predictivo de otros factores de mal pronóstico (alto grado, invasión miometrial profunda, metástasis ganglionares), se asocia con un riesgo de recidiva significativamente aumentado y con supervivencias más bajas, aunque existen estudios con resultados contradictorios. Un trabajo reciente sugiere que la detección (por métodos inmunohistoquímicos) de células malignas en el peritoneo es un factor pronóstico independiente.

### Otras determinaciones

Otros factores con valor pronóstico en CE son la presencia de receptores hormonales en el tumor, la ploidia de DNA y los índices proliferativos, análisis morfométricos cuantitativos y la expresión de ciertos oncogenes. La mayor parte de ellos están relacionados con el grado tumoral y no son factores pronósticos independientes. Excepto en el caso de los receptores hormonales -por sus eventuales implicaciones terapéuticas- son de escaso valor clínico por el momento.

Finalmente, es importante remarcar que el estadije quirúrgico-patológico reglado del carcinoma de endometrio permite identificar casos de "pseudometástasis". Entendemos como tales aquellas lesiones benignas que, en la inspección quirúrgica macroscópica, pueden ser erróneamente interpretadas como diseminación metastásica: endosalpingiosis, reacciones granulomatosas a cuerpo extraño frente a restos de queratina producidos por el tumor e incluso peritonitis granulomatosas de origen infeccioso. Es, por lo tanto, esencial la toma de biopsias para estudio histológico de cualquier lesión sospechosa de corresponder a diseminación metastásica. Otro tipo de pseudometástasis que puede dar lugar a sobrestadije clínico son los tumores sincrónicos de endometrio y ovario. El estudio histológico permite, en algunos casos, discernir si se trata de metástasis ovárica del tumor endometrial (estadio IIIa de endometrio) o de un tumor primario ovárico sincrónico (estadio I de endometrio y de ovario) que puede tener un pronóstico mucho mejor.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Cancer* 1992;**69**:488-495.
2. Ambros RA, Kurman RJ. Combined assessment of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer* 1992;**69**: 1424-1431.

3. Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with Stage I uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion, and vascular invasion. *Gynecol Oncol* 1992;**45**:235-239.
4. Benevolo M, Mariani L, Vocaturo G, Vasselli S, Natali PG, Mottolese M. Independent prognostic value of peritoneal immunocytoanalysis in endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000;**24**:241-247.
5. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;**63**:825-832.
6. Carcangiu ML, Chambers JT. Sex steroid receptors in gynecologic neoplasms. *Pathol Annu* 1992;**27**: 121-151.
7. Carcangiu ML, Chambers JT. Uterine papillary serous carcinoma: A study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;**47**:298-305.
8. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 1983;**51**:1705-1709.
9. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, Harmon ER, Bates JS. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: Clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol* 1989;**32**: 288-291.
10. Huntsman DG, Clement PB, Gilks CB, Scully RE. Small cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases. *Am J Surg Pathol* 1994;**18**:364-375.
11. Kanbour-Shakir A, Tobon H. Primary clear cell carcinoma of the endometrium: A clinicopathologic study of 20 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991;**10**: 67-78.
12. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000;**24**: 1201-1208.
13. McLellan R, Dillon MB, Currie JL, Rosenshein NB. Peritoneal cytology in endometrial cancer: A review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;**44**:711-719.
14. Melhem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: A clinicopathological review of 18 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1987;**6**:347-355.
15. Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low-risk groups. *Cancer* 1988;**61**:538-545.
16. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;**40**:55-65.
17. Nielsen AL, Thomsen HK, Nyholm HCJ. Evaluation of the revised 1988 FIGO grading system of endometrial cancers with special emphasis on nuclear grading. *Cancer* 1991;**68**:2303-2309.
18. Nordström B, Strang P, Lindgren A, Bergström, Tribukait B. Carcinoma of the endometrium: Do the nuclear grade and DNA ploidy provide more prognostic information than do the FIGO and WHO classifications? *Int J Gynecol Pathol* 1996;**15**:191-201.
19. Rose PG. Medical Progress. Endometrial Carcinoma. *N Engl J Med* 1996;**335**:640-649.
20. Sidawy MK, Silverberg SG. Endometrial carcinoma. Pathologic factors of therapeutic and prognostic significance. *Pathol Annu* 1992;**27**:153-185.

21. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgado G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992;**16**:600-610.
22. Silverberg SG, Kurman RJ. *Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Atlas of tumor pathology*. Third Series Fascicle, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1992.
23. Silverberg SG. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the endometrium. *Arch Pathol Lab Med* 1999;**123**: 28-32.
24. Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995;**19**: 417-432.
25. Tornos C, Silva EG, El-Naggar A, Burke TW. Aggressive stage 1 and grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1992;**70**: 790-798.
26. Zaino RJ, Kurman RJ, Herbold D, et al . The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma: Data from a GOG study. *Cancer* 1991;**68**:2293-3202.
27. Zaino RJ (1996) Editorial. Taking another look at endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*;**15**:187-190.



# La histeroscopia en el cáncer de endometrio

P. Jou Collell

Tradicionalmente y aun hoy en algunos lugares, el diagnóstico de las HUA se realiza con la ayuda del legrado endometrial bajo anestesia y la histerosalpingografía. Las cánulas de aspiración tipo Cornier y últimamente métodos menos invasores como la ecografía vaginal y la ecosonografía han ayudado a mejorar la sensibilidad del diagnóstico.

Sin embargo, todos estos métodos o bien se practican a ciegas o bien son indirectos, por lo que carecen de las ventajas que ofrecen otros como la histeroscopia, con la cual no sólo conseguimos una visión directa de las lesiones, sino que tenemos la posibilidad de practicar una biopsia dirigida de las mismas. Haciendo un símil comparativo con lo que ocurre por ejemplo en el diagnóstico de las lesiones del cuello del útero, podemos decir que en el endometrio, la histeroscopia sería el equivalente a la colposcopia, señalándonos dónde está la lesión que debemos biopsiar.

## **CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA HISTEROSCOPIA. COMPARACIÓN CON OTROS MÉTODOS**

Las expectativas que en un principio se habían puesto en este método para el diagnóstico de las lesiones premalignas y malignas del endometrio, no se han visto plenamente confirmadas. La esperanza de que la histeroscopia por si sola podría desplazar totalmente al legrado convencional ha

ido perdiendo fuerza con el tiempo. Las imágenes histeroscópicas no siempre se corresponden con la histología<sup>(1,2)</sup>. La histeroscopia, a pesar de ser un método directo de diagnóstico, es microscópico por lo que la biopsia puede ser de gran ayuda para confirmar o no la sospecha diagnóstica de la misma.

No obstante, la exactitud diagnóstica de la histeroscopia para el carcinoma endometrial es bastante buena ya que, si bien varía algo de unos autores a otros, suele superar el 90%. Para Hamou<sup>(2)</sup>, es del 94%, para Taddei y cols.<sup>(3)</sup> del 92%, mientras que Labastida<sup>(4)</sup> comunica una sensibilidad del 91,11% y una especificidad del 99,58%, con un valor predictivo positivo (VPP) del 78,4%, un valor predictivo negativo (VPN) del 99,84%. Por su parte, De Mendonza y cols.<sup>(5)</sup> obtienen una sensibilidad del 93,3% y una especificidad del 88,1%, un valor predictivo positivo del 45,1% y un valor predictivo negativo del 99,2%. Perez-Medina<sup>(6)</sup> tiene una sensibilidad del 88,9%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 99,2%.

Los peores resultados se obtienen en el diagnóstico histeroscópico de los precursores del adenocarcinoma endometrial. Uno y cols.<sup>(7)</sup> corroboran los hallazgos de otros trabajos que sitúan la eficacia diagnóstica de la histeroscopia para la hiperplasia endometrial entre el 56% y el 82% y siguiendo los criterios diagnósticos de Mencaglia y Perino<sup>(8)</sup>, llegan a la conclusión de que el VPP

es del 63,53% y el VPN del 79,40%. Ribero<sup>(9)</sup> solo diagnóstica entre el 25 y el 28% de las hiperplasias endometriales.

Si comparamos el valor de la histeroscopia con el de otros métodos diagnósticos, vemos que la citología cervicovaginal en pacientes con cáncer endometrial presenta una gran cantidad de falsos negativos. Por contra, la citología endometrial como método de *screening* para el adenocarcinoma endometrial, es una técnica relativamente inocua, sencilla, económica y efectiva. Neis y cols.<sup>(10)</sup> obtienen una buena correlación entre ésta y el legrado, con una sensibilidad para el adenocarcinoma del 100%. En cambio, la especificidad de la citología endometrial para el adenocarcinoma y sus precursores en general fue sólo del 84,4%. Sin embargo, debido a la cantidad de falsos positivos que presenta en pacientes sintomáticas, dichos autores no la consideran una técnica apropiada para evaluar los criterios morfológicos de la histeroscopia, pero en pacientes asintomáticas y como método de *screening* puede resultar muy efectiva. Por contra, su valor es limitado sobretodo en el diagnóstico de las lesiones precursoras.

Otro de los medios diagnósticos para el adenocarcinoma endometrial es el legrado fraccionado. Según diversos autores, entre un 10 y un 20% de las lesiones endometriales de diversa naturaleza no se descubren con el legrado uterino y un 12,9% de casos de hiperplasia y adenocarcinoma endometrial no se diagnostican cuando practicamos un legrado antes de una histeroscopia<sup>(11)</sup>. Probablemente esto ocurra porque en más del 60% de los casos la legra sólo alcanza un 50% de la superficie de la cavidad uterina<sup>(12)</sup>. No obstante, a pesar de estos inconvenientes, algunos autores<sup>(13)</sup> siguen pensando que la histeroscopia no mejora la sensibilidad del legrado convencional en la detección del adenocarcinoma endometrial y sus precursores.

La ecografía vaginal, otro de los grandes pilares en el diagnóstico de la patología ginecológica, resulta un excelente método como primer eslabón en pacientes perimenopáusicas con una hemorragia uterina anormal o en pacientes menopáu-

sias asintomáticas con riesgo de padecer cáncer endometrial. Sin embargo, la tasa de falsos negativos de este método para el diagnóstico del adenocarcinoma endometrial es del 28%<sup>(14)</sup>. Quizás como afirman algunos<sup>(15, 16)</sup>, la ecosonografía puede llegar a ser un método de *screening* para esta patología endocavitaria, si bien en estos momentos no tenemos datos suficientes para apoyar dicha afirmación.

Haller y cols.<sup>(17)</sup> hacen un estudio comparativo del valor de la histeroscopia, la ecografía y el legrado endometrial para el diagnóstico del adenocarcinoma endometrial en mujeres con metrorragia posmenopáusicas. Llegan a la conclusión de que cuando el grosor ecográfico del endometrio es superior a los 5 mm la sensibilidad de la ecografía y la histeroscopia son muy semejantes, 95,8 y 95,3%, respectivamente. La especificidad de la ecografía, en cambio, es sólo del 45,5% comparada con el 93,9% de la histeroscopia. En las mismas circunstancias, el VPP de la ecografía es del 71,9% y el de la histeroscopia del 95,3%, mientras que el VPN es del 88,2% y del 93,9% respectivamente.

Neis y cols.<sup>(10)</sup>, al comparar el legrado total bajo anestesia o la histerectomía con la biopsia endometrial, observan que ésta tiene una sensibilidad para el diagnóstico del adenocarcinoma endometrial y sus precursores del 93,5% y una especificidad del 100%, mientras que cuando comparan la biopsia endometrial con la histeroscopia, obtienen una sensibilidad de la histeroscopia para el adenocarcinoma y sus precursores del 98,9% y una especificidad del 96,7%, mejorando aún más estos resultados cuando comparan la histeroscopia sola con la histeroscopia asociada a la biopsia endometrial, ya que la sensibilidad para el adenocarcinoma llega a alcanzar el 100% y la especificidad el 96,2%. Por tanto, llegan a la conclusión de que la combinación de histeroscopia y biopsia puede reducir prácticamente a cero los falsos negativos del diagnóstico histeroscópico del adenocarcinoma endometrial.

Sin embargo, el adenocarcinoma endometrial sigue siendo un reto diagnóstico, ya que nosotros al igual que otros autores<sup>(9)</sup>, tenemos pacientes a

las que la resección histeroscópica del pólipo endometrial permitió el diagnóstico del adenocarcinoma que había pasado desapercibido tanto a la histeroscopia diagnóstica como a la ecografía y también a la biopsia endometrial previa.

### **CARACTERÍSTICAS HISTEROSCÓPICAS DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO**

A pesar de los intentos de Sugimoto<sup>(18)</sup> para establecer una correlación entre la histeroscopia y la anatomía patológica del adenocarcinoma de endometrio, vemos que las formas difusas del adenocarcinoma endometrial, son muy difíciles de diferenciar de una hiperplasia endometrial y, en ocasiones, cuando la superficie es polipoide y no muestra áreas de necrosis ni hemorrágicas, puede parecerse mucho a un endometrio normal en fase periovulatoria, siendo una de las principales causas de error diagnóstico de la histeroscopia.

El hecho de que la hiperplasia endometrial sea más frecuente en las pacientes perimenopáusicas que en las menopáusicas puede aumentar los falsos negativos de la histeroscopia, al ser difícil identificar microscópicamente los posibles focos de adenocarcinoma dentro de un endometrio difusamente engrosado por la hiperplasia.

En otros casos, el adenocarcinoma endometrial puede ser difuso y afectar toda la mucosa endometrial la cual se halla uniformemente engrosada, con una superficie irregular, polipoide de color pálido con hemorragias, una vascularización aumentada, con vasos gruesos y tortuosos y una consistencia friable debido a las áreas de necrosis que sangran con facilidad, lo cual nos dificulta la visión aunque indirectamente nos ayuda a realizar el diagnóstico.

Las formas localizadas o focales son más propias de las pacientes posmenopáusicas, probablemente porque en éstas el adenocarcinoma no suele originarse a partir de un sustrato de hiperplasia endometrial previa sino en el seno de un endometrio atrófico, delgado y liso. En estos casos, la formación adenocarcinomatosa polipoide, focal o circunscrita, resulta fácilmente identificable del

resto de la mucosa endometrial, siendo en ocasiones de difícil diagnóstico diferencial con un pólipo endometrial.

### **VALOR DE LA HISTEROSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DEL ESTADIO DEL ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO**

La histeroscopia, además de tener un papel muy importante en el diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio, es de suma utilidad también en el estadio del mismo y sobretodo para el diagnóstico diferencial entre los estadios I y II. El conocer si el adenocarcinoma afecta o no al endocervix, puede ser de utilidad terapéutica.

El legrado fraccionado sólo confirma la propagación endocervical del adenocarcinoma endometrial en el 50% de casos<sup>(19)</sup>. Además, esta técnica presenta muchos falsos positivos, ya que cuando encontramos fragmentos de adenocarcinoma en el material de legrado endocervical, no sabemos si son fragmentos desprendidos del tumor del cuerpo y arrastrados con la legra o es que el tumor está afectando al endocérvix.

Teóricamente, un método diagnóstico con visión directa como es la histeroscopia, nos podrá ayudar mucho más que cualquier otro en este campo. Sin embargo, en la práctica, la tasa de falsos negativos de la histeroscopia es del 7,9%<sup>(20)</sup>. Para Ribero<sup>(9)</sup> los falsos negativos son el 4,87%, mientras que los falsos positivos resultan más altos (38,88%). En un estudio reciente<sup>(21)</sup> en el que se comparan la eficacia de la citología cervical, el legrado endocervical, la ecografía vaginal, la histeroscopia, la resonancia magnética y los niveles en suero de CA 125, llegan a la conclusión de que el legrado endocervical y la histeroscopia son los mejores métodos para excluir la afectación del canal cervical, mientras que la resonancia magnética y la histeroscopia son los mejores métodos para confirmarla. Sin embargo, la histeroscopia, a diferencia de la resonancia magnética, es incapaz de hacer el diagnóstico diferencial entre el estadio IIa y IIb, al no podernos señalar si la afectación endocervical es superficial o profunda.

## SIEMBRA PERITONEAL RETRÓGRADA DE CÉLULAS CARCINOMATOSAS TRAS LA HISTEROSCOPIA

El paso de tejido endometrial a la cavidad peritoneal a través de las trompas es un hecho comprobado y universalmente aceptado. Esto se ha podido evidenciar tanto tras la histeroscopia practicada con un medio de distensión líquido como el dextrano<sup>(22)</sup> o suero salino<sup>(23)</sup>, como con un medio de distensión gaseoso como el CO<sub>2</sub><sup>(24)</sup>. Además, también sabemos por los trabajos de estos mismos autores, que las células endometriales se diseminan en menor medida cuando utilizamos un medio de distensión gaseoso (16%), que cuando dicho medio es líquido como el empleado en la cromopertubación (65%).

Sin embargo, el significado pronóstico de este reflujo en los casos de adenocarcinoma endometrial es desconocido y precisa de un mayor número de estudios. La importancia de la citología peritoneal positiva no es la misma para todos<sup>(25-27)</sup>. Esta discordancia de criterio probablemente se deba al hecho de que la citología peritoneal positiva se da sólo en el 15% de los casos, lo que hace que para algunos<sup>(20)</sup> no sea un factor pronóstico útil por sí misma y la supervivencia a los 5 años de estas pacientes en estadios I y II no empeoraría<sup>(28)</sup>. Sin embargo para otros autores<sup>(29)</sup> la supervivencia a los 5 años de las pacientes con citología peritoneal positiva descendería del 92 al 80%<sup>(29)</sup>.

Sea como sea, el caso es que por el momento la presencia de células adenocarcinomas en los lavados peritoneales no requiere un tratamiento adicional<sup>(30)</sup>, porque esta presencia no parece ir seguida de un aumento del número de metástasis peritoneales.

## ADENOCARCINOMA TRAS LA RESECCIÓN ENDOMETRIAL

Los falsos negativos de la histeroscopia diagnóstica nos pueden llevar a practicar una resección endometrial a una paciente con un adenocarcinoma no diagnosticado tal y como ocurrió en tres de nuestras pacientes y en las de otros<sup>(9, 31)</sup>.

En otros casos, entre la histeroscopia diagnóstica y la resección endometrial puede tener lugar en pocos meses una degeneración maligna de una hiperplasia a carcinoma y pasar desapercibida en el momento de la intervención<sup>(32)</sup>.

También podemos encontrar un adenocarcinoma que haya pasado desapercibido en el estudio histológico de los fragmentos procedentes de la resección endometrial<sup>(33,34)</sup>.

Por último, cabe la posibilidad de que el adenocarcinoma endometrial se desarrolle unos años después de una ablación endometrial con la bola rodante<sup>(35-39)</sup>. En todos los casos existía una hiperplasia en la biopsia previa a la ablación y en un caso<sup>(37)</sup>, la hiperplasia era atípica.

La mayoría de las pacientes eran menopáusicas, obesas, hipertensas y diabéticas. Una paciente de 39 años era nulípara y presentaba el síndrome del ovario polimicroquístico<sup>(35)</sup>.

A la vista de estos resultados debemos ser cautos al indicar una ablación endometrial en aquellas pacientes que tengan factores de riesgo para el adenocarcinoma endometrial como los apuntados anteriormente. En el caso de tener que practicarla evitaremos la destrucción endometrial, siempre resecaremos el endometrio con el asa, incluyendo el fondo uterino, seremos muy estrictos en el seguimiento de las mismas y, si debemos administrar posteriormente terapia hormonal sustitutiva, siempre acompañaremos los estrógenos con progesterona.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mencaglia L, Valle RF, Perino A, Gilardi G. Endometrial carcinoma and its precursors: early detection and treatment. *Int J Gynecol Obstet* 1990;**31**: 107-116.
2. Hamou JE. Myrohysteroscopy. A new procedures and its original applications in Gynecology. *J Repro Med* 1981;**26**:375-79.
3. Taddei GL, Moncini D, Scarselli G, Tantini C, Bargelli G. Can hysteroscopic evaluation of endome-

- trial carcinoma influence therapeutic treatment? *Ann NY Acad Sci* 1994;**734**:482-87.
4. Labastida R. *Tratado y atlas de histeroscopia*. Ed Masson-Salvat. Barcelona, 1990.
  5. De Mendoza R, Kay T, Alves S, Botica J, Dinis MC, Cabral I. Value of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial carcinoma in the post menopausal woman with metrorragia. *Int J Gynecol Obstet* 1994;**46** s2:80.
  6. Pérez-Medina T, López-Mora P, Martínez-Cortes L, Huertas MA, Haya J, Bajo J. Comparación de la histeroscopia-biopsia con el legrado diagnóstico de la hemorragia uterina anormal. *Prog Obst Gin* 1994;**37**:479-86.
  7. Uno LH, Sugimoto O, Carvalho FM, Bagnoli VR, Fonseca AM, Pinotti JA. Morphologic hysteroscopic criteria suggestive of endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Obstet* 1995;**49**:35-40.
  8. Mencaglia L, Perino A. Hysteroscopy and microcolpohysteroscopy in gynecologic oncology. En: *Diagnostic and operative hysteroscopy. A text and atlas*. Ed. Baggish MS, Barbot J, Valle RF. Ed. Saunders. Philadelphia, 1988.
  9. Ribero B. Histeroscopia previa. Biopsia de endometrio. En: *Cirugía Endoscópica en Ginecología*. Comino R, Balaguer L, Del Pozo J. Ed. Prous Science. Cap. 24;275-83.
  10. Neis KJ, Brandner P, Hepp H. *Hysteroscopy. Textbook and atlas*. Verlag, G.T. New York, 1994.
  11. Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Kiełtńska Z. Hysteroscopy with selective endometrial sampling after unsuccessful dilatation and curettage in diagnosis of symptomatic endometrial cancer and endometrial hyperplasias. *Eur J Gynaec Oncol* 1995;**1**:26-29.
  12. Stocy RJ, Kazzbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;**45**:537-40.
  13. Ben-Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS. Does hysteroscopy improve upon the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma? *Gynecol Oncol* 1998;**68**:4-7.
  14. Prompeler HJ, Madjar H, Du Bois A, Lattermann U, Wilhelm C, Kommos F. y cols. Transvaginal sonography of myometrial invasion depth in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994; **73**:343-46.
  15. Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**174**:1327-34.
  16. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**:102-8.
  17. Haller H, Matejcic N, Rukavina B, Krasevic M, Rucic S, Mozetic D. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. *Int J Obstet Gynecol* 1996;**54**:155-59.
  18. Sugimoto O. Hysteroscopic diagnosis of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1975;**121**:105-13.
  19. Leminen A, Forss M, Lehtovirta P. Endometrial adenocarcinoma with clinical evidence of cervical involvement: accuracy of diagnostic procedures, clinical course and prognostic factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;**74**:61-66.
  20. Homesley HD. Management of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**174**:529-34.
  21. Toki T, Oka K, Nakayama K, Oguchi O, Fujii S. A comparative study of pre-operative procedures to assess cervical invasion by endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;**105**:512-16.
  22. Levine RU, Neuwirth RS. Evaluation of a method

- of hysteroscopy with the use of thirty percent dextran. *Am J Obstet Gynecol* 1972;**113**:696-98.
23. Egarter CH, Krestan CH, Kurz CH. Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy. *Gynecol Oncol* 1996;**63**:43-44.
24. Ranta H, Aine R, Oksanen H, Heinonen PK. Dissemination of endometrial cells during carbon dioxide hysteroscopy and chromotubation among infertile patients. *Fertil Steril* 1990;**53**:751-53.
25. Romano S, Shimoni Y, Muralee D, Shalev E. Case report. Retrograde seeding of endometrial carcinoma during hysteroscopy. *Gynecol Oncol* 1992; **44**: 116-18.
26. Schmitz MJ, Nahhas WA. Hysteroscopy may transport malignant cells into the peritoneal cavity. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;**2**:121-24.
27. Neis KJ, Brandner P, Keppeler U. Tumor cell seeding caused by hysteroscopy? *Geburtsh U Frauenheilk* 1994;**54**(12):651-55
28. Vecek N, Marinovic T, Ivic J, Jukics S, Nola M, Dzanic-Cemalovic N, Vecek N Jr. Pronostic impact of peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;**14**:380-85.
29. Kashimura M, Sigihara K, Toki N, Matsuura Y, Kawagoe T, Kamura T, Kaku T, Tsuruchi N, Nakashima H, Sakai H. The significance of peritoneal cytology in uterine cervix and endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997;**67**:285-90.
30. Menczer J, Modan M, Goor E. The significance of positive tubal cytology in patients with endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1980; **10**:249-52.
31. Colafranceschi M, Bettocchi S, Mencaglia L, Van Herendael BJ. Missed hysteroscopic detection of uterine carcinoma before endometrial resection: Report of three cases. *Gynecol Oncol* 1996;**62**:298-300.
32. Dwyer NA, Stirrat GM. Early endometrial carcinoma: an incidental finding after endometrial resection. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;**98**: 733-34.
33. West J. Problems with endometrial resection. *Lancet* 1991;**338**:311-12.
34. Igbal PK, Paterson MEL. Endometrial carcinoma after endometrial resection for menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1997;**104**:1097-98.
35. Ramey JW, Koonings PP, Given Jr FT, Acosta AA: The process of carcinogenesis for endometrial adenocarcinoma could be short: development of a malignancy after endometrial ablation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:1370-71.
36. Copperman AB, DeCherney AH, Olive DL. A case of endometrial cancer following endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1993;**82**:640-42.
37. Horowitz IR, Copas PR, Aaronoff M, Spann CO, McGuire WP. Case report. Endometrial adenocarcinoma following endometrial ablation for postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 1995; **56**:460-63.
38. Baggish MS, Ringgenberg E, Sze EHM. Adenocarcinoma of the corpus uteri following endometrial ablation. *J Gynecol Surg* 1995;**11**:91-4.
39. Margolis MT, Thoen LD, Boike GM, Mercer LJ, Keith LG. Case report. Asymptomatic endometrial carcinoma after endometrial ablation. *Int J Gynecol Obstet* 1995;**51**:255-58.

# Cáncer de endometrio. Estudio de extensión por RM

J.R. Ayuso

El cáncer de endometrio afecta aproximadamente a 37.400 mujeres cada año en EE.UU.<sup>(1)</sup>. Es el tumor ginecológico maligno infiltrante más frecuente y 5.900 mujeres mueren anualmente de esta enfermedad. El pico de incidencia se sitúa entre la sexta y la séptima décadas de la vida. La mayor parte de las mujeres presentan hemorragia uterina disfuncional (intermenstrual o postmenstrual).

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de endometrio incluyen obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome de ovarios poliquísticos, nuliparidad, terapia de sustitución estrogénica no opuesta (tamoxifen), hiperplasia adenomatosa endometrial.

El 90% de los cánceres de endometrio son adenocarcinomas. En función del patrón glandular, estos cánceres abarcan desde los bien diferenciados (grado I) hasta los anaplásicos (grado III). Los restantes tipos histológicos de cánceres de endometrio incluyen el adenocarcinoma con diferenciación escamosa, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma seroso papilar y el carcinoma de células claras. Tanto el seroso papilar como el de células claras presentan una diseminación y comportamiento clínico similar al cáncer de ovario, por lo que se asocian a un peor pronóstico.

Desde 1988, la FIGO incorporó los hallazgos quirúrgicos en el estudio de extensión de la enfermedad. El tratamiento del cáncer de endometrio incluye laparotomía exploradora, histerectomía total, salpingooforectomía bilateral y lavados peri-

toneales. Se realiza también linfadenectomía cuando los ganglios están aumentados de tamaño o bien en pacientes con riesgo elevado de presentar enfermedad extrauterina o metástasis ganglionares.

La supervivencia de la enfermedad está en función del grado histológico, estadio, profundidad de la infiltración miometrial y estado de los ganglios linfáticos<sup>(2)</sup>. Los factores pronósticos más importantes son la profundidad en la infiltración miometrial y el grado histológico<sup>(3-6)</sup>. Las mujeres con tumores confinados al cuerpo uterino (estadio I) e invasión superficial del miometrio tienen una prevalencia de metástasis ganglionares del 3%, mientras que si la infiltración miometrial es profunda, la prevalencia de afectación ganglionar es del 46%<sup>(7)</sup>. También tienen una mayor prevalencia de metástasis linfáticas las pacientes con carcinomas de grado III. El cáncer de endometrio se extiende de cuatro modos: extensión directa (la más frecuente), invasión linfática, metástasis peritoneales, progresión transtubárica y metástasis hematógenas, con afectación predominante en el pulmón.

Debido a que los síntomas de la enfermedad son tempranos, aproximadamente el 75% de las mujeres con cáncer de endometrio se diagnostican en estadio I. Esto contribuye a que el pronóstico global de la enfermedad sea favorable. Durante los últimos 20 años ha habido un descenso en la mortalidad por cáncer de endometrio del 28%.

La tasa de supervivencia media a los 5 años es del 85% para el estadio I, del 70% para el estadio II, del 50% para el estadio III y del 18% para el estadio IV<sup>(8)</sup>.

Aunque la estadificación definitiva del carcinoma de endometrio es quirúrgico, un diagnóstico de extensión preciso previo al tratamiento pueden optimizar el manejo quirúrgico como el no quirúrgico de las pacientes. El conocimiento previo al tratamiento de la extensión en la infiltración miometrial y/o cervical puede condicionar la realización y la extensión de la disección linfática<sup>(2,9,10)</sup>. La afectación miometrial y cervical afecta también al tipo de histerectomía a realizar, y si la paciente ha de recibir radioterapia intracavitaria preoperatoria. Algunos autores creen más beneficioso realizar radioterapia preoperatoria en aquellas pacientes que presentan infiltración parametrial, en lugar de optar por la cirugía como tratamiento inicial.

Todas las modalidades de diagnóstico por imagen han sido utilizadas para evaluar a las pacientes con cáncer de endometrio. La ecografía transvaginal ha mostrado ser útil en el estudio de la infiltración miometrial, con precisiones diagnósticas que oscilan entre 68 y 99%. Sin embargo está limitada en el estudio de la enfermedad extrauterina debido a su menor campo de visión<sup>(11-15)</sup>. Específicamente tiene limitaciones en el estudio de la afectación cervical, del parametrio y de los ganglios linfáticos. La tomografía computadorizada (TC) también ha sido extensamente utilizada en la estadificación del cáncer de endometrio, con una precisión diagnóstica global del 84 al 88%<sup>(16,17)</sup>. Presenta limitaciones en la identificación de la extensión al cuello del útero así como la profundidad en la extensión miometrial. La precisión diagnóstica global de la RM varía entre el 84 y el 92%<sup>(18-20)</sup> y la capacidad para distinguir entre infiltración miometrial superficial y profunda, entre el 74 y el 91%<sup>(18-20)</sup>. Un metaanálisis recientemente publicado comparando la utilidad de la ultrasonografía, la TC y la RM en la estadificación del cáncer endometrial, mostró que la RM era superior a las otras dos técnicas en la identificación de la infiltración miometrial profunda<sup>(21)</sup>.

## PROTOCOLO DE ESTUDIO RM E INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

El diagnóstico de cáncer de endometrio se obtiene habitualmente tras el legrado uterino. Los cambios uterinos en la RM tras el legrado no parecen interferir con la correcta interpretación de las imágenes. No hay tiempos de espera establecidos para efectuar el estudio RM tras el legrado<sup>(22)</sup> y por lo general se puede efectuar el estudio cuando el sangrado vaginal ha cesado.

El estudio RM se efectúa con bobina de campo, o mejor, si se dispone de ellas, mediante bobina pélvica o de ordenamiento de fase (torso). Un estudio básico incluye secuencias turbo o fast spin eco (FSE) potenciadas en T2 sobre el área pélvica, en planos sagital, axial y, opcionalmente, coronal. Estos dos últimos pueden obtenerse de forma ortogonal o bien orientados con relación al eje mayor uterino. Se obtienen también imágenes axiales potenciadas en T1 desde la sínfisis púbica hasta los hilios renales, así como secuencias de eco de gradiente en plano sagital potenciadas en T1 y repetidas con intervalos de aproximadamente 30 seg. de forma dinámica durante la administración de contraste paramagnético. Las secuencias potenciadas en T2 son útiles para detectar el tumor primario así como la infiltración miometrial y cervical. Las imágenes dinámicas también se utilizan para evaluar el grado de infiltración miometrial, ya que proporcionan un mejor contraste entre el miometrio normal, intensamente realzado, y el tumoral, que suele ser hipointenso. Este contraste es máximo aproximadamente a los 50-120 seg. tras la inyección del contraste<sup>(23)</sup>. Las imágenes axiales potenciadas en T1 son útiles en la detección de adenopatías.

Aunque hay alguna controversia en cuanto a la utilización de contraste, la mayoría de autores favorecen su uso. El contraste mejora la delimitación entre el tejido tumoral y el contenido de la cavidad endometrial, y delimita mejor la interfase entre tumor y miometrio, mejorando así la sensibilidad y el valor predictivo negativo para la invasión miometrial en profundidad<sup>(24)</sup>. Las imágenes dinámicas potenciadas en T1 han sido más precisas en la determinación de la profundidad de la infiltración miometrial (85%) que las imágenes potenciadas

TABLA 1. CRITERIOS EN LA RM PARA LA DETERMINACIÓN DE LA INFILTRACIÓN MIOMETRIAL

Grado de infiltración miometrial	Hallazgos en la RM
Tumor confinado al endometrio IA	<b>T2:</b> Si la ZJ es visible: ZJ completa, sin interrupciones. Si la ZJ no es visible: superficie endometriometrial lisa y bien definida. <b>Din:</b> Realce subendometriometrial precoz completo, sin interrupciones. Superficie endometriometrial lisa y bien definida.
Infiltración miometrial superficial IB	<b>T2:</b> Si la ZJ es visible: interrupción o irregularidad de la ZJ. Si la ZJ no es visible: superficie endometriometrial irregular. <b>Din:</b> Interrupción o irregularidad del realce subendometriometrial precoz. Superficie endometriometrial irregular en imágenes tardías.
Infiltración miometrial profunda IC	<b>T2 y Din:</b> Hallazgos similares a IB, pero con extensión de la señal de la tumoración en la mitad externa del miometrio. Se identifica una banda de miometrio subseroso con intensidad de señal normal (T2) y realce endometriometrial conservado (Din).
Infiltración transmural	<b>T2 y Din:</b> Hallazgos similares a IC, pero con extensión de la señal de la tumoración a todo el espesor del miometrio.

en T1 obtenidas tardíamente tras el contraste (68%) o que las imágenes potenciadas en T2 (58%)<sup>(25)</sup>. Una ventaja del estudio dinámico es que no está limitado por la ausencia de la zona juncional (ZJ) del miometrio, que es una estructura utilizada en las secuencias potenciadas en T2 para la evaluación de la profundidad en la infiltración miometrial. Tras la menopausia, la ZJ es mucho menos manifiesta, y es en este grupo de edad en el que aparece la neoplasia de endometrio.

La interpretación de los hallazgos de la RM sigue el sistema de clasificación de la FIGO (Tabla 1). En general, el cáncer de endometrio aparece como un ensanchamiento de la cubierta endometriometrial (> 5 mm en la mujer postmenopáusica). Los tumores son isointensos en relación al miometrio en las secuencias potenciadas en T1, mientras que tienen una intensidad de señal variable en las secuencias potenciadas en T2. En imágenes obtenidas inmediatamente tras la inyección de contraste, los tumores se suelen realzar menos que el miometrio normal<sup>(18,23,26)</sup>.

En el estadio 0 o carcinoma *in situ*, los hallazgos RM son normales o bien hay un engrosamiento del canal endometriometrial.

El estadio I incluye tumores confinados al cuerpo uterino. En el IA el tumor está confinado al endometrio y el estudio RM es normal o bien se observa un engrosamiento focal o difuso del endometrio. La ZJ en secuencias potenciadas en T2 así como el realce subendometriometrial (RS) en secuencias dinámicas están preservados. La interfase tumor-miometrio es lisa y bien definida en todas las secuencias. En el estadio IB se aprecia interrupción o irregularidad de la ZJ o del RS, o bien irregularidad de la interfase tumor-miometrio. La zona tumoral se extiende <50% del espesor del miometrio. El estadio IC es similar al IB, apreciándose tumor que se extiende >50% del espesor del miometrio. Debe haber una banda periférica de miometrio preservado. Es aconsejable correlacionar en las diferentes proyecciones ortogonales la profundidad en la extensión miometrial. Las pacientes afectas de adenomiosis y cáncer de endo-

metrio deben ser evaluadas con precaución. La interfase endometriometrial en la adenomiosis es a menudo irregular, lo que puede simular una infiltración superficial. Además, en pacientes con infiltración en profundidad, puede no apreciarse interrupción completa de la ZJ.

El estadio II incluye a los tumores que se extienden más allá del cuerpo uterino, hacia el cuello del útero. En el IIA hay infiltración del endocérvix, apreciándose un ensanchamiento del orificio cervical interno o del canal endocervical, pero con preservación de la hiposignal del estroma fibroso cervical.

El ensanchamiento del canal endocervical por una extensión polipoidea de un cáncer de endometrio, restos necróticos o por un pólipo endocervical coexistente no debe ser interpretado como infiltración cervical. Las imágenes dinámicas pueden ayudar a establecer esta diferencia. El realce del recubrimiento endocervical en el estudio dinámico indica ausencia de infiltración del mismo. La infiltración cervical microscópica, sin embargo, pasa desapercibida. En el estadio IIB se aprecia interrupción del estroma cervical.

En el estadio III el tumor se extiende fuera del útero pero no fuera de la pelvis. En el estadio IIIA el tumor invade la serosa o los anejos (puede haber extensión por contigüidad o metastásica), o bien se encuentran células tumorales en el lavado peritoneal. Habitualmente el miometrio externo es irregular o está interrumpido. El tumor puede extenderse a la grasa parametrial periuterina. En el estadio IIIB el tumor infiltra el tercio superior de la vagina, con pérdida de la intensidad de señal de la pared de la vagina. En el estadio IIIC se aprecian adenopatías metastásicas en cadenas ilíacas, que se diagnostican al observar nódulos ganglionares > 1 cm en su eje corto. Sin embargo, no es posible distinguir entre nódulos hiperplásicos y metástasis en base a su intensidad de señal. No es posible identificar tampoco ganglios metastásicos de tamaño normal.

En el estadio IV el tumor infiltra la vejiga o el recto (IVA) o bien se extiende más allá de la pelvis (IVB) o se aprecian signos de carcinomatosis peritoneal.

Otras circunstancias que pueden interferir con el estudio RM incluyen el adelgazamiento mio-

metrial por un tumor polipoideo voluminoso o por obstrucción del canal endometriometrial, la existencia de leiomiomas uterinos voluminosos o múltiples, que distorsionen la morfología uterina, las pacientes con úteros pequeños o la presencia de anomalías congénitas<sup>(27)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. *Cancer facts & figures-1999*. (Annual newsletter) Atlanta: American Cancer Society, 1999.
2. Boronow RC, Morow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial carcinoma: Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;**63**:825-32.
3. Nolan JF, Huen A. Prognosis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1976;**4**:384-90.
4. Chen SS, Lee L. Retroperitoneal lymph node metastases in Stage I carcinoma of the endometrium: Correlation with risk factors. *Gynecol Oncol* 1985;**16**:319-25.
5. Figge DC, Otto PM, Tamini HK, et al. Treatment variables in the management of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983;**146**:495-500.
6. DiSaia PF, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;**151**: 1009-15.
7. Piver MS, Lele SB, Barlow JJ, et al. Para aortic lymph node evaluation in Stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982;**59**:97-100.
8. Susan M. Ascher, Junko Takahama, Reena C. Jha. Staging of Gynecologic Malignancies. *Top Magn Reson Imaging* 2001 April;**12**:105-129
9. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, et al. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: Clinical utility of contrast-enhanced

- ced MR imaging—a meta analysis and bayesian analysis. *Radiology* 2000;**216**:444-9.
10. Larson DM, Connor GP, Broste SK, et al. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1996;**88**: 394-8.
  11. Gordon AN, Fleisher AC, Dudley BS, et al. Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by sonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). *Gynecol Oncol* 1989;**34**:175-9.
  12. DelMashcio A, Vanzulli A, Sironi S, et al. Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: Efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993;**160**:533-8.
  13. Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M, et al. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: Transvaginal sonography vs contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993;**161**:595-9.
  14. Artner A, Bosze P, Gonda G. The value of ultrasound in preoperative assessment of the myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;**54**:147-51.
  15. Teefey SA, Stahl JA, Middleton WD, et al. Local staging of endometrial carcinoma. Comparison of transvaginal and intraoperative sonography and gross visual inspection. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**166**:547-52.
  16. Walsh JW, Goplerud DR. Computed tomography of primary, persistent, and recurrent endometrial malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 1982;**139**:1149-54.
  17. Balfe DM, Van Dyke J, Lee JK, et al. Computed tomography in malignant endometrial neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 1983;**7**:677-81.
  18. Hirano Y, Kubo K, Hirai Y, et al. Preliminary experience with gadolinium-enhanced dynamic MR imaging for uterine neoplasms. *Radiographics* 1992;**12**: 243-56.
  19. Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, et al. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: Results of an NCI cooperative study. *Radiology* 1991;**179**:829-32.
  20. Lien HH, Blomlie V, Trope C, et al. Cancer of the endometrium: Value of MR imaging in determining depth of invasion into the myometrium. *Am J Roentgenol* 1991;**157**:1221-3.
  21. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiological staging in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Radiology* 1999;**212**:711-8.
  22. Ascher SM, Scoutt LM, McCarthy SM, et al. Uterine changes following dilation and curettage: MRI findings. *Radiology* 1991;**180**:433-5.
  23. Yamashita Y, Harada M, Sawada T, et al. Normal uterus and FIGO Stage I endometrial carcinoma: Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;**18**:495-501.
  24. Saez F, Urresola A, Larena JA, et al. Endometrial carcinoma: Assessment of myometrial invasion with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Med* 2000;**12**:460-6.
  25. Seki H, Kimura M, Sakai K. Myometrial invasion of endometrial carcinoma: Assessment with dynamic MR and contrast-enhanced T1-weighted images. *Clin Radiol* 1997;**52**:18-23.
  26. Sironi S, Columbo E, Villa G, et al. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: Assessment with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1992;**185**:207-12.
  27. Scoutt LM, McCarthy SM, Flynn SD, et al. Clinical stage I endometrial carcinoma: Pitfalls in preoperative assessment with MR imaging. *Radiology* 1995;**194**:567-72.



# Sarcomas uterinos

A. Rovirosa, I. Henríquez

Los tumores uterinos con patrón sarcomatoso son un grupo heterogéneo de neoplasias constituidas por diferentes tipos histológicos y que representan el 3-5% de las neoplasias ginecológicas y el 7% de los cánceres uterinos. Su baja incidencia y la existencia de diferentes tipos histológicos han condicionado un conocimiento limitado en cuanto a la evolución de cada tipo histológico, factores pronósticos y mejor opción terapéutica. Sin embargo, lo que sí ha sido consensuado por los diferentes autores es su mal pronóstico, con una alta incidencia de recidivas locales y metástasis a distancia. La supervivencia global a los 5 años de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso oscila entre el 15 y 40% en función de las series; en estadios I y II se refieren supervivencias del 40-60%, mientras que en los III y IV oscilan entre el 0 y el 20%. Los diferentes tipos histológicos por orden de frecuencia incluyen: carcinosarcomas, leiomiomas, sarcomas del estroma endometrial y adenosarcomas. Los leiomiomas y los carcinosarcomas tienen peor pronóstico que los sarcomas del estroma endometrial y los adenosarcomas.

El tratamiento de elección es la cirugía. Ésta debe de comprender la histerectomía total con doble anexectomía, lavados peritoneales, y la linfadenectomía pélvica que es sobre todo importante para un correcto estadiaje. El 45% de los estadios I y II van a presentar metástasis ganglionares pélvicas y el 15% lumboaórticas; la incidencia de

metástasis ganglionares es superior en los carcinosarcomas que en los leiomiomas. Asimismo, algunos autores recomiendan la práctica de omentectomía por referir un 20% de metástasis en el momento del diagnóstico.

La utilidad de la radioterapia y quimioterapia complementarias a la cirugía ha sido un tema controvertido a lo largo de la historia. Mientras que diferentes autores insisten en la necesidad de la radioterapia o quimioterapia complementarias, otros niegan su utilidad. La dificultad en unificar criterios en cuanto al tratamiento de los sarcomas uterinos con radioterapia y quimioterapia se debe a diferentes causas. La baja incidencia de los tumores uterinos con componente sarcomatoso es el principal responsable de la ausencia de series largas en la literatura con tratamientos homogéneos. De hecho, la inmensa mayoría de las series presentan un número de casos inferior a 100. Como agravante nos encontramos con el hecho de que en una misma serie y en los diferentes estudios los tratamientos pueden variar entre cirugía exclusiva, cirugía y radioterapia o cirugía más radioterapia y quimioterapia. Para complicar todavía más la situación en los diferentes trabajos hay una amplia variación en las características de las pacientes y los criterios utilizados para incluir las pacientes en un tratamiento u otro no quedan bien reflejados. Probablemente, aquellas pacientes con factores de mal pronóstico son las que han recibido tratamientos más intensos. Por las mismas

causas, cuando se intentan analizar los factores pronósticos en los sarcomas uterinos nos encontramos con la misma dificultad en extraer conclusiones claras.

## FACTORES PRONÓSTICOS

El mal pronóstico de los sarcomas uterinos ha llevado a diferentes autores a realizar estudios de los factores pronósticos con objeto de determinar qué pacientes pueden beneficiarse de tratamientos asociados a la cirugía. Al igual que al intentar definir la utilidad de los tratamientos complementarios, al analizar los factores pronósticos hay diferencias entre los autores en lo que hace referencia a la incidencia y relevancia de cada uno de ellos. Las series de la literatura son retrospectivas, a lo largo de 20-30 años, lo cual puede causar un bias en el momento de analizar los factores pronósticos. Los estudios anatomopatológicos pueden haberse realizado por diferentes anatomopatólogos a lo largo de los años utilizando diferentes criterios y clasificaciones de los sarcomas uterinos. Para validar los estudios retrospectivos es necesario que un mismo anatomopatólogo haya revisado todos los casos.

Se han referido como factores pronósticos el estadio, la edad, tumor residual después de la cirugía, citología peritoneal positiva, afectación ganglionar, invasión vasculolinfática, invasión miometrial, tumores mal diferenciados, índice mitótico elevado, el tamaño tumoral y el tipo histológico.

- 1. El estadio.** Es el factor pronóstico más importante y se refiere así en todos los trabajos de la literatura. Las pacientes con estadios tempranos tienen claramente mejor supervivencia que los estadios avanzados.
- 2. Tipo histológico.** Los carcinosarcomas y leiomiomas tienen peor pronóstico que los sarcomas del estroma endometrial y los adenosarcomas. En el caso de los carcinosarcomas, el tipo homólogo parece tener mejor evolución.
- 3. Edad.** La edad avanzada se ha referido como condicionante de peor pronóstico. Sin embar-

go, en algunos estudios cuando se ha tenido en cuenta el estadio y el tipo histológico, no encuentran que la edad avanzada influya en la supervivencia.

- 4. Características histopatológicas:** tamaño tumoral, invasión miometrial, invasión vasculolinfática, índice mitótico, necrosis, unicentricidad/multicentricidad. No hay consenso entre los diferentes autores al respecto. El más frecuentemente referido es el índice mitótico o el grado y la invasión miometrial. Habitualmente, en las series amplias de la literatura se refiere el estadio y uno o dos de estos factores.
- 5. Presencia de enfermedad residual** o márgenes afectos después de la cirugía, son factores de mal pronóstico en todos los trabajos.
- 6. Afectación ganglionar.** Se ha considerado el segundo factor pronóstico en importancia. El 45% de los carcinosarcomas y el 15% de los leiomiomas presentan adenopatías positivas en el momento del diagnóstico. Es por ello que durante la cirugía es necesaria la linfadenectomía para poder realizar un estadiaje correcto.
- 7. Metástasis peritoneales.** Algunos autores refieren una incidencia del 20% en el momento del diagnóstico. Es por ello que se ha aconsejado la práctica de la omentectomía en estas pacientes.

En la tabla 1 se puede apreciar la influencia de los factores pronósticos en diferentes series de la literatura.

## RADIOTERAPIA

La efectividad de la radioterapia ha sido discutida a lo largo de los años teniendo sus defensores y detractores. Hay autores que encuentran mejores supervivencias en los casos que han seguido radioterapia mientras que otros niegan su efectividad. Si bien el papel de la radioterapia no está claramente establecido, antes de negar su utilidad en los sarcomas uterinos se tienen que tener en cuenta los siguientes datos referidos en la literatura:

TABLA 1. INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN DIFERENTES ESTUDIOS

Serie	Número de pacientes	Tamaño tumoral	G/IM	IVL	Invasión miometrial	Tipo histológico
Vontagma et al. (1976)	104	NA	NA	NA	+	ESS mejor CS=LMS
George et al. (1986)	209	+	NA	NA	NA	-
Kahanpää et al. (1986)	96	NA	+	NA	+	SEE mejor CS=LMS
Nielsen et al. (1989)	60	NA	-	-	+	-
Chiara et al. (1989)	48	-	-	+	+	CS-Het peor
Olah et al. (1992)	367	NA	+	NA	NA	CS mejor LMS peor
Major et al. (1993)	453	NA	+	NA	NA	CS mejor LMS peor
Moskovic et al. (1993)	76	NA	+	NA	NA	-
Gadducci et al. (1996)	126 (LMS)	NA	+	NA	NA	
Arrastia et al. (1997)	97 (CS)	NA	NA	-	+	CS-Het peor
				* Metástasis		
Rovirosa et al. (1998)	39	-	-	+	-	-
Chauvenic et al. (1999)	73	NA	-	NA	-	SEE mejor LMS peor
Knocke et al. (1999)	61	NA	-	NA	NA	-
Ferre et al. (1999) GOCO	103	-	-	-	-	SEE mejor CS=LMS
Pautier et al (2000)	147	+	+	NA	NA	EES mejor LMS peor

*G/IM: grado y/o índice mitótico. IVL: invasión vasculolinfática. SEE: sarcoma del estroma endometrial. CS: carcinosarcoma. CS-Het.: carcinosarcoma heterólogo. LMS: leiomiomasarcoma. (+): influencia positiva en evolución. (-): no influencia en evolución. NA: no analizado. \*: Relación de la IVL con metástasis.*

1. Se ha descrito esterilización tumoral con irradiación exclusiva, lo cual explica el incremento en el control local referido por muchos de los autores cuando se administra radioterapia; por el mismo razonamiento, si se consigue un aumento en el control local es de esperar un incremento en la supervivencia.
  2. El hecho de que las series que no ofrecen diferencias entre la cirugía exclusiva y cirugía más radioterapia complementaria probablemente se debe a que están analizando grupos de pronóstico diferente, sobre todo si el criterio de selección de los pacientes para recibir irradiación no está reflejado; además, no hay ningún estudio aleatorizado con estratificación de los pacientes en función de los factores de mal pronóstico que evalúe la supervivencia en ambos grupos de población.
  3. El impacto real de la radioterapia en la supervivencia es difícil de determinar teniendo en cuenta el hecho de que una elevada proporción de pacientes morirá por metástasis a distancia.
  4. No hay ningún estudio prospectivo que niegue el efecto de la irradiación.
- En la tabla 2 se puede apreciar una selección de la literatura (Medline) de aquellos trabajos que

TABLA 2. IMPACTO DE LA RADIOTERAPIA EN LOS SARCOMAS UTERINOS

Autor	Número de pacientes	Radioterapia	Impacto en supervivencia	Impacto en control local	Supervivencia global
Disaia et al. (1973)	101 (CS)	35	+	+	NA
Vontagma et al. (1976)	104 (E I-II)	34	+	+	53% vs 40%
			(no en LMS)		
Salazar et al. (1978)	73	31	-	+	48%
Carlos Perez et al (1979)	54	17	+	+	52% vs 27%
Mantravadi et al.	69	23	-	-	38%
Sorbe et al. (1983)	87	18	-	+	37%
				(69% vs 27%)	
Schwartz et al. (1984)	104	36	-	- 3	8%
George et al. (1986)	209	102	-	+	I-II:58% III-IV:35%
Wheelock et al.(1985)	94	15	-	-	22.5%
Omura et al. (1985) GOG	156(E I-II)	28	-	+	45%
Kohorn et al. (1986)	54 (CS)	36	-	+	NA
Kahanpää et al. (1986)	119	96	-	+	42%
Spanos et al. (1986)	120	106	-	+	38%
Covens et al. (1987)	99	15	-	+	17%
Nielsen et al. (1989)	60	35	-	-	39%
Echt et al. (1990)	66	36	-	+	25%
				(33% vs 0%)	
Olah et al. (1992)	367	113	-	-	31%
Moskovic et al (1993)	76	17	+	+	60% vs 25%
Gadducci et al. (1996)	126 (LMS)	15	-	-	45%
Petereit et al. (1998)	82 (E-I)	45	-	+	NA
				(82% vs 61%)	
Chauvenic et al. (1999)	73	37	-	+	45%
Knoke et al. (1999)	72	61	+	+	58%
Ferre et al. (1999) GOCO	103	54	+	+	73% vs 37%

CS: carcinosarcoma. LMS: leiomiomasarcoma. E: estadio. NA: no analizado. (+): con impacto. (-): no impacto.

refieren resultados en sarcomas uterinos y que constan de un número de pacientes superior a 50. La radioterapia se administró en el 40% de un total de 2.528 pacientes. En estas series, la radioterapia fue referida como efectiva al incrementar el control local en el 70% de ellas, y un incremento significativo en la supervivencia se refiere en un 25% de los estudios, oscilando el incremento en la supervivencia a los 5 años entre el 13 y 36% en función

de la serie. En los estudios sin impacto en la supervivencia, se encuentra un incremento en el control local en el 62% de los casos. El estudio de la EORTC 55874 puede ayudar a establecer el papel de la radioterapia como tratamiento estándar.

## QUIMIOTERAPIA

La alta incidencia de metástasis a distancia en

el momento del diagnóstico o en el curso del primer año ha llevado a considerar a los sarcomas uterinos como una enfermedad diseminada desde el momento del diagnóstico, lo cual justificaría la quimioterapia desde el inicio del tratamiento. Sin embargo, la opinión de los diferentes autores sobre la necesidad de quimioterapia es también controvertida. Los mismos problemas que encontramos al analizar el papel de la radioterapia también se encuentran en el momento de analizar en la literatura el papel de la quimioterapia, pero agravados por diferentes hechos: el número de pacientes que recibe quimioterapia en las diferentes series es todavía más pequeño que el que recibe radioterapia; asimismo, los esquemas de quimioterapia varían en función de las series e incluso en una misma serie y se utiliza en muchas ocasiones en casos recidivados o con metástasis. A pesar de que se ha descrito por diferentes autores una disminución de las metástasis a distancia no se ha constatado ningún incremento en la supervivencia. El GOG en 1985, llevó a cabo un estudio prospectivo para evaluar el papel de la quimioterapia en 156 pacientes en estadio I-II; se constató una disminución en las metástasis a distancia mientras que no hubo beneficio en la supervivencia de las pacientes.

## RESULTADOS EN EL HOSPITAL CLÍNICO

Entre 1975 y 1998 se evaluaron retrospectivamente 60 pacientes diagnosticadas de sarcoma uterino y tratadas en nuestro centro. El objetivo del estudio era evaluar la influencia de los factores pronósticos en la supervivencia global específica (SGE), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia libre de recidiva local (SLRL) y la supervivencia libre de metástasis (SLM). Se estudiaron como posibles factores pronósticos la edad, el tipo histológico, el estadio, la invasión miometrial, el índice mitótico, el tamaño tumoral, uni/multicentricidad, la presencia de necrosis, la invasión vasculolinfática y la radioterapia. Teniendo en cuenta que el estadio es el factor pronóstico más importante se realizó el estudio estratificando las pacientes en función del esta-

dio. Todas las laminillas fueron revisadas por un mismo anatomopatólogo utilizando la clasificación de la WHO para neoplasias del cuerpo uterino.

La edad media de las pacientes fue de 63 años (33-87) y la mediana de 61 años. Cincuenta y ocho pacientes fueron tratadas con cirugía (11 Wertheim-Meigs y 47 histerectomía total con doble anexectomía) y 2 pacientes recibieron quimioterapia exclusivamente. Treinta y cuatro pacientes recibieron radioterapia complementaria (Co-60, 6 MV o 18 MV) con 2 o 4 campos pélvicos con una dosis media y mediana de 43 Gy y 45.5 Gy respectivamente, y fraccionamiento de 1.8-2 Gy/día. En 8 pacientes se efectuó un complemento de dosis con radioterapia externa mediante 4 campos pélvicos reducidos (4 a 25 Gy, media de 15Gy) y en 20 pacientes se llevó a cabo braquiterapia complementaria (19 pacientes fueron tratadas con 1 a 3 aplicaciones de 8 a 12 Gy con fuentes de Cs-137 de media tasa de dosis, y 2 pacientes recibieron 15 Gy mediante una aplicación utilizando fuentes de Cs-137 de baja tasa de dosis). Una paciente recibió braquiterapia exclusiva después de la cirugía y 3 pacientes recibieron quimioterapia complementaria a la cirugía con diferentes esquemas.

Las características de las pacientes se muestran en la tabla 3.

El análisis estadístico se efectuó utilizando el método actuarial de Kaplan y Meier para las supervivencias y modelos de riesgo proporcional de Cox y Long-rank.

El seguimiento medio fue de 109 meses (DS 20) para estadios I-II y de 23 meses (DS 6) para estadios III-IV. La supervivencia global específica de la serie a los 2 y 5 años fue del 77 y 41%, respectivamente. En los estadios I-II se obtuvieron supervivencias a los 2 y 5 años del 60 y 46%, y en los estadios III-IV del 32% a los 2 años y no hubo pacientes en seguimiento después de los 4 años. La SLE fue del 38 y 31% a los 2 y 5 años. En los estadios I-II la SLE a los 2 y 5 años fue del 47 y 37%, respectivamente, mientras que en los III-IV ninguna paciente estaba libre de enfermedad a los 4 años. El 33% (18/60) de los casos pre-

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

	Estadio I-II		Estadio III-IV	
<b>Número</b>	47	(78,02%)	13	(21,98%)
<b>Tipo histológico</b>				
Carcinosarcoma	23	(48,76%)	9	(69,23%)
Homólogo	9	(39,13%)	5	(55,55%)
Heterólogo	14	(60,86%)	4	(44,44%)
Adenosarcoma	9	(19,08%)	0	(0%)
Leiomiোসарcoma	11	(23,32%)	3	(23,07%)
SEE 4 (8,48%) 1 (7,69%)				
<b>Índice mitótico (10 HPF)</b>				
0-5	5	(10,60%)	2	(15,38%)
<10	3	(6,36%)	1	(7,69%)
>10	31	(65,72%)	10	(76,92%)
NA	8	(16,96%)	0	(0%)
<b>Necrosis</b>				
No	6	(12,72%)	3	(46,14%)
Si	32	(8,48%)	8	(30,76%)
NA	10	(25,44%)	1	(23,07%)
<b>Uni/multicéntrico</b>				
Unicéntrico	31	(65,72%)	6	(46,14%)
Multicéntrico	4	(8,48%)	4	(30,76%)
NA	12	(25,44%)	3	(23,07%)
<b>Invasión miometrial</b>				
<50%	21	(44,6%)	1	(7,7%)
>50%	10	(21,2%)	5	(38,4%)
NA	16	(34,0%)	7	(53,8%)
<b>VLSI</b>				
No	27	(57,24%)	1	(7,69%)
Si	8	(16,96%)	8	(61,52%)
NA	13	(27,56%)	3	(23,07%)
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>				
<8 cm	25	(53,00%)	1	(7,69%)
>8 cm	12	(25,44%)	5	(38,45%)
NA	10	(21,27%)	7	(53,83%)

VLSI: invasión vasculolinfática. NA: no analizado. HPF: high power field.

sentaron recidiva local. La SLRL fue del 46 y 37% a los 2 y 5 años respectivamente; mientras que en los estadios I-II fue de 46 y 37% a los 2 y 5 años, en los estadios III-IV fue del 12% a los 4 años. El 30% de las pacientes desarrolló metástasis a distancia. La SLM a los 2 y 5 años fue del 48 y 39% respectivamente. En los estadios I-II el 50% de las pacientes estaban libres de metástasis a los 5 años,

mientras que en los III-IV sólo el 14% no tenían metástasis a los 2 años.

### Estudio de factores pronósticos

#### 1. Estadios I-II

a. SGE: los 2 únicos factores con impacto fueron el tamaño tumoral mayor a 8 cm (HR =

- 4,01; 95% CI 1,00-16,64) y la IVL (HR = 24,45; CI 1,70-351,50). No hubieron largas supervivientes cuando la IVL estaba presente.
- b. SLE y SLRL: solamente se constató como factor pronóstico la invasión miometrial mayor al 50% con HR= 9,71; CI 1,03-13,34 y HR = 3,2; CI 1,01-12,09 respectivamente.
  - c. SLM: la IVL tuvo impacto como factor pronóstico con una HR= 2,92 (CI 1,00- 9,29).

## 2. *Estadios III-IV*

La IVL estuvo presente en el 89% (8/9) de los casos, mientras que la incidencia en los estadios tempranos fue del 23% (\*2=13,001, p<0,0001). El único factor pronóstico en los estadios avanzados fue el tipo histológico leiomiomasarcoma, el cual tuvo impacto solamente en la SGE (HR=10,54; CI 1,03-13,34).

Estos datos proporcionan información diferente de la influencia de los factores pronósticos en función del estadio. Sin embargo, al analizar la presencia de factores de mal pronóstico en función de los estadios se constató que los estadios avanzados tenían una mayor frecuencia de IVL, invasión miometrial >50% y tamaño tumoral >8cm.

En el caso concreto de la IVL se constata en el presente estudio que es un factor pronóstico importante para los estadios iniciales en la SGE y en la SLM. No se han constatado supervivientes en aquellas pacientes que tenían IVL. La importancia de la IVL en el pronóstico ha sido también descrita para el adenocarcinoma de endometrio y cáncer de cérvix. En el adenocarcinoma de endometrio es el factor pronóstico más importante después de la afectación de adenopatías paraórticas. En un estudio llevado a cabo por el GOG en sarcoma uterinos se constató que la IVL se asociaba a un incremento de metástasis a distancia, lo cual también se ha referido en otros estudios. En el caso concreto de los carcinosarcomas, las metástasis a distancia han sido la principal causa de recidiva en nuestras pacientes.

## CONCLUSIONES

Los tumores uterinos con patrón histológico

sarcomatoso tienen mal pronóstico y la supervivencia es mucho peor que la referida para el cáncer de endometrio. La gran variabilidad en las características anatomopatológicas y tratamientos efectuados, junto con la ausencia de un número suficiente de series amplias en la literatura, ha llevado al sentimiento generalizado de ausencia de suficiente información en la evolución y de cual es la mejor opción terapéutica. Por los mismos motivos, los estudios de factores pronósticos efectuados no han llegado a ningún consenso más que la relevancia del estadio en la evolución de la enfermedad. Otros factores frecuentemente referidos con impacto en la supervivencia han sido la invasión miometrial, el índice mitótico y la IVL. En el caso concreto de la IVL cada vez es objeto de mayor atención por parte de los estudios, por condicionar una disminución en la SGE y SLM. Mientras no haya estudios prospectivos multicéntricos, el papel de la radioterapia y quimioterapia no debe desestimarse, sobre todo en aquellas pacientes con factores de mal pronóstico. En la actualidad, los sarcomas uterinos continúan siendo un reto para el oncólogo, necesiándose estudios prospectivos que, teniendo en cuenta los factores pronósticos, estén destinados a evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roviroso A, Biete A. Sarcomas uterinos: un reto para el oncólogo. *Oncología* 1995; **12**(5):151-153.
2. Perez CA, Askin F, Baglan RJ, Kao MS, Kraus FT, Perez BM, et al. D. Effects of irradiation on mixed müllerian tumors of the uterus. *Cancer* 1979;**43**: 1274-1284.
3. Mantravadi RV, Bardawil WA, Lochman DJ, Townsend DER, Chao JH, Chaudhuri B. Uterine sarcomas: an analysis of 69 patients. *Int J Radiation Oncolgy Biol Phys* 1981;**7**:917-922.
4. Salazar OM, Dunne ME. The role of radiation

- therapy in the management of uterine sarcomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1980;**6**:899-902.
5. Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF, Keller BE, Feldstein M, Dunne M. Uterine sarcomas. Natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978;**42**:1152-1160.
  6. Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M, Maiman M, Remy JC, Macasaet M, et al. Uterine sarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecologic Oncology* 1997;**65**:158-163.
  7. Madison T, Shottenfeld D, Baker V. Cancer of the corpus uteri in white and black women in Michigan, 1985-1994. *Cancer* 1998;**83**:1546-1554.
  8. Piura B, Rabinovich A, Yanai-inbar I, Cohen Y, Glezerman M. Uterine sarcoma in the south of Israel: Study of 36 cases. *Journal of Surgical Oncology*. 1997;**64**:55-62.
  9. Roviroso A, Ordi J, Ascaso C, Casals J, Lejarcegui A, Iglesias J, et al. Prognostic factors in uterine sarcomas: retrospective study of 21 years at the Hospital Clínica i Provincial de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1998;**111**:172-176.
  10. Spanos WJ, Peters LJ, Oswald MJ. Patterns of recurrence in malignant mixed müllerian tumor of the uterus. *Cancer* 1986;**57**:155-159.
  11. Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF, Keller BE, Feldstein M, Dunne ME, et al. Uterine sarcomas. Natural history, treatment and prognosis. 1978; **42**:1161-1170.
  12. Knocke TH, Kucera H, Dörfler D, Pokrajac B, Pötter R. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. *Cancer* 1998;**83**:1972-9.
  13. Ferrer F, Sabater S, Farrús B, Guedea F, Roviroso A, Anglada L, et al. N. Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the Grup Oncologic Catala-Occita. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999;**44**:47-52.
  14. Kahanpää KV, Wahlström T, Gröhn P, Heinonen E, Nieminen U, Widholm O. Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol* 1986;**67**:417-424.
  15. Vongtama V, Karlen JR, Piver SM, Tsukada Y, Moore RH. Treatment, results and prognosis factors in stage I and II sarcomas of the corpus uteri. *Am J Roentgenol* 1976;**126**(1):139-147.
  16. Moskovic E, Macsweeney E, Price A. Survival, patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcoma: a study of 76 patients. 1993;**66**:1009-1015.
  17. Olah KS, Dunn JA, Gee H. Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumors when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *B J Obstet Gynecol* 1992;**99**:590-594.
  18. George M, Pejovic MH, Kramar A, and the Gynecologic Cooperating Group of French Oncology Centers. Uterine sarcomas: prognostic factors and treatment modalities. Study on 209 patients. *Gynecologic Oncology* 1986;**24**:58-67.
  19. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Zola P, Maggino T, Lissoni A, et al. Uterine leiomyosarcoma: Analysis of treatment failures and survival. *Gynecologic Oncology* 1996;**62**:25-32.
  20. Nielsen SN, Podratz K, Scheithauer BW, O'Brien PC. Clinicopathologic analyses of uterine malignant mixed müllerian tumors. *Gynecologic Oncology* 1989;**34**:372-378.
  21. Chauvenic L, Deniaud E, Plancher C, Sastre X, Amsani F, Rochefordiere A, et al. Uterine sarcomas: the curie institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecologic Oncology* 1999;**72**:232-237.
  22. Chiara S, Foglia G, Odicino F, Graziani PF, Conte

- PF, Ragni N, et al. Uterine sarcomas: a clinicopathological study. *Oncology* 1988;**45**:428-433.
23. Omura GA, Blessing J, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1985;**3**:1240-1245.
  24. Sorbe B. Radiotherapy and/or chemotherapy as adjuvant treatment of uterine sarcomas. *Gynecologic oncology*. 1985;**20**:281-289.
  25. Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT, Peschel RE, Kapp DS, Merino M. Adjuvant therapy in mixed müllerian tumors of the uterus. *Gynecologic Oncology* 1986;**23**:212-221.
  26. Schwartz Z, Dgani R, Lancet M, Kessler I. Uterine sarcomas in Israel: a study of 104 cases. *Gynecologic Oncology* 1985;**20**:354-363.
  27. Spanos WJ, Wharton T, Gomez L, Flether GH, Oswald MJ. Malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Cancer* 1984;**53**:311-316.
  28. Gilbert HA, Kagan AR, Lagasse L, Tawa K. The value of radiation therapy in uterine sarcoma. *Obstetrics and Gynecology* 1977;**45**(1): 84-88.
  29. Keohan ML, Taub R. Chemotherapy for advanced sarcoma: therapeutic decisions and modalities. *Semin Oncol* 1997;**24**:572-579.
  30. Yamawaki T, Shimizu Y, Hasumi K. Treatment of stage IV "high-grade" endometrial stromal sarcoma with ifosfamide, adriamycin and cisplatin. *Gynecologic Oncology* 1997;**64**:265-269.
  31. Podczaski ES, Woomert K, Stevens CW, Maneta A, Larson JE, Zaino RJ, et al. Management of malignant mixed mesodermal tumors of the uterus. *Gynecologic Oncology* 1989;**32**:240-244.
  32. Marchese MJ, Liskow AS, Crum CP, McCaffrey RM, Frick HC. Uterine sarcomas: a clinicopathologic study, 1965-1981. *Gynecologic Oncology* 1984;**18**:299-312.
  33. Sutton GP, Blessing JA, Homesley MH, McGuire W. Gynecologic Oncology Group Studies with Ifosfamide. *Seminars in Oncology* 1992;**19**(6): 31-35.
  34. Querejeta A, Rodríguez R, Roiz M, Felipe A, Alvarez O, Crespo I, et al. Tratamiento radiológico de los sarcomas uterinos. Análisis retrospectivo. *Radio-logía* 1984;**26**(6):449-453.
  35. Hart WR, Billman JK. A reassessment of uterine neoplasms originally diagnosed as leiomyosarcomas. *Cancer* 1978;**41**: 1902-1910.
  36. Disaia PJ, Castro JR, Rutledge F. Mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *AJR* 1973:632-636.
  37. Covens AL, Nisker JA, Chapman B, Allen HH. Uterine sarcoma: an analysis of 74 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987;**156**:370-374.
  38. Echt G, Jepson J, Steel J, Langholz B, Luxton G, Hernandez W, et al. Treatment of uterine sarcomas. *Cancer* 1990;**66**:35-39.
  39. Petereit DG, Grosen EA, Dandolu V, Hartenbach EM, Schink JC, Buchler DA. Assessing the impact of adjuvant pelvic radiotherapy for uterine sarcomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;**42**(1.Suppl):319.
  40. Wheelock JB, Krebs HB, Scheneider V, Goplerud DR. Uterine sarcoma: analysis of prognostic variables in 71 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;**151**:1016-1022.
  - 41- Van Nagell JR, Hanson MB, Donaldson ES, Gallion HH. Adjuvant vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide therapy in stage I uterine sarcomas. A pilot study. *Cancer* 1986;**57**:1451-1454.
  42. Van Dinh T, Woodruff JD. Leiomyosarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1982;**144**:817-823.

43. Iwasa Y, Haga H, Konishi I, Kobashi Y, Higuchi K, Katsuyama E, et al. Prognostic factors in uterine carcinosarcoma. A clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer* 1998;**82**:512-519.
44. Punnonen R, Lauslahti K, Pystinen P, Kauppila O. Uterine sarcomas. *Annales Chirurgiae et Gynecologiae* 1985;**74**(suppl.197):11-14.
45. Eifel PJ, Hendrickson M. Stage I endometrial carcinoma: the importance of pathologic review in retrospective analyses. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1990;**18**:1271-1273.
46. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1993;**71**:1702-9.
47. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY, et al. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A gynecologic oncology group Pathologic study of 203 cases. *International Journal of Gynecological Pathology* 1990;**9**(1):1-19.
48. *TNM/UICC Classification of Malignant tumors*. Fifth edition, Wiley-liss Ed, NY, 1997.
49. Silverberg SG, Kurman RJ. *Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease*. In: *Atlas of tumor pathology*. 3rd series. Edited by Rosai J, Armed forces Institute of pathology, Washington DC, 1991;pp 13-14.
50. Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data*. In: Chapman and Hall, London, 1984.
51. Armitage P, Berry G. *Estadística para la investigación biomédica*. Ed. Doyma Barcelona, 1992.
52. Glassburn JR, Brady LW, Gribsby PW. Endometrium. In: *Principles and practice of radiation Oncology*. Third Edition. Lippincot Raven, Philadelphia, 1997;pp:1835-1852.
53. Uterine Sarcomas and related tumors. In: Morrow CP, Townsend DE. *Synopsis of Gynecologic Oncology*. Third edition. NY, 1987. pp:207-226.
54. Oláh KS, Gee H, Blunt S, Dunn JA, Kelly K, Chan KK. Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma. *Eur J Cancer* 1991;**27**(9):1095-1099.
55. Norris HJ, Roth E, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. A clinical and pathologic study of 31 mixed mesodermal tumors. *Obstetrics and Gynecology* 1966;**28**(1):57-63.
56. Inonue Y, Obata K, Abe K, Ohmura G, Doh K, Yoshioka T, et al. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996;**78**:1441-1451.
57. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent carcinoma of the endometrium: a clinical and pathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984;**17**:85-103.
58. Ambros RA, Kurman RJ. Combined assesment of vascular and miometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer* 1992;**69**:1424-31.
59. Gal D, Recio Fo, Zamubrovic D, Tancer ML, Lymph-vascular space involvement-a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1991;**42**:142.
60. Tornos C, Silva EG, EL Naggar A, Burke TW. Aggressive stage I and grade I endometrial carcinoma. *Cancer* 1992;**70**:790-8.
61. Sivridis E, Bucklet CH, Fox H. The prognostic significance of lymphatic vascular space invasion in endometrial adenocarcinoma. *Br J Obstet Gynecol* 1987;**94**:991-4.
62. Hanson MB, van Nagell JR, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M. The prognostic sig-

- nificance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985;**55**:1753-7.
63. Van Nagell JR, Donaldson ES, Wood EG, Parker JC. The significance of vascular invasion and lymphocytic infiltration in invasive cervical cancer. *Cancer* 1978;**41**:228-34.
  64. Barber HRK, Sommers SFC, Rotterdam H, Kwon T. Vascular invasion as a prognostic factor in stage Ib cancer of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997;**52**:343-18.
  65. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Huges AO, Bussey HJR, Morson BC. The clinical significance of invasion veins by rectal cancer. *Br J Surgery* 1980;**67**:439-42.
  66. Parker RT, Duncan I, Rampone J, Creasman W. Operative management of early invasive epidermoid carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1975;**123**:349-55.
  67. Fujisawa T, Yamaguchi Y, Saitoh Y, Hiroshima K, Ohwada H. Blood and lymphatic vessel invasion as prognostic factors for patients with primary resected non small cell carcinoma of the lung with pulmonary metastases. *Cancer* 1995;**76**:2464-70.
  68. Leitner SP, Swern AS, Weimberger D, Duncan LJ, Hutter RVP. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0M0). *Cancer* 1995;**76**:2266-74.
  69. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer (a GOG study). *Cancer* 1987;**60**:2035-2041.
  70. Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P. Analysis of Clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;**88**:1425-31.
  71. Casals J, Roviroso A, Ordi J, Ferer F, Lejarcegui C, Márquez J, Farrús B, Iglesias J, Biete A. Sarcomas mesodermicos mullerianos mixtos (SMMM) de utero: análisis retrospectivo de 20 años. *Oncología* 1995;**18**(8):396.
  72. Roviroso A, Marsiglia H, Henríquez I, Biete A. Braquiterapia en el tratamiento del cáncer de cuello uterino y endometrio. *Nuevas tendencias en oncología* 1997;(6) 4254-262.
  73. Laila JM, Callejo J, González E, Roviroso A. Adenocarcinoma de endometrio. En: *Ginecología Oncológica*. J. González-Merlo, J. González Bosquet y cols. Edit Masson. 2ª Ed. Barcelona, 2000; 241-266.



# Aspectos anatomopatológicos del carcinoma *in situ* de mama

P.L. Fernández Ruiz

Debido en gran parte a la mayor cultura sanitaria con campañas de *screening* y a los avances en las técnicas diagnósticas, el cáncer de mama se diagnostica cada vez más precozmente. En los últimos años se asiste a la emergencia de pequeñas lesiones cancerosas mamarias tratables con métodos conservadores. Estas lesiones incluyen procesos neoplásicos que no han comenzado a invadir el tejido mamario alrededor de los conductos de que surge y que, por tanto, se deberían poder curar con la extirpación completa.

El carcinoma *in situ* (CIS) se llama así porque está alojado y limitado a su sitio de origen, y puede aparecer en cualquier lugar del organismo donde haya un epitelio. Se trata de una lesión maligna, pero de una gravedad menor que los carcinomas infiltrantes. En el caso de la mama, el CIS surge a partir del epitelio que recubre los conductos o acini mamarios y se caracteriza por una proliferación celular neoplásica en la que las células muestran alteraciones genéticas en cierto modo semejantes a las de los tumores invasivos.

Tradicionalmente se diferencian dos tipos de CIS mamario en función de su fenotipo, que puede parecerse al de conductos de un cierto calibre (carcinoma ductal *in situ*) o a células de unidades acinares (carcinoma lobulillar *in situ*):

De los tipos anteriores, el ductal supone la gran mayoría de diagnósticos de este tipo de lesiones y es del que trataremos. El carcinoma lobulillar *in*

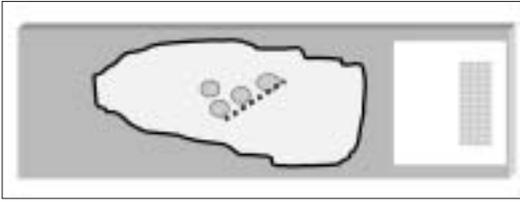
*situ* es mucho menos conocido en cuanto a su significado y manejo.

Tras la realización de dificultosos estudios de reconstrucción tridimensional por varios autores, se ha llegado a la conclusión de que el CIS ductal es una lesión frecuentemente limitada a un segmento mamario, y por tanto susceptible en muchos casos de extirpación completa. Por otro lado, se piensa que las lesiones de bajo grado, al contrario que las de alto grado, a menudo son discontinuas dentro del segmento, lo que plantea problemas en la evaluación de los márgenes de resección quirúrgica.

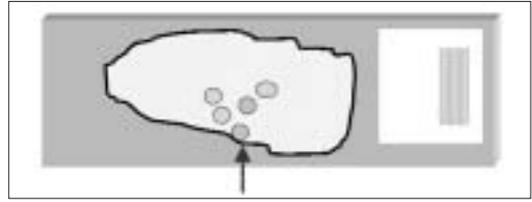
El CIS suele diagnosticarse como parte de un tumor infiltrante, como hallazgo incidental en una biopsia por una lesión nodular de otra naturaleza o como resultado de una biopsia por microcalcificaciones mamarias. En este último caso, el manejo de la pieza quirúrgica ha de ser sistemático y minucioso dado que se pretenderá extraer importante información de ella que será imposible si el procesamiento no es adecuado.

La secuencia habitual debería ser:

1. Marcaje con aguja por radiólogo de la zona mamaria de microcalcificaciones.
2. Extirpación y orientación por el cirujano de la pieza para el radiólogo.
3. Evaluación de la adecuación de la extirpación de las microcalcificaciones por el radiólogo (radiología intraoperatoria).
4. Estudio anatomopatológico.



**Figura 1.** Medida agrupada de varios conductos con CIS



**Figura 2.** Margen positivo para CIS en una preparación histológica

## PROBLEMAS ANATOMOPATOLÓGICOS EN EL CIS

El estudio anatomopatológico (AP) de las piezas quirúrgicas mamarias, y en especial las de microcalcificaciones, supone un importante reto para el patólogo. Esto se deriva de que:

- a) se trata de un tejido en su mayor parte graso y, por tanto, blando, fácilmente fragmentable;
- b) los márgenes son muy irregulares;
- c) no hay posibilidad de orientación por características intrínsecas;
- d) macroscópicamente es raro identificar lesiones no invasivas.

Para intentar solventar las limitaciones anteriores, el estudio AP debe seguir una sistemática como la que a continuación proponemos:

1. Recepción intacta de la pieza (sin fragmentación), lo cual no siempre es posible si hay que hacer reexcisiones intraoperatorias. Esto último provoca la imposibilidad de un adecuado estudio de márgenes y tamaño.
2. Marcaje de márgenes con tinta.
3. Estudio macroscópico, secciones e inclusión sistemática (total cuando el tamaño de la pieza lo permita).
4. Estudio microscópico por un patólogo con experiencia en patología mamaria.

Aún dándose las condiciones anteriores, el estudio AP tiene importantes limitaciones derivadas de la idiosincrasia del tipo de tejido, del tipo de lesión y de las técnicas anatomopatológicas de estudio (estas últimas de muy difícil solución). Estas limitaciones hacen que resulte de especial dificultad establecer algunos de los parámetros más importantes en el diagnóstico AP del CIS. No obstante, creemos que la adhesión estricta a las recomendaciones anteriores posibilita la emisión



**Figura 3.** Margen de resección. Zona de electrocauterización (flechas).

de un adecuado informe AP en la mayoría de casos.

Aparte de la dificultad que a veces plantea el diagnóstico diferencial entre el CIS y la lesión hiperplásica, así como la necesidad de una gradación histológica por algunos de los múltiples métodos existentes, creemos que existen dos aspectos histopatológicos de especial relevancia en el CIS y que tienen gran trascendencia en el tratamiento y pronóstico del mismo:

1. Tamaño de la neoplasia: el hecho de que el CIS sea una lesión tubular tridimensional y, a menudo, discontinua, unido a la imposición de un estudio AP bidimensional, hacen difícil la medición precisa de esta lesión. Habitualmente lo que se hace es medir la distancia entre los dos conductos más alejados entre sí en el área de CIS (Fig. 1). Cuando se han realizado secciones consecutivas sistemáticas, se ha de tener también en cuenta el número de secciones afectadas y el grosor conjunto, que puede ser la dimensión mayor de la lesión.

2. Márgenes de resección: la evaluación del

margen se realiza midiendo la distancia del conducto con CIS más próximo al margen, considerándose positivo cuando la tinta toca a las células neoplásicas (Fig. 2). El uso de electrocauterización dificulta enormemente la evaluación de los márgenes de resección, dado que provoca una zona de quemadura, indistinguible en muchos casos, de aproximadamente 1 mm de espesor (Fig. 3).

Por todo lo anterior pensamos que, aunque se

trate de una tarea a menudo ardua y complicada, el diagnóstico AP del CIS mamario puede realizarse de forma adecuada siguiendo una sistemática precisa que comienza en el estudio radiológico y, tras pasar por el marcaje y la extirpación correcta, acaba con una esmerada evaluación histopatológica que, aunque no exenta de limitaciones técnicas, suele producir una información de la máxima relevancia para la salud de estas pacientes.



# Conducta a seguir en las lesiones premalignas de la mama y en los carcinomas *in situ*

G. Zanón

Las células mamarias normales para convertirse en neoplásicas necesitan sufrir una serie de transformaciones que pasan por una mutación de las mismas, la aparición de lesiones precancerosas, el cáncer posterior y la última etapa que puede ser la metástasis que conduzca al éxitus.

Todos estos procesos están influenciados por múltiples factores, entre los que destacan dos, los dietéticos y ambientales y los hormonales.

Algunos de ellos forman parte de la historia de cada individuo y son difícilmente modificables (edad de la menarquia, edad de la menopausia, paridad, etc.); otros sí podrían mejorarse como los hábitos alimenticios o el estilo de vida aunque estamos dominados por la sociedad en la que vivimos.

El tema que estamos comentando se titula “conducta a seguir con las lesiones premalignas”; podríamos adelantarnos a los acontecimientos y decir ¿qué hacer para que no aparezcan lesiones premalignas?, la respuesta sería evitar todos los factores que hemos comentado.

Como esto no es posible y van a seguir apareciendo lesiones precancerosas, hemos de saber que no todas las lesiones proliferativas tienen el mismo riesgo de desarrollar una neoplasia y sólo las que están en un extremo del espectro que forma la MFQ, es decir las hiperplasias, tienen un riesgo algo mayor de acabar en un proceso neoplásico.

Es importante detectar estos procesos prolife-

rativos dado que estas células tienen una mayor probabilidad de sufrir alteraciones genéticas y alteraciones en los genes supresores capaces de convertirlas en cancerosas. Las lesiones proliferativas con riesgo de convertirse en neoplásicas son aquellas en las que hay un crecimiento desmesurado de las células epiteliales ductales y lobulillares.

En los casos de hiperplasias leves o usuales el riesgo es igual al de la población normal; en casos de hiperplasias moderadas o severas el riesgo relativo es de 1,5-2 veces superior al habitual, y en los casos de hiperplasias atípicas el riesgo es cinco veces superior al normal.

El diagnóstico de una hiperplasia atípica es siempre histológico y se conoce tras una biopsia practicada por presentar en la mamografía algún patrón cálcico o de desestructuración del parénquima.

La paciente que además de una hiperplasia atípica tiene otros factores de riesgo añadidos, como puede ser una historia familiar de neoplasias mamarias, su riesgo es comparable al de la paciente con un carcinoma *in situ*.

El riesgo de la hiperplasia atípica de convertirse en cáncer varía también en función de la edad del primer embarazo:

- RR de 1,6 con gestación antes de los 20 años.
- RR de 4,5 con gestación después de los 20 años.
- RR de 4,9 en mujeres nulíparas.

La importancia de la gestación en el control endocrino de la proliferación mamaria y a la susceptibilidad de transformación maligna, se explica por las teorías de Russo que distingue la existencia de dos tipos de lóbulos mamarios, el tipo I que es el más indiferenciado y que se transforma después en tipos II y III por la acción de los estímulos hormonales de la gestación. La proliferación celular es más activa en el lóbulo I lo que sugiere una mayor facilidad para la transformación maligna.

La única conducta a seguir ante estas lesiones una vez han sido diagnosticadas en la biopsia es el control riguroso de la paciente una vez explicado el riesgo.

### CARCINOMAS IN SITU

Son la expresión de trastornos celulares que aparecen en los epitelios mamarios de la zona lobulillar o secretora de la mama o en la ductal o excretora.

Existen pues dos formas claramente diferenciadas y con pronóstico y tratamiento diferente:

1. Los carcinomas lobulillares *in situ*.
2. Los carcinomas ductales *in situ*.

#### Carcinoma lobulillar *in situ*

Se trata de una alteración del epitelio mamario lobulillar, que no en todos los casos evoluciona hacia el cáncer por lo que el término carcinoma no se considera adecuado y, tal como propuso Haagensen y corrobora Fisher, es mejor obviar la palabra carcinoma y sustituirla por el término de neoplasia lobulillar.

Para Tavassoli (1992) este proceso es un espectro de cambios en el lobulillo mamario, por lo que distingue tres subtipos de neoplasia lobulillar:

**Neoplasia lobulillar 1.** Afectación parcial o completa del acino en uno o más lobulillos. Las células son generalmente uniformes, con márgenes mal definidos, que pueden llenar pero no dilatar el acino.

**Neoplasia lobulillar 2.** Proliferación de células similares a la NL1 que distienden (dilatan) algunos o todos los ácinos. Los límites del acino per-

manecen definidos y separados por estroma intra-lobulillar.

**Neoplasia lobulillar 3. Tipo 1:** proliferación tubular similar a la NL1 y NL2 pero ocasionalmente puede verse población celular más atípica. La distensión acinar hace que exista contacto entre los ácinos.

**Tipo 2:** la proliferación celular está constituida por células en anillo de sello, no requiere distensión del acino.

La lesión es habitualmente multicéntrica y bilateral. La neoplasia intralobulillar incluyendo en este término la HLA y el CLIS, se identifica en un 0,3-3,8% de las biopsias mamarias practicadas. La edad de aparición es muy variable con un espectro muy amplio que puede ir de los 15 a los 80 años, si bien el 90% de los casos aparecen en mujeres menores de 54 años, especialmente entre los 44 y 46.

Autor	Nº	Ca. Ipsilat.	Ca. contrla	%	RR
Anderssen 1977	44	9	4	30	x12
Haagensen 1978	263	27	24	20	x7
Page 1991	39	5	2	18	x9
Rosen 1978	83	18	17	42	x9
Wheeler 1974	25	1	3	16	
Tavassoli 1992	535	71	59	124	
Fisher 1996	182	4	2	>3	

No se manifiesta habitualmente por tumor palpable y es casi siempre un hallazgo anatomopatológico en biopsias practicadas por procesos benignos o malignos. Radiológicamente en pocos casos se manifiesta en forma de microcalcificaciones.

Los datos de estudios retrospectivos sugieren que el CLIS es un factor de riesgo para el cáncer infiltrante y que a las pacientes en las que en una biopsia previa se les diagnostica una neoplasia lobulillar tienen un riesgo 25% superior a una mujer sin este factor de riesgo de desarrollar una neoplasia en un futuro, sin que haya una relación entre la mayor o menor extensión de la neoplasia lobulillar y el riesgo.

El RR es mayor cuando el diagnóstico se hace en mujeres jóvenes y aumenta con el tiempo desde el diagnóstico inicial. El tipo 3 de Tavasoli se asocia con un riesgo relativo mayor.

El tratamiento de esta lesión es evidentemente la exéresis quirúrgica amplia de la misma pero tras ello las opciones posteriores son diversas y pueden decidirse en función de una serie de circunstancias:

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Seguimiento y control riguroso de la paciente</li> <li>2. Mastectomía subcutánea bilateral</li> <li>3. Mastectomía bilateral profiláctica</li> </ol> |
|--|

La primera opción nos parece correcta y es la que proponemos. Creemos que con un control riguroso clínico y a través de la imagen de la paciente podemos diagnosticar a tiempo cualquier lesión que pueda aparecer posteriormente.

Pero no podemos dejar de considerar otras actitudes y creemos que en estos casos la paciente, una vez se le ha explicado su riesgo, debe asumir su situación y tomar una decisión al respecto. Al practicar una mastectomía subcutánea se reduce considerablemente el riesgo, al reseca gran parte del tejido glandular con una cirugía que es menos mutilante que una mastectomía simple.

Debe valorarse la cantidad de tejido glandular que cada autor reseca en la intervención. La mastectomía subcutánea es una situación intermedia entre la exéresis amplia de la lesión y la mastectomía simple y es aceptable el eliminar un 90% del tejido glandular mamario pudiendo plantearse esta situación en pacientes con CLIS que además tenga factores de riesgo como la historia familiar, múltiples biopsias previas o un patrón radiológico muy proliferativo y que además deseen esta situación.

El tratamiento coadyuvante después de la cirugía puede plantearse con tamoxifeno. Un ensayo de la NSABP sobre prevención del cáncer mostró en 13.388 mujeres de alto riesgo en las que se comparo el TMX con un placebo, una disminución considerable de la aparición de carcinoma infiltrante en el grupo tratado.

El riesgo se redujo en un 56% entre 826 mujeres que habían sido diagnosticadas de carcinoma lobulillar *in situ* y la tasa promedio de riesgo anual disminuyo del 12,99 por 1.000 mujeres al 5,59.

Este beneficio se vio acompañado por un discreto aumento en la incidencia del adenocarcinoma de endometrio y de episodios tromboembólicos como es habitual en los tratamientos con antiestrógenos, por lo que nuevos ensayos clínicos para mujeres postmenopáusicas con CLIS, comparando el tamoxifeno con el raloxifeno, se han puesto en marcha con el fin de comprobar la disminución del riesgo de cáncer endometrial.

La linfadenectomía axilar no se contempla en ningún caso.

### Conducta a seguir frente a un cáncer ducta *in situ*

Hasta hace pocos años el tratamiento recomendado ante este tipo de situaciones era la mastectomía porque se suponía había una alta incidencia de multicentricidad de un 30% aproximadamente, se encontraron hasta un 40% de tumores residuales cuando se practicaban mastectomías después de haber realizado una tumorectomía previa y hasta un 25-50% de recidivas tras una exéresis limitada siendo la mitad de carcinoma invasor.

Con la introducción de la cirugía conservadora y la radioterapia y los resultados publicados por muchos autores se cuestiona porque tratar con una cirugía más agresiva un tumor de pronóstico *a priori* es mucho mejor al no haber traspasado la membrana basal.

Recidiva local	
Cirugía sola	43%
Cirugía más RTA	7% DS

Uno de los primeros proyectos que publicaron datos a favor de la cirugía conservadora en el DCIS fue el NSABP B-06 en el que se observó cómo añadiendo radioterapia a la cirugía previa disminuía de forma estadísticamente significativa el índice de recidivas.

Otro proyecto muy importante para el tratamiento del CDIS fue el estudio B-17 NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) dividió aleatoriamente 818 mujeres con CDIS localizado y márgenes negativos en dos grupos, uno recibiría irradiación de la mama con 50 Gy y el otro no haría ningún tratamiento. Un 80% de las pacientes que participaron en el estudio fueron diagnosticadas por la mamografía y un 70% de ellas tenían lesiones menores de 1 cm.

En el grupo irradiado la supervivencia libre de enfermedad fue del 75% comparado con el 62% del grupo que sólo fue tratado mediante cirugía ( $p=0,00003$ ). La aparición de cáncer invasor se redujo del 13,4 al 3,9% cuando se añadió la radioterapia.

	Recidiva local	Recidiva <i>in situ</i>	Recidiva infiltrante
Exéresis sólo	20,9%	10,4%	10,5%
Exéresis y RTA	10,4% DS	7,5% $p=0,55$	2,95 DS

Estos resultados indican que la radioterapia tras la cirugía practicada permite mejorar la supervivencia global y disminuye el índice de recaídas tanto de nuevos tumores *in situ* como de cánceres infiltrantes.

En este trabajo, los autores no identifican grupos de riesgo y no valoran datos como marcar los márgenes de la pieza, radiografía de la pieza, tamaño tumoral, etc.

Este proyecto abre el debate de si con un largo seguimiento se mantendrá la conclusión de que la tasa de recidivas locales es menor cuando se asocia la radioterapia a la cirugía; el segundo punto a debate es si todas las pacientes que se operan precisan de la radioterapia, o hay algunas que podrían prescindir de ella.

El trabajo de Solin et al. (JCO 1996) publica resultados a 15 años de seguimiento, tras analizar 270 CDIS de 10 instituciones de Europa y de EE.UU. a los que se les había practicado una exéresis quirúrgica más radioterapia 50 Gy y los resultados son los que mostramos en la tabla siguiente:

	5 años	10 años	15 años
Recidiva local	7%	16%	19%
Cáncer de mama contralateral	2%	6%	9%
Supervivencia	99%	97%	96%

Las recidivas locales eran recatables con la mastectomía.

No había diferencias estadísticamente significativas entre una serie de factores pronósticos como son la edad, la forma de presentación clínica, tamaño, márgenes, tipo histológico comedo o no comedo, grado nuclear, necrosis, etc.

La conclusión de este trabajo es que los resultados a 15 años afirman la necesidad de la radioterapia local tras la exéresis en el CDIS.

La literatura en general plantea la necesidad de encontrar factores de riesgo que permitan individualizar los casos. Así la NSABP analizó el material presentado para su revisión central tomando 623 pacientes del grupo original que formaron parte del ensayo B-17. Se observó que sólo la comedonecrosis fue un factor que aumentaba el índice de recidivas. A pesar de ello, la tasa de recidivas locales no fue lo suficientemente alta como para contraindicar en estos casos la cirugía conservadora.

Para decidir qué pacientes podrían tratarse sin necesidad de recibir radioterapia se han propuesto varios sistemas de clasificación, ninguno de los cuales ha logrado imponerse de forma definitiva. El más conocido es el publicado en 1996 por Silverstein basado en tres parámetros: propone la clasificación que ya hemos comentado en la introducción y encuentra que las pacientes con lesiones favorables a las que sólo se les realizó una exéresis quirúrgica tuvieron una baja tasa de recurrencia, sólo un 2% con un seguimiento de 79 meses.

El mismo grupo de autores publica en 1999 un trabajo muy interesante en el que resaltan la importancia del margen quirúrgico libre de enfermedad para que la paciente tenga una buena evolución:

1. Cirugía conservadora con márgenes de 10 mm o más hay control local de la enfermedad en un 97% de los casos.

2. Cirugía conservadora con márgenes libres de enfermedad de 1 a 10 mm el control local de la enfermedad es del 80% si no se realiza la radioterapia y del 90% con radioterapia.
3. Cirugía conservadora con márgenes libres de enfermedad de 1 mm o menos el control local de la enfermedad es mejor si se añade la radioterapia. Por todo ello, el autor insiste en que lo más importante para una buena evolución es practicar una buena cirugía.

Silverstein no es partidario de irradiar a todas las pacientes porque en su opinión:

- a. La radioterapia es cara.
- b. Es incomoda para la paciente.
- c. Disminuye muy poco el riesgo.
- d. Puede tener efectos secundarios, sobre todo enfermedades cardiovasculares.

Lo importante es obtener una pieza quirúrgica en la que los márgenes estén ampliamente libres de enfermedad.

La EORTC publica un estudio en fase III (10853) en el que estudian a 1.010 pacientes y obtienen los siguientes resultados:

	Recidiva local	Recidiva <i>in situ</i>	Recidiva invasor	Recidiva contral
Exéresis sola	17%	9% (44)	8% (40)	2% (8)
Exéresis y RTA	11%	6% (29)	5% (24)	4% (21)
	DS		DS	DS

Las conclusiones de este trabajo son:

1. Se corrobora la principal conclusión del B-17 de que la radioterapia disminuye el índice de recidivas tanto infiltrantes como no.
2. No necesariamente debe tratarse con radioterapia a todas las pacientes. Si hay un riesgo muy alto de recidiva local será más prudente ofrecerle a la paciente una mastectomía.
3. Si la paciente tiene un riesgo muy bajo con la cirugía sola será suficiente sin necesidad de tener que implementar el tratamiento con radioterapia.
4. La radioterapia no mejora la mortalidad ni previene la aparición de metástasis a distancia.
5. Lo más importante es disminuir las recidivas

locales infiltrantes que incrementarían en número de M1.

Otros autores insisten en la importancia de los márgenes tumorales y así por ejemplo en datos recientemente publicados tras un seguimiento de ocho años de sus casos obtiene los siguientes resultados:

## CDIS TRATAMIENTO

	8 años. Recidiva local
Tumorectomía	25%
Tumorectomía mas RTA	13%
Mastectomía	4%
Tumorec. RTA y margen libre	3,4%

En los casos en que el carcinoma ductal *in situ* se acompañe de un derrame por el pezón probablemente la conducta terapéutica más apropiada sea la mastectomía, dado que con gran probabilidad habrá multifocalidad y márgenes afectados por la neoplasia.

## CÓMO DEBE SER LA CIRUGÍA QUE SE PRACTIQUE

La cirugía continua siendo un arma fundamental en el tratamiento del cáncer de mama. Por mucho que se haya perfeccionado la radioterapia, pese a la introducción de nuevas drogas quimioterápicas, o de nuevas moléculas inhibidoras de los estrógenos el primer paso es habitualmente la cirugía que debe estar bien practicada para que el resto de terapias cumpla su función.

El cirujano ha de ser consciente de este concepto y no dejarse arrebatar esta parcela que le corresponde.

Las técnicas que proponemos son lo que hoy se considera como la cirugía oncoplástica, es decir aquella que:

1. Realice una exéresis completa de la lesión.
2. Los márgenes de la lesión estén libre de neoplasia.
3. El resultado estético sea correcto.

Hemos de recordar que el carcinoma intraductal tiene una distribución radial, segmentaria, discontinua, unicéntrica y multifocal, por ello se aconseja hacer:

1. Incisiones radiales amplias.
2. Exéresis de un segmento de la piel.
3. Llegar hasta la fascia del pectoral y extirparla.
4. Dejar en el lecho quirúrgico clips metálicos, que sirvan para ir más orientados en el caso que sea precisa una reexéresis y también para ayudar al radioterapeuta indicándole el lugar exacto donde estaba la lesión.
5. Últimamente se está defendiendo el concepto de lo que se llama “mastectomía conservadora de piel” que consiste en hacer una gran exéresis del tejido glandular mamario que asegure unos márgenes correctos y rellenar el espacio vacío que queda con recto anterior del abdomen, dorsal ancho o con un injerto cutáneo.

La pieza quirúrgica ha de seguir todo el proceso que ya hemos descrito, pero solo recordar un concepto que es muy importante: la colaboración y buen entendimiento entre el radiólogo que marca la lesión, el cirujano que opera y el patólogo que diagnóstica son fundamentales.

También es preciso recordar que la radioterapia nunca puede remediar el defecto de una cirugía incompleta o inadecuada. Si se extirpa toda la lesión no será preciso irradiar.

A la paciente es preciso explicarle cuál es su situación, comentarle la posibilidad de precisar una nueva intervención para ampliar los márgenes y la dificultad que conlleva el estar tratando una lesión de características especiales.

Para el cirujano es sin duda menos complicado practicar una mastectomía radical modificada a una paciente con un cáncer invasor que tratar un carcinoma ductal *in situ*.

Hoy en día se acepta la opinión de que al ser el carcinoma intraductal no invasor no es preciso la linfadenectomía axilar. Hay autores que cuando se palpa un tumor de cierto tamaño presumiblemente intraductal, hacen lo mismo que es habitual en los carcinomas invasores, es decir, la localización y estudio ganglio centinela. Existe siempre la incógnita

de que en algún lugar del tumor puede haber una invasión o microinvación oculta que el patólogo no haya podido encontrar. Este hecho está siempre relacionado con dos parámetros:

1. Tamaño del tumor.
2. Comedonecrosis.

Lagios encuentra una incidencia de invasión oculta de casi el 29% en tumores mayores de 2,5 cm. Nosotros practicamos un muestreo axilar hay realizar una mastectomía en una paciente con un carcinoma ductal *in situ* mayor de 5cm.

En el caso de tomar la decisión de tratar el caso con una mastectomía, es aconsejable realizar una reconstrucción mamaria. Puede hacerse en el mismo acto quirúrgico o de forma diferida tras unos meses de la primera intervención. Se puede realizar la colocación subpectoral de un expansor de solución salina o bien un injerto del músculo recto anterior del abdomen o del dorsal ancho.

El injerto de un implante artificial es una técnica relativamente sencilla que consiste en la colocación de un expansor subpectoral que se mantiene el tiempo suficiente para distender la piel, y que después es sustituido por una prótesis artificial habitualmente de silicona. Las técnicas de TRAM o de la transposición del músculo dorsal ancho son habitualmente más complicadas aunque ofrecen mejor resultado a la larga.

No ha podido demostrarse que los injertos de silicona aumenten la incidencia del cáncer o den lugar a una enfermedad autoinmunitaria. Sus complicaciones incluyen la contracción de la cápsula lo cual es responsable de un endurecimiento de la misma y de dolor, la ruptura de la cápsula con el escape del gel o la infección de la misma. Después de una reconstrucción de la mama la radioterapia puede realizarse en caso necesario sin problemas. Sólo nos podemos encontrar con un aumento de la fibrosis capsular que aumente el dolor que ya es habitual y que obligue a cambiar la prótesis antes de lo previsto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lagios MD. Duct carcinoma *in situ*: biological

- implications for clinical practice. *Semin Oncol* 1996; **23**(supl 2):6-11.
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1998;**48**:6-29.
  3. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991;**15**:209-211.
  4. Lagios MD. Duct carcinoma in situ. Pathology and Treatment. *Surg Clin North Am* 1990;**70**:853-871.
  5. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colbum WJ, Barth A, Gierson DE, y cols. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in-situ. *Lancet* 1995;**345**:1154-1157.
  6. Consensus Conference on the Classification of ductal Carcinoma In Situ. April 1997. 25-28. American Cancer Society.
  7. Consideraciones anatomopatológicas y técnicas sobre el tratamiento del carcinoma ductal in situ de mama con nodulectomía y radioterapia. Vicini FA, Goldstein NS, Kestin LL. *Annals of Oncology* (ed esp) 1999;**8**(10):1100-1108.
  8. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinski BS, Martino S y cols. The influence of margin on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *The New England Journal of Medicine* 1999 ;**340**(19):1455-1461.
  9. Factors Associated with Local Recurrence of Mammographically Detected Ductal Carcinoma In Situ in Patients Given Breast-Conserving Therapy. *Cancer February 1, 2000*;**88**(3).
  10. Ductal carcinoma in situ: The mammographers perspective. Stomper PC, Margolin FR. *AJR* 1994;**162**: 588-591.



# Cáncer de mama. Anatomía patológica y estadificación

A. Moreno

La clasificación clásica del cáncer de mama distingue entre dos situaciones: los carcinomas *in situ* ductales o lobulillares, limitados al ducto/lobulillo, que han sido comentados previamente, y los carcinoma infiltrantes, con invasión del parénquima mamario.

En una primera aproximación a la clasificación, se distingue entre carcinomas infiltrantes ductales (originados a partir del epitelio ductal) o carcinoma infiltrantes lobulillares (a partir del epitelio lobulillar). Esta clasificación es un tanto artificial ya que la mayor parte de las neoplasias se originan en la denominada unidad ducto-lobulillar terminal.

El carcinoma lobulillar infiltrante representa en nuestro medio aproximadamente el 3% de las neoplasias invasivas de mama. En ocasiones es una lesión clínica y/o macroscópicamente detectable, pero no es infrecuente que sea una lesión poco aparente, más palpable que visible en el estudio macroscópico y, en ocasiones, completamente inaparente. La valoración del tamaño (pT) debe ajustarse con frecuencia tras el examen microscópico. La multifocalidad y/o multicentricidad es relativamente frecuente. El aspecto microscópico es característico, observándose infiltración en forma de hileras de células dispuestas en “fila india” con relativa conservación de las estructuras ductales y/o vasculares preexistentes alrededor de las cuales, las células se disponen en “diana”. La presencia de componente de neopla-

sia lobulillar *in situ* es habitual y confirma el diagnóstico.

El carcinoma ductal infiltrante constituye la forma más frecuente de carcinoma invasor de la mama. Puede observarse en combinación con áreas de carcinoma intraductal o de forma aislada. Puede ser uniforme pero aproximadamente en una tercera parte de los casos presenta un patrón morfológico combinado con alguna de las variantes que se comentan a continuación. Se ha de considerar que sólo cuando un patrón morfológico específico (tubular, coloide, papilar, etc.) es muy predominante (75-80% de la lesión) el tumor debe recibir esta denominación y conlleva en ocasiones determinadas características de comportamiento biológico (ver después). Desde el punto de vista macroscópico, el carcinoma ductal infiltrante adopta diversos patrones que dependen del predominio del componente celular tumoral y del estroma. Los tumores muy celulares tienen un color rosado, una apariencia carnosa que contrasta con el tejido fibroglandular y una consistencia poco aumentada. Por contra, tumores con gran cantidad de estroma tienen una configuración estrellada y son duros al tacto. La presencia de elastosis puede condicionar áreas amarillentas, se pueden identificar además focos de necrosis, de hemorragia o de calcificación.

Microscópicamente el carcinoma ductal infiltrante se caracteriza por la proliferación de nidos de células ductales en un estroma fibroso, el grado

de diferenciación ductal es variable. La atipia nuclear habitualmente es paralela al grado de diferenciación, aunque hay neoplasias que son excepción a la regla. El estroma es fibroso y suele existir una prominente elastosis periductal. Los carcinomas ductales incitan una respuesta linfoide muy variable, en ocasiones prominente.

Algunas variantes morfológicas de carcinoma ductal infiltrante tienen valor pronóstico. El carcinoma tubular es una variedad bien diferenciada caracterizada porque las células tumorales se disponen formando tubos de unas células de grosor en el seno de un estroma abundante. El carcinoma tubular se presenta aislado (en general son tumores pequeños, que deben incluir como se ha comentado anteriormente un 75% del tumor con esta morfología, representando una incidencia escasa 1-2%) o bien en combinación con neoplasia lobulillar *in situ*. El carcinoma tubular es una variante de excelente pronóstico que es tratado en muchos protocolos mediante cirugía simple.

El carcinoma mucoide o coloide se caracteriza por intensa mucoproducción extracelular formando grandes lagos de moco en el que nadan células tumorales aisladas o en pequeños grupos. Puro, es una lesión lobulada blanda que suele ser diagnosticada por el radiólogo, se presenta en pacientes de edad y tiene también buen pronóstico.

El carcinoma secretor muestra evidencia microscópica evidente de secreción en el interior de las luces glandulares y presenta microvacuolas citoplasmáticas y tiene un pronóstico más favorable.

El carcinoma medular es una variante de alto grado, expansiva, caracterizada por un tumor con patrón de crecimiento sincitial, atipia nuclear y gran infiltrado linfoide con componente plasmacelular. La variante pura es poco frecuente (la mayor parte de los casos son carcinoma medulares "atípicos" con pronóstico no significativamente diferente del ductal). Hay opiniones encontradas respecto al valor pronóstico de esta variedad.

El carcinoma metaplásico (aparición de componente metaplásico epitelial o mesenquimal) adquiere propiedades propias del nuevo componente. Los casos con metaplasia escamosa exten-

sa tienen mala respuesta a quimioterapia. Además, probablemente estos tumores adquieren vías de diseminación más del tipo del componente metaplásico que del cáncer de mama ordinario.

Hay finalmente una serie de variantes morfológicas (cribiforme infiltrante, papilar, micropapilar, apocrino, con rasgos endocrinos, de células pequeña, rico en lípidos, etc.) que muestran peculiaridades microscópicas, en ocasiones muy espectaculares, aunque sin correlación bien definida con el pronóstico.

El estudio histológico de un carcinoma infiltrante, además de la confirmación del diagnóstico de cáncer y de su clasificación, debe incluir rutinariamente una serie de parámetros que tienen influencia en el pronóstico. La valoración de estos parámetros, en casos con tumor intraductal e infiltrante asociados, debe limitarse al componente infiltrativo. La gradación se realiza mediante un método de gradación combinada (Bloom-Richardson), que combina la atipia nuclear, el grado de diferenciación ductal y el índice mitótico. Después del tamaño tumoral, el grado combinado o en su defecto el grado nuclear y el índice mitótico son los parámetros histológicos con mayor influencia sobre el pronóstico de la enfermedad. Otros parámetros microscópicos como la presencia de necrosis tumoral, la reacción linfocitaria estromal o la infiltración perineural se reportan habitualmente, aunque su valor pronóstico es limitado.

La presencia de permeación vascular es un parámetro microscópico asociado a pronóstico aunque su evaluación es completa por artefactos de retracción del tejido especialmente importantes en algunas variedades microscópicas como los carcinoma micropapilares. Se recomienda ser tremendamente estricto en la evaluación de este parámetro para darle valor. Finalmente, la angiogénesis ha sido relacionada con el pronóstico aunque los resultados son poco reproducibles entre grupos. La angiogénesis se evalúa empleando un marcador inmunohistoquímico vascular (cd34, cd31, ulex, etc.) y contando las estructuras vasculares en varios campos en las áreas de mayor vascularización del tumor. En nuestra experiencia no hemos logrado identificar la angiogénesis como

parámetros de pronóstico, fundamentalmente porque hay grandes diferencias en la angiogénesis dependiendo que el tumor se esté originando en una mama adiposa con escaso tejido fibroglandular o, en el otro extremo, en una mama con gran componente proliferativo asociado.

Independientemente de los parámetros morfológicos asociados a pronóstico, se ha de hacer notar, en relación a la recidiva local, que la afectación del margen microscópico en resección (en cirugía conservadora) o la presencia de carcinoma intraductal extenso peritumoral son lógicamente parámetros que pueden condicionar la recidiva local.

Además de los rasgos clásicos de cáncer de mama, actualmente es posible el estudio de una serie de parámetros relacionados con el pronóstico o, lo que es más interesante, con la sensibilidad o resistencia a determinadas drogas. Amplificaciones, deleciones o mutaciones de determinados genes tienen escasa importancia práctica. El estudio de receptores hormonales mediante inmunohistoquímica es, en el momento actual, la metodología más fiable y reproducible de estudio de los mismos. El estudio de índice proliferativo (Ki67 detectado mediante el Ac. Mib-1) puede ser de ayuda en la indicación de quimioterapia adyuvante en determinados tumores. La detección de amplificación de Her2/ sobreexpresión de su proteína relacionada está asociada al pronóstico. El tratamiento del cáncer de mama con amplificación de Her2 mediante un anticuerpo especifi-

co (Herceptin) es el primer tratamiento molecular de cáncer con aplicación clínica rutinaria. La posible relación entre topoisomerasa I y antraciclinas o mutaciones de  $\beta$  tubulinas y respuesta a quimioterapia con taxol abre nuevas perspectivas a los estudios patológicos.

La estadificación del cáncer de mama ha de ser reproducible. Se emplea en este momento la clasificación TNM. La valoración histológica del tamaño tumoral (estadio T) es aún el parámetro pronóstico tumoral más importante, por lo que las piezas deben ser estudiadas con cuidado y los tumores seccionados por el diámetro mayor (hay tumores muy elongados en ocasiones). La pieza debe ser remitida siempre intacta al patólogo para garantizar esta medida. El estadio pT está marcado por el diámetro máximo del tumor.

La estadificación N depende del número de metástasis, del tamaño de las mismas y de la afectación del tejido adiposo de la axila por ruptura de la cápsula ganglionar.

Recientemente se ha introducido la práctica de detección del ganglio centinela cuyo estado predice el del resto de los ganglios de la axila en un porcentaje elevado, próximo al 100% en las neoplasias de diámetro pequeño. El estudio de un solo ganglio linfático permite además la aplicación de estudios moleculares que detectan células aisladas no visibles en el estudio histológico rutinario. Estudios recientes publicados indican una lógica diferencia pronóstica relacionada con esta situación.



# Técnicas de imagen en el diagnóstico del cáncer de mama

M. Velasco Romera

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la población femenina española y representa entre el 23 y el 28% de todos los tumores incidentes, exceptuando el cáncer de piel no melanoma. Su incidencia en España varía entre 40 y 75 por cien mil mujeres, según los datos obtenidos por los distintos registros españoles de cáncer de base poblacional.

El cáncer de mama constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, con una tasa de mortalidad de 28,2 por cien mil mujeres en 1992 (5.624 defunciones), lo que representa el 18,4% del total de muertes por cáncer de mama (defunciones según la causa de muerte 1992. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 1995.). El 84% de estas muertes se produjeron en mujeres de 50 o más años.

La mortalidad por cáncer de mama, muestra en nuestro país una tendencia creciente en las últimas décadas, a pesar de los importantes avances alcanzados en la supervivencia. España y Grecia, con tasas de mortalidad muy inferiores a la media comunitaria, son también los países en los que se están produciendo incrementos más marcados en la mortalidad por este tumor. Las tasas de mortalidad por cáncer de mama en España se han incrementado en todos los grupos de edad desde 1970 a 1990, incluido el grupo de 20-44 años.

La supervivencia depende más de la extensión

en el momento del diagnóstico que del tipo histológico. Según los datos recogidos por el Registro de Cáncer Ginecológico y de Mama de Girona, la supervivencia a los 5 años observada en tumores localizados en el período 1980-1989 es del 81,5%, mientras que en los tumores diseminados es del 27%. A los 10 años, la supervivencia en tumores localizados es del 58% mientras que en los diseminados la supervivencia es nula.

El desconocimiento de la etiología del cáncer de mama no permite la aplicación de medidas de prevención primaria. Por ello, el diagnóstico precoz es el único método de prevención secundario eficaz en el control de la enfermedad al posibilitar un tratamiento adecuado de la misma.

Una serie de características del cáncer de mama, hacen que se considere una enfermedad susceptible de detección precoz, a diferencia de otros procesos tumorales. La historia natural del cáncer de mama está bien definida. Desde las lesiones precursoras en la mama hasta la extensión sistémica de la enfermedad, se admite que transcurre un tiempo medio de 10 a 15 años, variables según el tipo de tumor y la edad de presentación. Sin tratamiento la supervivencia a 10 años es mínima, inclusive, como decíamos antes, en los procesos avanzados con diseminación sistémica.

Existe una fase pre-clínica detectable cuya duración es de 1 a 3 años. En esta fase es donde es responsabilidad única del radiólogo detectar aquellas anomalías que constituirán, en la mayoría de

las ocasiones, la manifestación inicial de un cáncer de mama.

Sirva esta premisa para constatar que el cáncer de mama constituye un importante problema de salud y es percibido con gran preocupación por la población femenina, cada vez más sensibilizada por esta enfermedad, y obviamente por la comunidad científica que ha desarrollado a lo largo de la historia múltiples técnicas de diagnóstico, las cuales describiremos someramente por orden de aparición, que contribuirán de diferente manera y con diferente eficacia al diagnóstico de esta terrible enfermedad.

Estas técnicas de diagnóstico son:

1. Mamografía.
2. Galactografía.
3. Neumoquistografía.
4. Termografía.
5. Diafanoscopia.
6. Espectroscopia óptica (invos).
7. Ultrasonografía.
8. Tomografía axial computarizada (TC).
9. Angiografía por sustracción digital.
10. Neumoconografía.
11. Resonancia magnética.
12. Mamografía digital.
13. Tomografía por emisión de positrones (PET).
14. La gammagrafía con sestamibi- Tc99m.
15. El escáner de la impedancia eléctrica

De todas estas técnicas, la mamografía, neumoquistografía, neumoconografía, galactografía, el escáner y la angiografía por sustracción digital utilizan las propiedades de los rayos X para posibilitar un diagnóstico prehistológico.

**1. La mamografía.** De todas las técnicas de diagnóstico por la imagen la mamografía sigue siendo la técnica más eficaz. La sensibilidad de la mamografía o probabilidad de detectar cáncer cuando existe, varía entre un 85 y 95% en función de la experiencia de los profesionales. La sensibilidad varía con la edad de las mujeres (mayor sensibilidad en mujeres mayores de 50 años y en post-menopáusicas que en mujeres jóvenes y premenopáusicas). El cálculo de la sensibilidad es difícil, ya que requiere conocer el número de falsos negativos, solo obtenible en ciertas condi-

ciones. La especificidad o probabilidad de obtener un resultado negativo en la mamografía cuando no existe cáncer de mama es muy difícil de calcular, ya que exige el conocimiento de todos los verdaderos negativos. En las diversas evaluaciones de la especificidad de la mamografía en los diversos protocolos de cribado del cáncer de mama, se han obtenido valores superiores al 90%, lo que constituye un objetivo tanto en la detección del cáncer de mama en *screening* poblacional, como constituye también un objetivo en la práctica clínica diaria.

**2. Galactografía.** Normalmente los conductos galactóforos no se ponen en evidencia en una mamografía simple y es preciso el relleno de los mismos por un medio de contraste para su identificación radiológica. Los primeros trabajos sobre el empleo de esta técnica diagnóstica se deben a Hicken en 1937. En ellos describió el método y semiología radiológica de diversos procesos patológicos. El contraste empleado era el dióxido de torio, material radiactivo que provocó intolerancias, cambios granulomatosos y necrosis tisular. Más tarde, se empleó el lipiodol, un contraste liposoluble de escasa fluidez y que, una vez inyectado puede permanecer durante varios años en galactóforos y ácinos. Leborgne, al principio de la década de los 40, introduce el contraste yodado hidrosoluble, más fluido, con reabsorción completa y que no produce intolerancia. Es el contraste utilizado en la actualidad. Leborgne ya entonces intentó el diagnóstico diferencial de los tumores sólidos de la mama por medio de la galactografía. En su obra describe que los tumores benignos producen imágenes de compresión extrínseca y desplazamiento, disponiéndose los conductos galactóforos alrededor del proceso tumoral, salvo en los casos de tumores malignos. No obstante, advierte sobre las dificultades de dicha técnica, principal causa de su escasa difusión y utilización por parte de los radiólogos. Es el precursor de la inyección percutánea de un medio de contraste en el interior de una tumoración sólida.

**3. Neumoquistografía.** Se consigue al substituir mediante una punción evacuadora el contenido líquido de las lesiones quísticas por aire. El

aire permite delimitar las paredes internas del quiste y descartar así proliferaciones parietales intraquísticas. Con esta técnica se aporta una nueva densidad la densidad aire en el análisis radiológico de una lesión nodular. La neumquistografía, además de ser una técnica diagnóstica, es terapéutica, ya que se obtiene una remisión completa del quiste puncionado evacuado e insuflado por el aire, en un 80% de los casos.

**4. Termografía.** A pesar de tener grandes defensores pronto demostró menor eficacia que la mamografía simple no sólo para diferenciar una lesión sólida benigna de otra maligna sino para excluir la existencia de una lesión maligna de tamaño inferior a 2 cm. Por ello, fue excluida de los programas de detección precoz del cáncer de mama como método de *screening* primario. Barth en 5.700 pacientes explorados, encuentra un 20% de falsos negativos y un 30% de falsos positivos. Feig y cols. de 139 cánceres la termografía detectó el 39% de los mismos para todos los tamaños existiendo más efectivos en tamaños superiores a 2 cm. Otros autores combinando la clínica, mamografía, ultrasonografía y termografía encuentran utilidad a la termografía a pesar de su sensibilidad -0,27 en tumores menores de 2 cm y 0,66 en tumores mayores de 2 cm en el diagnóstico preoperatorio de las tumoraciones sólidas de la mama. No obstante, hoy día está aceptado que la termografía no puede utilizarse como método de diagnóstico primario en las lesiones de la mama por las dificultades inherentes a la técnica y por su elevada tasa de falsos positivos y negativos, habiéndose excluido su utilización prácticamente en la totalidad de los centros públicos sanitarios.

**5. Diafanoscopia.** Tampoco ha demostrado más eficacia que la mamografía simple. Sickles en un estudio prospectivo realizado sobre 1.239 pacientes con 83 cánceres probados histológicamente, la mamografía detectó el 94% de los mismos y la diafanoscopia tan sólo pudo detectar el 53%. Geslien y cols. en un estudio realizado a 1.265 mujeres en las que detectó 33 cánceres de mama, la diafanoscopia no detectó globalmente el 42% de los mismos. Este autor incluso cuestiona con respecto a la ecografía la sensibilidad de la técnica para

diferenciar los quistes simples de las lesiones benignas sólidas. Similares conclusiones han aportado otros autores en la utilización de este procedimiento diagnóstico. Estos resultados son suficientes para cuestionar la utilización de este procedimiento diagnóstico.

**6. Espectroscopia óptica *in vivo* (invos).** Utiliza la luz del tungsteno a través de la glándula mamaria adecuadamente filtrada. Esta técnica no ha sido eficaz para discriminar las lesiones benignas de las malignas, con un valor predictivo positivo del 21% para detectar cáncer de mama. Ello la excluye como método de diagnóstico primario.

**7. Ultrasonografía.** La ecografía aplicada a la patología mamaria prometía ser un sustituto eficaz de la mamografía simple. Multitud de trabajos desde su aparición y aplicación a la patología mamaria tanto en tiempo real como utilizando las propiedades del Doppler permiten afirmar que la ecografía no puede diferenciar las masas sólidas benignas de las malignas con la seguridad suficiente para obviar el estudio histológico. Los signos ecográficos de malignidad-benignidad se solapan haciendo imposible el diagnóstico diferencial. Kopans y cols. demuestran que sólo el 35% de las lesiones malignas tienen sombra acústica posterior, signo ecográfico de malignidad. El 25% de los cánceres están bien delimitados y el 12% de éstos incluso presentan refuerzo posterior, característica de las lesiones benignas. Este solapamiento de los signos ecográficos también ha sido observado por otros autores. Refieren que el 25% de sus falsos negativos de cáncer de mama fueron en mamas densas. La ecografía no sólo no puede diferenciar las lesiones sólidas de la mama con la suficiente precisión para obviar el estudio por biopsia sino que no detecta cáncer de mama en pacientes con clínica y mamografía negativa salvo en contadas ocasiones. Sickles y cols. en un estudio de 1.000 pacientes, la ecografía demostró tan sólo el 58% de 64 cánceres probados histológicamente. El 92% de los cánceres menores de 1 cm no fueron detectados por la ecografía. Otros estudios rebajan este porcentaje al 31 y 32% respectivamente. No se han descrito trabajos en los que se

haya realizado estudio histológico sólo en función de una anomalía ecográfica.

La ecografía sí ha demostrado su utilidad para etiquetar las lesiones nodulares de la mama como sólidas o quísticas en un porcentaje elevado de casos –VP 94-96%– convirtiéndose por ello en el auxiliar más relevante de la mamografía especialmente en las lesiones no palpables de tamaño superior a 1 cm. siendo excluida al igual que los otros medios de diagnóstico por la imagen de las campañas de detección del cáncer de mama como método de *screening* primario, por sus limitaciones para detectar lesiones de tamaño inferior a 1 cm incluyendo las microcalcificaciones.

La ecografía mamaria se utiliza en la actualidad para: a) el diagnóstico de los quistes simples; b) identificar lesiones en la mama radiológicamente densa; c) para la punción aspirativa percutánea de las lesiones, y d) en algunos casos para la localización pre-cirugía con aguja u otros dispositivos metálicos.

En la actualidad, la ultrasonografía está contribuyendo al diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas de la mama mediante la contribución del Poer Doppler color. Se valora, más que los índices de resistencia y pulsatilidad, el número de vasos aferentes en la masa que se estudia, la presencia de vasos anormales en el interior de la lesión o la vascularización exclusivamente periférica. Con estos criterios solos o combinados se pretende concluir malignidad-benignidad de una lesión lo que está en estudio en la actualidad, con distintos grados de eficacia. En nuestra experiencia, sólo podemos afirmar que esta técnica es de gran ayuda en algunos casos y que existe también solapamiento al utilizar los criterios de vascularización como diferencial de benignidad-malignidad.

**8. Tomografía axial computarizada (escáner y/o TC).** No se ha utilizado profusamente en el diagnóstico radiológico de las lesiones sólidas mamarias. Gisvold y cols. aportaron el primer estudio clínico sobre TC mamaria. Con la mama de la paciente sumergida en agua y en decúbito prono se obtenían cortes de 1 o 0,5 cm de grosor. Posteriormente con la misma técnica se administraba contraste yodado endovenosa. De 60 lesiones

malignas la mamografía detectó 54 y la TC 41. Estos autores fueron los primeros en observar diferencias de intensidad en los procesos malignos tras la administración de un bolus de contraste. Chang y cols. utilizando la TC convencional llegan a conclusiones similares observando que los procesos malignos de la mama incrementan los valores de atenuación de la lesión tras la administración de un bolus de contraste al menos 25 (UH) –unidades Hounsfield– mientras que la enfermedad fibroquística lo hace en menos de 15 UH. Los fibroadenomas, el absceso y la hiperplasia reactiva ganglionar incrementan los valores sobre 22 UH. Así pues, la utilidad del CT parece estar relacionada con la capacidad de éste para detectar cambios en la arquitectura glandular así como incrementos de concentración del contraste yodado en los procesos patológicos. No obstante, la innecesaria radiación sobre el tórax, la elevada dosis de radiación en piel –1,5 rads a 120 kVp, 80 mA, y 4,8 seg de corte–, la necesidad de contraste yodado endovenoso, su elevado coste y el tiempo prolongado de exploración son las principales desventajas de este procedimiento de diagnóstico radiológico que podría estar indicado en casos muy seleccionados. Ello hace que la TC sea en todo caso un auxiliar de la mamografía, nunca un método de diagnóstico primario.

Nosotros no utilizamos habitualmente la TC: sólo cuando en la mamografía un proceso neoplasia está adherido a la pared torácica para descartar infiltración, y al revés, en ocasiones, en el curso de una exploración torácica la TC detecta una focalización patológica en la glándula mamaria indicando el estudio de la misma con mamografía simple.

**9. Angiografía por sustracción digital.** Es una técnica agresiva que consiste en la introducción de contraste yodado a través de un catéter ubicado en la vena cava a razón de 25 ml/seg. obteniendo de 15 a 20 radiografías seriadas en fase arterial y unas 14 en fase venosa con una exposición de 0,05 mrad por exposición a 50 Kwp y 10 mA. Con esta técnica y guiada por los hallazgos mamográficos se ha podido constatar que un porcentaje elevado de lesiones malignas tienen un

teñido vascular en fase arterial y venosa a excepción de varias lesiones benignas como los quistes simples, la necrosis grasa, las mastopatía fibroquística y algunos fibroadenomas. Es una técnica que, aplicada a la patología mamaria, está en fase experimental y que potencialmente podría ser de utilidad para diferenciar las lesiones sólidas malignas de las benignas. En cualquier caso sería un auxiliar de la mamografía simple, costoso, no exento de riesgos y nunca un método primario del despistaje del cáncer de mama.

**10. Neumooncografía.** Es una nueva técnica de ejecución simple para la visualización y diagnóstico de los tumores sólidos de la mama que consiste en la inyección percutánea de una determinada cantidad de aire en el interior de una lesión sólida aportando una nueva densidad en el análisis radiológico de las lesiones que cursan radiológicamente en forma de patrón nodular.

El aire inyectado encuentra una resistencia en el interior de la lesión en función de la cohesión del tejido, presencia de conductos, cavidades quísticas o necróticas y de la existencia o no de cápsula o pseudocápsula, generando unas imágenes que hemos agrupado en patrones y signos radiológicos que solos o en combinación permiten diferenciar las lesiones sólidas de la mama como benignas o malignas con gran eficacia.

En el diagnóstico del fibroadenoma, tumor sólido benigno que en muchos casos simula carcinoma, la técnica tiene un buen comportamiento diagnóstico, ya que sus valores predictivos son cercanos a la unidad, con un VPP del 97,72 % y un VPN del 98,3%.

**11. Resonancia magnética (RM).** Tiene un presente esperanzador aplicado a la patología mamaria.

Los resultados de estudios más recientes utilizando un contraste paramagnético: el ácido dietilnortriaminopentaacético de gadolinio (Gd-DTPA). Sugieren que la RM dinámica puede ayudar a diferenciar las lesiones benignas como el fibroadenoma del carcinoma. En la actualidad es la técnica de diagnóstico complementaria a la mamografía simple más sensible.

La eficacia de diagnóstico depende de: a) Fac-

tores técnicos; b) criterios de interpretación empleados, y c) de la selección de pacientes.. Cuando se emplea complementando a la MAMOGRAFIA ambas técnicas juntas pueden alcanzar una sensibilidad mayor del 95%. La especificidad oscila entre el 30 y el 90% influenciada por la selección de los pacientes y es más eficaz en el diagnóstico del carcinoma infiltrante que en el diagnóstico del carcinoma *in situ*.

La RM no debe utilizarse para dilucidar cuestiones que pueden resolverse mediante la punción biopsia percutánea. Ésta en general aporta menos falsos positivos y la relación coste-beneficio está más ajustada que utilizando la RM.

Las indicaciones actuales de la RM sin contraste en la mama es el diagnóstico de las complicaciones en los implantes mamarios con una sensibilidad de 90% y una especificidad superior al 90%.

Las indicaciones de la RM con contraste en la mama es complementar a la mamografía en la detección o exclusión de cáncer de mama en los siguientes casos: a) En las mamas con implantes de silicona; b) en el seguimiento de pacientes tratados con cirugía conservadora con riesgo elevado de recurrencia; c) en el diagnóstico diferencial de las lesiones con patrón distorsionante en la mamografía -3 meses mínimo después de la cirugía si la hay y después de 12-18 meses de la radioterapia-. Antes no debe utilizarse esta técnica por conducir a errores de interpretación importantes, y d) como estadiaje preoperatorio en el cáncer de mama para excluir multifocalidad en la misma mama o en mama contralateral.

Para la diferenciación de lesiones indeterminadas en la mamografía simple, sólidas en la ecografía o con una neumooncografía dudosa es preferible la biopsia mediante aguja de corte o cirugía a la RM, obviamente por su elevada especificidad.

La RM con contraste no se recomienda en: a) El estudio de la mama densa en pacientes jóvenes por debajo de 35 años de edad en ausencia de riesgo de malignidad; b) En el estudio diferencial de la microcalcificaciones, y c) para excluir malignidad en la mama con signos inflamatorios.

**12. Mamografía digital.** Algunos estudios teóricos sugieren que esta técnica, ahora en desarrollo, podrá igualar o mejorar la sensibilidad de la mamografía. Existen incertidumbres sobre la capacidad de esta técnica para detectar calcificaciones muy pequeñas, lo que limitaría su uso en un porcentaje considerable de las lesiones.

Las limitaciones actuales están en la resolución espacial en pares de líneas por milímetro.

Las ventajas teóricas de la mamografía digital serían o serán las siguientes:

1. Disminuir la repetición de mamografía por defectos de técnica o revelado de la placa radiográfica.
2. Archivo más fácil y siempre disponible.
3. Transferencia de imágenes vía Internet o Intranet.
4. Lectura de mamografía mediante programas de inteligencia artificial.
5. Substitución de la placa radiográfica, chasis, cuarto de revelar y procesadora de placas radiográficas.

En cuanto a la tasa de detección del cáncer de mama en trabajos recientes comparando las ventajas de la mamografía digital con respecto a la mamografía digital no existen diferencias significativas entre ambas técnicas

**13. La tomografía por emisión de positrones (PET).** En los procesos malignos se ha comprobado la existencia de una elevada glicólisis comparada con la glicólisis del tejido normal. Ello, y mediante un trazador marcado, la 18 fluorodeoxiglucosa (FDG), permite detectar una captación en una variedad de procesos malignos, con distinta eficacia. En el cáncer de mama la experiencia acumulada hasta la fecha es positiva especialmente en el estudio de la mama densa. En una revisión reciente de la literatura se cifra la sensibilidad media de la técnica en el diagnóstico de cáncer de mama en el 92% con una especificidad del 97 % y una precisión del 92%. En el estudio de la axila la sensibilidad, especificidad y precisión es del 82,95 y 90%, respectivamente.

En conclusión, parece ser que esta técnica tiene un buen comportamiento para diferenciar benignidad-malignidad, para descartar lesiones enmas-

caradas en una mama densa o carcinomas de tipo lobulillar, para valorar la axila metastásica y para valorar la respuesta a la quimioterapia primaria.

**14. Gammagrafía con TC99m metoxyisobutilisonitrilo (MIBI TC 99 M).** El TC 99m MIBI es un radiofármaco lipofílico originariamente desarrollado para valorar la perfusión miocárdica cuya actividad se fija en aproximadamente un 90% en el interior de la mitocondria. El uso del MIBI en la detección de neoplasias ha sido bien documentado especialmente en el caso de recidivas de gliomas cerebrales, tumores óseos, neoplasias del tiroides, adenomas paratiroideos y, recientemente, en el cáncer de mama.

La eficacia de esta técnica en la detección del cáncer de mama se cifra en un estudio reciente en una sensibilidad del 85% con una especificidad del 81% en las lesiones palpables y en las no palpables la técnica mostró una sensibilidad del 55 al 72%. En un estudio multicéntrico realizado en colaboración con varios hospitales de nuestro país realizado a doble ciego con 249 pacientes con cáncer de mama y 169 pacientes con lesiones benignas, la eficacia de la técnica es similar a la comentada previamente exceptuando las lesiones que se expresan únicamente en forma de microcalcificaciones donde la técnica es ineficaz.

De todos los medios de diagnóstico, la mamografía es la más eficaz y se aplica en todos los programas de detección precoz del cáncer de mama.

El cáncer de mama presenta radiológicamente, ciertas características que permite reunir las focalizaciones sospechosas de malignidad en grupos que presenten alguna característica radiológica común. Ello nos permite agrupar las diversas lesiones mamarias, permitiendo además, en función de su semiología, establecer una pauta diagnóstica diferente en cada uno de los grupos en la mayoría de los casos. Así pues, denominamos patrones radiológicos simples a las diversas lesiones focales de la mama que presentan características radiológicas de un solo grupo y patrones mixtos, cuando coexisten signos o características de otros grupos.

Estos patrones radiológicos los denominamos: patrón nodular, patrón cálcico, patrón distorsio-

nante y patrón linfático, y la pseudoasimetría focal.

La combinación de los patrones simples dará origen a lo que denominamos patrones mixtos.

Una vez identificada en la mamografía la focalización patológica que cumple criterios de compatibilidad con un proceso neofornativo, se establece la necesidad de llegar a un diagnóstico de certeza y para alcanzar el mismo, ha de procederse siguiendo una metodología precisa, que variará en función del tipo del patrón radiológico con el que se manifieste la lesión sospechosa.

Patrones radiológicos en el cáncer de mama: patrones simples y patrones mixtos.

## PATRONES SIMPLES

### Patrón nodular

Denominamos así a la imagen nodular más o menos redondeada bien diferenciado del parénquima mamario circundante. Se valora la densidad, el contorno y la forma de la lesión. Criterios de malignidad: densidad agua: común a la mayoría de las lesiones benignas y malignas. La imagen nodular que presenta densidad grasa en su interior o macrocalcificaciones, corresponden prácticamente siempre a lesiones benignas. Contorno: Irregular o espiculado. Forma: la polilobulación es un criterio que aunque visible en gran parte de los fibroadenomas, es más frecuente en las lesiones malignas.

En las lesiones que cursan con un patrón nodular, de carácter benigno o indeterminado, la ecografía puede establecer el diagnóstico diferencial, fundamentalmente con las lesiones quísticas. Si se trata de un quiste, se procede a la punción aspirativa del mismo o bien al seguimiento, evitando la exéresis quirúrgica. Si la lesión es sólida se punciona dirigida radiológicamente y a continuación se practica una neumo-oncografía. Con esta técnica es posible etiquetar la lesión sólida en un porcentaje muy elevado de los casos, especialmente cuando se trata de un fibroadenoma y diferenciarlo de un cáncer. La punción permite a su vez, obtener un aspirado para estudio citohistológico.

Medios de diagnóstico prehistológico más efi-

caces por orden de eficacia: mamografía, neumo-oncografía, ultrasonografía, RM.

### Patrón cálcico

Lo constituye la existencia de microcalcificaciones. Se valorarán como criterios radiológicos el número, tamaño, forma y contornos individuales, asimismo la forma de las agrupaciones. Criterios de malignidad: Número: mayor de 6-10. Tamaño: menor de 0,5 mm. Forma: longilínea angulada, quebrada, con predominancia de uno de los diámetros. En las agrupaciones se valora el polimorfismo. Contorno: finamente irregular. En cuanto a la forma de las agrupaciones se valora el anarquismo, a disposición en reguero o disposición de distribución intraductal.

Medios de diagnóstico prehistológico más eficaces por orden de eficacia: sólo mamografía.

### Patrón distorsionante

Consiste en una alteración focal de la arquitectura glandular, representado típicamente por una morfología "en estrella". Se valorarán antecedentes quirúrgicos e infecciosos. Criterios de malignidad: ausencia de antecedentes traumáticos o infecciosos.

En la imagen "en estrella" el núcleo denso puede ser carácter de presunta malignidad. El núcleo de la lesión hipodenso, no descarta malignidad, aunque con mayor probabilidad se tratará de una cicatriz radial VS lesión esclerosante compleja. También sugiere esta entidad la desproporción que existe entre el núcleo y las espiculaciones, siendo las espículas más largas en relación con el núcleo de la lesión; lo contrario suele ser una característica de la neoplasia maligna.

Medios de diagnóstico prehistológico más eficaces por orden de eficacia: mamografía, RM.

### Patrones mixtos

Son la combinación de 2 o más patrones simples. Pueden presentar un patrón nodular-cálcico, patrón nodular-distorsionante y patrón cálcico-distorsionante como combinaciones de dos patrones, etc. Criterios de malignidad: corresponden a los descritos en los patrones simples. Los patro-

nes mixtos refuerzan significativamente la sospecha de malignidad.

Medios de diagnóstico prehistológico más eficaces por orden de eficacia: mamografía, neumocografía, ultrasonografía, RM.

Las focalizaciones patológicas con patrón radiológico sospechoso o presumiblemente maligno, habitualmente en forma de patrón cálcico o patrón distorsionante, se considera necesario su extirpación y estudio histológico con fines diagnóstico-terapéuticos. En estos casos en general debe procederse a la localización radiográfica previa a la extirpación quirúrgica.

Las pautas para el diagnóstico de los procesos que cursan únicamente con signos a la inspección ocular dependen del tipo de éstos.

En todos los casos y al igual que en las lesiones impalpables, es preciso la realización de una mamografía simple, de cuyos hallazgos dependerá la pauta diagnóstica a seguir. Si se trata de un eczema del pezón con mamografía negativa y, una vez comprobado que el tratamiento local no ha remitido, debe procederse a una biopsia en cuña del pezón, diferida, para descartar una enfermedad de Paget, en cuyo caso precisará de un tratamiento quirúrgico posterior. Si el síntoma es una telorrea-telorragia uniorificial y la mamografía simple es negativa, el siguiente paso será realizar una impronta del material segregado por el pezón, para estudio citohistológico. Posteriormente se procederá a la realización de una galactografía, única prueba que detectará la localización exacta de la lesión en el interior del conducto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Viladiu P y cols. *Epidemiología del cáncer ginecológico y de mama en el Área Sanitaria de Girona*. Girona: Registro de Cáncer de Girona, AECC., 1995.
2. Leborgne R. *Estudio radiológico del sistema canalicular de la glándula mamaria normal y patológica. Aspecto radiológico del sistema canalicular en los procesos tumorales benignos*. Págs. 49-57 Ed. Med. J. Garcia Morales. Montevideo. Uruguay, 1943.
3. Martin JE. Breast imaging techniques. Mammography, Computed Tomography, Thermography, and Transillumination. *Radiol Clin North Amer* 1983; **21**(1):149-153.
4. Barth V. *Atlas of diseases of the breast. Synopsis of clinical, morphological and radiological findings with a consideration of special investigation methods*. Georg Thieme Publishers Stuttgart, 1979; pág 6-7.
5. Feig SA, Shaber GS, Schwartz GF, Patchefsky A, Libshitz HI, Edeiken J, Nerlinger RF, Curley RF, Wallace JD. Thermography, Mammography and Clinical Examination in Breast Cancer Screening: Review of 16000 studies. *Radiology* 1977;**122**:123-127.
6. Van Dam PA, Van Goethem MLA, Kersschot E, Vervliet J, Van den Veyver IBM, De Schepper A, Buytaert Ph. *Radiology* 1988;**166**:435-439.
7. Sickles EA. Breast cancer detection with transillumination and mammography. *AJR* 1984;**142**:841-844.
8. Geslien GE, Fische JR, Delaney C. Transillumination in breast cancer detection: screening failures and potential. *AJR* 1985;**144**:619-622.
9. Gissvold JJ, Brown LR, Swee RG, Raygor DJ, Diskerson N, Ranfranc MK. Comparison of mammography and transillumination light scanning in the detection of breast lesions. *AJR* 1986;**147**:191-194.
10. Monsees B, Destouet JM, Totty WG. Light scanning versus mammography in breast cancer detection. *Radiology* 1987;**163**:463-465.
11. Monsees B, Destouet JM, Gersdell D. Light scan evaluation of nonpalpable breast lesions. *Radiology* 1987;**163**:467-470.
12. Bosanko CM, Baum JK, Clark K, Barth-Jones D, Levine AJ. Optical Spectroscopy ( INVOS ) is unreliable in detecting breast cancer. *AJR* 1990;**155**: 43-47.
13. Hilton SWW, Leopold GR, Olson LK, Wilson SA.

- Real-time breast sonography: application in 300 consecutive patients. *AJR* 1986;**147**:479-486.
14. Srivastava A, Webster DJ, Woodcock JP, Shrotria S, Mansel RE, Hughes LE. Role of Doppler ultrasound flowmetry in the diagnosis of breast lumps. *Br J Surg* 1988 Sep;**75**(9):851-3.
  15. Fornage BD, Lorigan JG, Andry E. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. *Radiology* 1989;**172**(3):671-5.
  16. Kopans DB, Meyer JE, Lindfors KK. Whole-breast US imaging: four year follow-up. *Radiology* 1985;**157**:505-507.
  17. Cole-Beuglet CM, Soriano RZ, Kurtz AB, Goldberg BB. Ultrasound analysis of 104 primary breast carcinomas classified according to histopathologic type. *Radiology* 1983;**147**:191-196.
  18. Egan R, Egan KL. Automated water-path full breast sonography: correlation with histology of 176 solid lesions. *AJR* 1984;**143**:499-507.
  19. Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990; **177**:305-311.
  20. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state-of-the-art equipment. *AJR* 1983; **140**:843-845.
  21. Cole-Beuglet CM, Soriano RZ, Kurtz AB, Goldberg BB. Ultrasound mammography: a comparison with radiographic mammography. *Radiology* 1981; **139**:693-698.
  22. Egan R, Egan KL. Detection of breast carcinoma. Comparison of automated water-path whole-breast sonography, mammography, and physical examinations. *AJR* 1984;**143**:493-497.
  23. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis. *Radiology* 1984;**151**:467-470.
  24. Solbiati L, Rizzatto G. *Ultrasound of superficial structures. High frequencies Doppler and interventional procedures*. Churchill Livingstone. Chapter 9 págs: 141-199. 1995.
  25. Calliada F, Raieli G, Sala G y cols. L'eco color Doppler nella valutazione ecografica nelle neoplasie solide della mammella: 5 anni di esperienza. *Radiol Med* 1994;**87**:28-35.
  26. Gisvold JJ, Karsell PhR, Reese DF, McCullough JJ. Clinical evaluation of computerized tomographic mammography. *Mayo Clin Proc* 1977; **52**:181-185.
  27. Chang CHJ, Nesbit DE, Fisher DR, Fritz SL, Dwyer SJ, Templeton AW, Lin F, Jewell W. Computed tomographic mammography using a conventional body scanner. *AJR* 1982;**138**:553-558.
  28. Watt AC, Ackerman LV, Windham JP, Shetty PC, Burke MW, Flynn MJ, Grodisnsky C, Fine G, Wilderman SJ. Breast lesions: Differential diagnosis using digital subtraction angiography. *Radiology* 1986;**159**:39-42.
  29. Gómez A. Neumo-oncografía. Nueva técnica para la visualización y diagnóstico de los tumores sólidos de la mama. *Tesis Doctoral*. UAB, 1992.
  30. Velasco M. *La Neumo-oncografía en el estudio radiológico del fibroadenoma*. Tesis Doctoral. UB, 1992.
  31. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989;**171**(1):95-103.
  32. Stack JP, Redmon OM, Codd MB, Dervan PA, Ennis JT. Breast disease: tissue characterization with Gd-DTPA enhancement profiles. *Radiology* 1990;**174**: 491-494.
  33. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. *Radiology* 1989;**170**:681-686.

34. Heywang-Kobruner, SH, Viehweg P. Sensitivity of contrast-enhanced MR imaging of the breast. *MRI Clin North Am* 1994;**2**(4):527.
35. Heywang-Kobruner SH, Beck R. *Contrast-enhanced MRI of the breast*. 2nd ed. Berlin: Springer; 1996.
36. De Angelis GA, de Lange EE, Miller LR, Morgan RF. MR imaging of breast implants. *Radiographics* 1994;**14**:783.
37. Lewin JM, Hendrick RE, d'Órsi C J et al. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4945 paired examinations. *Radiology* 2001; **218**:873-880.
38. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Bading G and J. Pet and 18 F FDG in oncology: A clinical Update. *N Med Biol* 1996;**23**:717-735.
39. Waxman AD. The role of 99mTC Methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Seminars in Nuclear Medicine* 1997;**1**(27):40-54.
40. Gómez A, Velasco M. Mamografía y punción en el diagnóstico del cáncer de mama. *Medicina Clínica* 1985;**84**(19):790-795.
41. Gómez A Velasco M. *Protocolos de diagnóstico por la imagen en patología mamaria. Protocolos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos*. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. SEGO, Tomo III. Págs 179-185. 1995.

# Cribado del cáncer de mama

J.M. Borrás

El cribado del cáncer de mama es el cribado y probablemente la práctica preventiva más evaluada desde el punto de vista de su eficacia. Desde el primer ensayo iniciado a mediados de los años sesenta, ocho ensayos controlados aleatorios, que en su conjunto ha incluido a más de medio millón de mujeres, diversos metaanálisis y revisiones de dichos estudios han intentado responder a la cuestión de la eficacia de este cribado<sup>(1,2)</sup>. Los resultados de todo este esfuerzo de investigación avallan la conclusión de que el cribado mediante mamografía es una intervención eficaz para reducir la mortalidad por este cáncer. Estos resultados justificarían la gran difusión que ha tenido la mamografía y la implantación de programas poblacionales en los sistemas públicos de salud de muchos países.

Buena parte de la discusión se ha centrado en la eficacia, en la relación beneficio/efectos adversos y en el coste efectividad del cribado en las mujeres de menos de 50 años. La conferencia de consenso convocada por el National Institutes of Health el año 1997 para estudiar este aspecto específico concluyó que no se observaba una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad en los primeros 7-9 años y que a partir de los 10 años sí que se observaba una reducción que era del 16%<sup>(3)</sup>. El motivo de este retraso relativo en la aparición del beneficio en comparación con las mujeres de más edad, la parte de este beneficio que puede ser atribuida al cribado realizado cuan-

do las mujeres ya han cumplido 50 años (el análisis se hace según edad en el momento de inclusión) o los motivos que pueden explicar la menor reducción de la mortalidad que en las mujeres de más de 49 años, han sido los principales punto de controversia<sup>(4-6)</sup>. Una reciente revisión de la Canadian Task Force on Preventive Health Care para actualizar la recomendación sobre el cribado en este grupo de edad concluye que la evidencia disponible sobre su efectividad es conflictiva y no permite recomendar la inclusión o exclusión de este cribado en las mujeres de 40-49 años. Recomienda, por otra parte, continuar con el ensayo inglés<sup>(7)</sup>.

En las mujeres de 50 o más años, por el contrario, el consenso sobre la recomendación de cribado era generalizado hasta que la reciente aparición de un artículo en la revista *Lancet* (que incluía un nuevo metaanálisis), y su gran repercusión en los medios de comunicación, ha situado la discusión, por unos meses, en la eficacia del cribado mamográfico en general<sup>(8)</sup>. Los autores del citado artículo concluyen que no hay evidencia que demuestre el beneficio del cribado y, por tanto, para recomendarlo. Los autores llegan a esta conclusión, contraria a la mayoría de metaanálisis anteriores, después de desestimar 6 de los 8 ensayos por problemas en la calidad de los estudios (diferencias en las edades basales entre los grupos control y intervención principalmente). Una editorial en la misma revista y diversas cartas al direc-

tor consideraban que el tipo y magnitud de los problemas detectados no eran razón suficiente para rechazar totalmente los 6 estudios, más aún teniendo en cuenta el tipo de diseño, el tamaño y la duración de estos ensayos<sup>(9, 10)</sup>. El artículo de Gotzsche y Olsen pone de relieve la necesidad de rigurosidad en los estudios que generen la evidencia científica en la que se sustentan las recomendaciones sobre prácticas preventivas pero no justifica modificar la recomendación de cribado en las mujeres mayores de 50 años.

Otro de los aspectos que cada vez está adquiriendo mayor importancia es el del balance entre los beneficios y los efectos adversos del cribado. El cribado de cáncer de mama, como cualquier otra actividad preventiva, tiene unos beneficios potenciales pero lleva asociados determinados efectos adversos. Los resultados falsos negativos y, especialmente, la repercusión psicológica y las exploraciones innecesarias originadas por los resultados falsos positivos tienen una frecuencia y un impacto no despreciable como han demostrado diversos estudios<sup>(11, 12)</sup>. Es necesario, por tanto, ofrecer un servicio de calidad y evaluarlo periódicamente para mantener un equilibrio/beneficio/efectos adversos favorable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995;**273**:149-154.
2. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;**341**:973-978.
3. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: breast cancer screening for women ages 40-49, January 21-23, 1997. National Institutes of Health Consensus Developmental Panel. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):vii-xviii.
4. Fletcher SW. Breast cancer screening among women in their forties: an overview of the issues. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):5-9.
5. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):79-86.
6. Kopans DB. An overview of the breast cancer screening controversy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):1-3.
7. Ringash J. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *CMAJ* 2001; **164**(4):469-476.
8. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; **355**(9198):129-134.
9. de Koning HJ. Assessment of nationwide cancer-screening programmes. *Lancet* 2000;**355**(9198):80-80.
10. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C, Duffy SW, Tabar L et al. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;**355**:747-752.
11. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998;**338**:1089.
12. Ong GJ, Austoker J, Michel M. Early rescreen/recall in the UK National Health Service breast screening programme: epidemiological data. *J Med Screen* 1998;**5**:146-155.

# Cirugía del cáncer de mama

M.D. Sabadell Mercadal

La representación psíquica de la feminidad se indentifica cada vez más con el seno, es por esto que la mujer reivindica hoy, con razón, el derecho a saber, a comprender y a discutir las modalidades y consecuencias de un tratamiento que afecta en más o menos grado su identidad. La mama, por sus funciones y enfermedades, precisa un tratamiento multidisciplinario, con metodologías propias<sup>(1)</sup>.

En el cáncer de mama el tratamiento quirúrgico no tiene porqué ser el único ni forzosamente el primero.

La intencionalidad de la cirugía debe ser radical: efectiva, es decir conseguir la extirpación de la enfermedad local, y estética. Para obtener un resultado correcto debe conocerse la enfermedad a tratar y el órgano en el que asienta.

## EVOLUCIÓN HISTÓRICA

El cáncer de mama ya ha sido descrito en papiros egipcios 3.000 años antes de JC; antes de la era cristiana ya se describen amputaciones del seno.

El tipo de cirugía aceptada para el cáncer de mama ha ido modificándose conforme se ha ido avanzando en el conocimiento de la enfermedad. Se creía en un principio que su extensión era solamente local, después locoregional (Paget, Moore, Halsted, Margottini, Madden, etc.), pero en 1972 se acepta que la enfermedad hay que considerarla sistémica (Charles Marie Gross).

Durante años se aceptó que la mastectomía radical propuesta en 1882 por William Halsted (profesor del Johns Hoppkins Hospital de Baltimore) era la cirugía idónea para el tratamiento del cáncer de mama. El avance en los métodos diagnósticos y radioterápicos, junto a unos resultados no satisfactorios, dieron lugar a la aparición de modificaciones de la técnica y a otras opciones terapéuticas.

En 1951 Urban preconiza que, además de la extirpación de la mama, la fascia pectoral y el tejido ganglionar axilar, debe extirparse también la cadena de la mamaria interna. En 1967 Veronesi propone además extirpar los ganglios mediastínicos y supraclaviculares. En 1948 aparecen modificaciones de la técnica de Halsted con conservación del músculo pectoral mayor (Patey 1948) y de ambos pectorales (Madden 1965).

Paralelamente a las modificaciones de la cirugía radical aparece el tratamiento conservador sobre la mama. Los pioneros son Keynes 1924, Peters 1939, Baclesse 1949, Spitelier y Amalrich 1960, Veronesi 1981 y Fischer 1985.

En 1972 Carles Gross organiza en Estrasburgo el I Simposio Internacional sobre terapéuticas no mutiladoras del seno, siendo aceptada esta técnica para el tratamiento del cáncer de mama.

En los últimos años, la cirugía del cáncer de mama ha estado orientada hacia el tratamiento conservador y la reconstrucción inmediata, ini-

ciándose así una colaboración entre los cirujanos oncológicos y los plásticos<sup>(2)</sup>.

## INDICACIÓN DE CIRUGÍA

En el tratamiento de la enfermedad locorreional no metastásica la decisión dependerá de la valoración clínica, los métodos de diagnóstico por la imagen y el estudio de la extensión de la enfermedad.

Son tributarios de cirugía inicial todos los tumores que según la clasificación TNM de la UICC corresponden a T1, T2, T3 con N0 o N1, M0. La valoración debe hacerse de cada uno de los casos por separado y de forma multidisciplinaria por el comité de patología mamaria de cada centro.

Los casos T4, cualquier N, M0 son tributarios de tratamiento sistémico primario.

La experiencia mundial más reciente en cuanto al tratamiento del cáncer de mama en estadios II y III, es introducir un período corto de tratamiento quimioterápico previo a la cirugía para conseguir un mejor control local de la enfermedad, y como consecuencia aumentar el número de tratamientos conservadores<sup>(3)</sup>.

Lo más importante es la selección del momento óptimo para realizar la cirugía u otros tratamientos locorreionales, con el fin de aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la global<sup>(4)</sup>.

## EXTENSIÓN DE LA CIRUGÍA

La cirugía debe tener una extensión locorreional, incluyendo la mama (radical o conservadora) y el tejido ganglionar axilar. La linfogamagrafía aplicada en casos de cáncer de mama para la detección del ganglio centinela (primer ganglio de drenaje linfático) puede hacernos actuar de forma conservadora sobre la extirpación completa del tejido ganglionar axilar, pero también pueden llevarnos a realizar una extirpación del ganglio marcado a nivel de la cadena de la mama interna. La morbilidad de la linfadenectomía a corto y largo plazo ha hecho que en estadios iniciales sin ganglios clínicamente palpables se rea-

lice el marcaje del ganglio centinela, para su extirpación y estudio exhaustivo, que daría lugar a una nueva valoración sobre la necesidad del vaciado linfático axilar completo. Hay estudios randomizados en los que se pone en duda si en tumores pequeños debe hacerse una linfadenectomía axilar completa o parcial (niveles I y II), ya que se ha visto que no tiene valores significativos sobre la supervivencia y el período libre de enfermedad<sup>(5)</sup>. El estado de los ganglios axilares sigue siendo uno de los factores pronóstico más importantes, pudiendo ser determinante del tipo de tratamiento adyuvante posterior. Su valor no puede ser todavía sustituido por nuevas técnicas de imagen o marcadores moleculares biológicos<sup>(6)</sup>.

*Sobre la glándula mamaria.* Su extensión depende de si es radical o conservadora.

*Sobre el tejido ganglionar locorreional.* Linfadenectomía axilar completa.

De los grupos de ganglios axilares se han descrito varias clasificaciones según su localización, pero en el siglo XX, la más aceptada y última ha sido la de Berg. Divide a los ganglios de los vasos axilares en tres grupos:

- Nivel I: Por debajo y por fuera del borde externo del pectoral mayor.
- Nivel II: Por detrás del pectoral menor.
- Nivel III: Entre el borde superointerno del pectoral menor y el músculo subclavio o ligamento de Halsted, en el vértice de la axila, en la unión de las venas axilar y subclavia.

Se realizará una disección del tejido ganglionar axilar completa, de los tres niveles axilares de Berg. Esto comprende la disección a lo largo de toda la vena axilar, desde su inicio en el borde externo del pectoral mayor, hasta el borde inferior clavicular. Puede hacerse en bloque, señalando el límite de los niveles, o de forma fraccionada por niveles (valoración de posibles skinmetástasis). La disección axilar comienza con la incisión en la fascia costocoracoide sobre el plexo braquial y extirpa todo el tejido celuloadiposo que está situado por debajo y por detrás de la vena axilar, el tejido adiposo de la hendidura formada por el músculo subescapular y la pared torácica y el tejido situado a lo largo del surco for-

mado por la pared torácica y el dorsal ancho<sup>(7)</sup>. Debe conservarse el paquete vasculonervioso de los músculos pectorales y los vasos subescapulares.

Debe identificarse y conservar el nervio torácico largo de Bell que se encuentra en la hendidura de las digitaciones del serrato.

Siempre debe hacerse una exploración del espacio interpectoral, para valorar el grupo de ganglios de Rotter (descritos por Rotter en 1899), que deben ser extirpados en el caso de ser palpables.

Para la extirpación del nivel III, dado su difícil abordaje, hay distintas técnicas para conseguir una mejor visualización: Croce hace un ojal en el pectoral mayor; Roses, secciona primero y reinserta después el pectoral mayor, y Maier que levanta el brazo y lo fija durante todo el tiempo quirúrgico<sup>(8)</sup>. En nuestra Unidad el brazo se coloca a 90° en flexión, con la mano delante de la cara (posición de vergüenza descrita por M. Prats Esteve), para lograr una separación medial de ambos pectorales.

## CIRUGÍA CONSERVADORA

Los fines de la cirugía conservadora son una mínima mutilación con un buen resultado estético, obtener una máxima información oncológica y un máximo control de la enfermedad local. Condición indispensable es la disponibilidad de una radioterapia adecuada y la aceptación por parte de la paciente.

### Contraindicaciones

- Cualquier T superior a 3 cm (sin quimioterapia neoadyuvante).
- Multifocalidad o multicentricidad clínica o radiológica.
- Microcalcificaciones agrupadas en un área extensa.
- Ca. Paget con tumoración mamaria.
- Relación inadecuada tamaño mama-tamaño del tumor.
- Enfermedades o alteraciones sociales que contraindiquen la radioterapia.
- Gestación.

- Con resultado histológico:
  - Afectación márgenes.
  - Componente intraductal extenso.
  - Extensas áreas de necrosis.
  - Infiltración vascular, linfática o perineural.

### Debe extirparse

*a) Sobre la mama:* Se aconsejan incisiones en piel siguiendo las líneas fisiológicas de Langer, siendo discutible en tumoraciones localizadas en cuadrantes inferiores en las que podría realizarse incisiones radiales. Debe extirparse la tumoración de forma amplia, con márgenes clínicos de seguridad y procurando producir una mínima manipulación de la misma, para que el patólogo pueda hacer una buena valoración de los límites quirúrgicos. La pieza siempre debe remitirse al laboratorio orientada en el espacio en las tres dimensiones, en cada centro se realizará de forma sistemática y será igual para todos los casos.

#### *Tipos de extirpación:*

- Tumorectomía. Extirpación de la tumoración o zona patológica con margen de seguridad. Se recomienda dos centímetros de márgenes libres. No incluye resección de piel.
- Segmentectomía. Extirpación amplia de un segmento mamario. No incluye extirpación de piel.
- Cuadrantectomía. Extirpación de un cuadrante de la mama, incluyendo la piel del mismo.

*b) Fascia pectoral.* Debe realizarse una extirpación de la fascia pectoral más cercana a la zona patológica, sobre todo en lesiones de la región posterior de la mama. Debe recordarse que la fascia pectoral es el límite posterior del tejido glandular mamario.

#### *c) Disección ganglionar axilar.*

## CIRUGÍA RADICAL

Consiste en la extirpación completa de la mama (mastectomía), de la fascia pectoral y del tejido ganglionar axilar.

La *mastectomía*, como su propio nombre indica, significa la extirpación quirúrgica de la glán-

dula mamaria: piel, complejo areola-pezón y todo el tejido glandular mamario, teniendo en cuenta su extensión de 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> costilla, y de la línea paraesternal a la línea axilar anterior. A menudo estos límites alcanzan clavícula, línea media esternal y borde del dorsal ancho.

*Indicaciones.* Todas las pacientes en que no está indicada una cirugía conservadora, que no deseen cirugía conservadora después de ser informadas sobre riesgos y beneficios de la misma, en pacientes de edad avanzada o en pacientes con patología asociada en que no sean aconsejables ciertos tratamientos adyuvantes (radioterapia).

*Tipos de incisiones.* Las incisiones verticales (Halsted 1912), oblicuo-verticales hasta la entrada en el brazo (Willy Meyer 1917) y circulares (Beck 1915), están prácticamente abandonadas. Las incisiones utilizadas son las transversales (Stewart 1915, Leighton 1941 y Orr 1951), con modificaciones en su oblicuidad dependiendo de la localización de la tumoración en la mama, siendo más oblicuas en los casos de lesiones de cuadrantes inferoexternos y superoexternos. Las lesiones de cuadrantes superoexternos e inferoexternos siempre son difíciles de abordar, debiendo valorar en cada caso cuál es la más aceptable.

### Tipos de mastectomía más usuales

*Mastectomía simple.* Es la extirpación completa de la glándula mamaria.

*Mastectomía radical. Halsted.* Consiste en la extirpación de la glándula mamaria, músculos pectorales y de todo el tejido ganglionar axilar. Halsted extirpaba gran cantidad de piel, necesitando injertos, y la incisión quirúrgica siempre era vertical en línea media clavicular. Extirpaba primero la mama, que la dejaba colgando lateralmente y realizaba la disección axilar a continuación. Pero pronto aparecieron modificaciones de esta técnica: Willy Meyer extirpando el mismo tejido hacía incisiones transversales, no necesitaba injertos y en el acto quirúrgico extirpaba primero el tejido ganglionar axilar rechazando la mama de forma medial y posteriormente resecaba la glándula mamaria.

Hoy se utiliza poco esta técnica, dejándola sólo para los casos en que se precisa una cirugía paliativa.

#### *Tiempos quirúrgicos:*

1. Debe realizarse en primer lugar una disección de colgajos dérmicos, teniendo en cuenta la extensión de la glándula mamaria y que a nivel de piel debe llegarse a la fascia superficial anterior.
2. Sección del pectoral mayor a nivel de su inserción en el labio anterior de la corredera bicipital.
3. Sección del pectoral menor a nivel de su inserción en apófisis coracoides.
4. Se extirpa a continuación toda la glándula mamaria, incluyendo ambos músculos pectorales, conservando la porción clavicular del pectoral mayor.
5. Linfadenectomía axilar

*Mastectomía radical modificada tipo Patey.* Patey, como Halsted, da más importancia a la piel que a la fascia, precisando injertos. Hace una mastectomía radical conservando el pectoral mayor. Merola da más importancia a la fascia, no precisando injertos. La intervención descrita es muy similar, es por esto que habitualmente se denomina tipo Merola-Patey.

Hoy se utiliza esta técnica en los casos en que hay gran dificultad en la extirpación del nivel III, y seccionando el pectoral menor puede ser quirúrgicamente asequible.

1. Disección de colgajos dérmicos.
2. Se extirpa a continuación toda la glándula mamaria, incluyendo la fascia del pectoral mayor.
3. Sección del pectoral menor a nivel de su inserción en apófisis coracoides y extirpación completa del mismo.
4. Linfadenectomía axilar.

*Mastectomía radical modificada tipo Madden.* Tal como fue descrita por Madden no tenía intencionalidad radical: creía que no debía extirparse el nivel III de Berg, por que si está invadido es de mal pronóstico. Más tarde, Auchinclos, también describe la misma intervención.

Actualmente utilizamos esta técnica con inten-

cionalidad radical, conservando los dos pectorales y extirpando los tres niveles de Berg.

1. Disección de colgajos dérmicos.
2. Se extirpa a continuación toda la glándula mamaria, incluyendo la fascia del pectoral mayor.
3. Linfadenectomía axilar.

## CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA

El momento de la reconstrucción es discutible.

*Diferido.* Puede ofrecerse a todas las pacientes que lo deseen, siempre que no haya evidencia de enfermedad metastásica, sospecha de recidiva local o hayan recibido radioterapia complementaria sobre pared torácica o axila (indicación en tumores mayores de 5 cm o más de 4 ganglios positivos axilares)<sup>(9)</sup>.

*Inmediato.* Debe plantearse en casos de pronóstico favorable de la enfermedad, y siempre debe haber una colaboración entre el cirujano oncológico y el plástico.

*Desventajas:* conseguir una buena simetría de ambas mamas y un aumento en las complicaciones inmediatas de la herida quirúrgica, que podría ocasionar un retraso en el tratamiento adyuvante sistémico.

### *Indicaciones*

- a. Mujer joven, que acepta este tipo de cirugía después de ser informada de los riesgos, posibles resultados estéticos e intervenciones complementarias que pueden ser precisas para un resultado óptimo.
- b. Pacientes con lesiones ductales *in situ* que por su extensión son tributarias de mastectomía.
- c. T1 y T2 en los que no hay indicación de tratamiento conservador.

*Contraindicaciones:* Patología médica previa que lo contraindique, sobrepeso, radioterapia adyuvante.

## DRENAJES

Es aconsejable dejar drenajes de aspiración continua tanto a nivel axilar como en la mama si se trata de cirugía conservadora o en surco submario si es radical.

## CASOS ESPECIALES

### **Cáncer de mama en paciente gestante**

Debe hacerse una valoración conjunta en el comité de patología mamaria con el obstetra, valorando las semanas de gestación y el probable pronóstico de la enfermedad. Siempre la decisión final debe ser consensuada y aceptada por la paciente.

No se ha demostrado un incremento de malformaciones congénitas en pacientes sometidas a anestesia general durante la gestación, ni en el primer trimestre<sup>(10)</sup>, por lo que siempre que sea posible, la indicación de primer tratamiento debe ser quirúrgica, siendo la más aconsejable la radical<sup>(11,12)</sup>, teniendo en cuenta para iniciar el tratamiento adyuvante los riesgos y beneficios que éste puede conllevar<sup>(13)</sup>.

### **Enfermedad de Paget**

La indicación quirúrgica es la extirpación completa del complejo areola-pezones, incluyendo una cuña de tejido retroareolar en profundidad. Debe hacerse una buena valoración del resultado histológico de la pieza quirúrgica, ya que si hay asociada una lesión infiltrante, la cirugía debe ampliarse, haciendo un tratamiento locoregional.

### **Carcinoma ductal in situ**

Hay consenso en que no debe hacerse linfadenectomía ni otro tratamiento en axila. Si el estudio de la pieza quirúrgica muestra algún foco de invasión del estroma se hará en un segundo acto quirúrgico la linfadenectomía.

En el Consensus Conference DCIS of Philadelphia de 1999, se acuerda que las indicaciones de tratamiento conservador siempre y cuando se prevea un buen resultado estético tras la cirugía son:

1. Tamaño histológico no superior a 3 cm.
2. Los márgenes de la pieza quirúrgica deben ser como mínimo de 1 cm.
3. Grado nuclear bajo o medio.
4. Radiológicamente no debe haber sospecha de multicentricidad.
5. No debe haber contraindicación de radioterapia.

pia posterior. Valorar el grado nuclear aunque sea bajo, en lesiones extensas.

La mastectomía simple va asociada a los mejores resultados, tanto de recidivas locales como en supervivencia libre de enfermedad. Valorar siempre la reconstrucción inmediata por el buen pronóstico de la enfermedad.

## COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

Tanto si la cirugía es radical o conservadora pueden haber complicaciones inmediatas y tardías sobre la mama o pared torácica que son debidas a hematomas, cicatrices anómalas, retracciones inmediatas o tardías por fibrosis.

Las verdaderas y más graves complicaciones de la cirugía del cáncer de mama son las derivadas de la linfadenectomía axilar.

### Inmediatas

#### 1. Vasculares

- Arteriales. Son muy raras
- De la vena axilar. Son accidentales. Suelen ser debidas a la extracción de una adenopatía intimamente adherida a la pared del vaso

#### 2. Nerviosas. Del plexo braquial. Pueden ser motores o sensitivas.

- Por excesiva abducción del brazo en el momento de la cirugía
- Por compresión de raíces superiores. Da impotencia funcional. Si se produce rotura de los axones la recuperación es lenta y dura meses, pero si sólo se produce un bloqueo es más rápida, pudiéndose solucionar en días
  - Por estiramiento secundario. Da hipoestesia.
  - Sección del nervio del serrato mayor. Da “escápula alada” que es la desestabilización de la punta de la escápula sobre la pared torácica. Habrá dificultad en la elevación del muñón del hombro
  - Sección del nervio intercostobraquial. Hay alteración en la sensibilidad de la axila y zona supero-interna del brazo.

### Tardías

1. Disminución de la movilidad del hombro por fibrosis, retracciones cutáneas, poca movilización tras la cirugía, aumento de la fibrosis en casos que han recibido radioterapia axilar, lesiones nerviosas, etc.
2. Linfedema. Es un proceso progresivo por deterioro del flujo linfático, debido a la lesión producida en los vasos linfáticos secundaria a la cirugía (sección) o radioterapia (fibrosis). La consecuencia es la aparición de edema, inflamación crónica y fibrosis de los tejidos (Olszenski 1991). Provoca agravamiento del problema psicoestético e incapacidad funcional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dr. Dominique Gros. *El pecho al descubierto*. 1ª ed. Barcelona: La campana, 1988.
2. Von Smitten K. Surgical management of breast cancer in the future. *Acta Oncol* 2000; **39**: 437-9.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Salvadori B. Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1995;**45**:227-43.
4. Bonadonna G. Current and future trends in the multidisciplinary approach for high-risk breast cancer. The experience of the Milan Cancer Institute. *Eur J Cancer* 1996;**32**:209-14.
5. Shin E, Minami Y et al. Optimal management of the axilla in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2000;**7**:281-3.
6. Blichert-Toft M. Axillary surgery in breast cancer management-background, incidence and extent of nodal spread, extent of surgery and accurate axillary staging, surgical procedures. *Acta Oncol* 2000; **39**:269-75.
7. Cushman D Haagensen. *Enfermedades de la mama*. 2ª.ed. Buenos Aires: Editorial Beta. 1979.

8. Fernández- Cid A, Fernández-Cid M. *Diccionario de Mastología*. 1<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson SA 1998.
9. National Institutes of health. Consensus Development Conference Statement. *Adjuvant therapy for breast cancer*. St. Gallen. November 2000.
10. Mazze RI, Kallen B, Rogatko A. Pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991;**67**:869-72.
11. Mary L, Gemignani MD, Jeanne A, Petrek MD. Pregnancy-associated breast cancer: Diagnosis and treatment. *The breast journal* 2000;**6**: 68-73.
12. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;**17**:855-61.
13. Thomas E. Buekers, MD, and Thomas A, Lallas MD. Chemotherapy in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1998;**25**:323-9.



# Valor del ganglio centinela de la mama

E. Benito Martínez

Para realizar una correcta estadificación quirúrgica del cáncer de mama es preciso una linfadenectomía axilar completa, pero esta técnica no está exenta de falsos negativos, y además conlleva una morbilidad importante y unos costes sociosanitarios añadidos. Sabemos que la linfadenectomía axilar del nivel I tiene un porcentaje de falsos negativos que puede llegar al 24%, y la de los niveles I-II oscila entre el 4-7% y que se considera incompleta si el número de ganglios aislados por el cirujano es inferior a 10.

La detección del ganglio centinela (GC) y posterior análisis del mismo permite obviar la necesidad de realizar una linfadenectomía electiva en diversas neoplasias, basándose en que el primer ganglio linfático de la zona de drenaje regional predice la presencia o ausencia de afectación tumoral de esa región.

Por tanto, esta técnica desarrollada por Morton y cols. (1992) a partir de los trabajos realizados en cáncer de pene por Cabañas (1977), permite seleccionar de forma mínimamente invasiva a los pacientes con estadios precoces tumorales que presenten micrometástasis en el GC y es aplicable en cánceres de mama, vulva y pene, entre otros.

En la mama esta técnica fue utilizada por primera vez por Giuliano (1994) y el fundamento de la misma radica en que en el supuesto de que el estudio histológico del GC fuera negativo, no sería necesario realizar la linfadenectomía axilar completa.

En los albores se utilizaron colorantes vitales para la detección del GC (aún continúa su utilización), pero a partir de los trabajos de Krag y otros (1993), la eficacia del método mejoró con la introducción de la linfogramagrafía mediante trazadores isotópicos y la utilización de una sonda detectora portátil que facilita sobremanera la localización del mismo en el quirófano. Para llevar a cabo el estudio del GC de la mama es preciso un trabajo en equipo en el que participan: oncólogos, radiólogos, especialistas en medicina nuclear, cirujanos y, finalmente, biólogos y patólogos expertos en el tema.

Nuestro grupo de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge inició el proyecto del GC en 1998; desde entonces se han realizado 275 casos "de estudio", practicándose en el mismo acto quirúrgico la exéresis del GC y posteriormente una linfadenectomía axilar completa: la cifra de falsos negativos resultó del 4% en las neoplasias menores de 21 mm (T-1) y alcanzó hasta el 11% a medida que el diámetro tumoral aumentaba, siendo prácticamente nula en los tumores de menos de 11 mm.

Actualmente indicamos la práctica de tumorectomía y GC en:

- Neoplasias menores de 21 mm (T-1, N-0).
- Tumores con histología de bajo riesgo (tubular, coloide, adenoide quístico).
- Tumores entre 21-31 mm, con factores de pronóstico de bajo riesgo: bajo grado nuclear, Rh

positivos, Ki 67 (marcador de proliferación) menor del 10%, Bcl-2 positivo y Her-2 Neu negativo.

- En caso de multifocalidad (que afecte a más de un cuadrante) no podrá practicarse el GC.

En el vídeo que les presento podrán ustedes ir viendo los sucesivos pasos que realizamos en nuestro Hospital para poder extirpar el GC, que en esencia consisten en la inyección peritumoral de un nanocoloide de albúmina marcado con Tc-99 la tarde anterior a la cirugía en el caso de que sean palpables, o el mismo día en el caso de tumores no palpables, precisando para ello la ayuda del radiólogo de la Unidad, al tiempo que se coloca el marcaje prequirúrgico; posteriormente se realiza una gammagrafía, el equipo de medicina nuclear marca en la piel la zona que debe incidir el cirujano y, finalmente, se procede a la exéresis quirúrgica del GC con la ayuda de una sonda portátil gammadetectora; y, tras comprobar *ex vivo* que el supuesto/s (se pueden individualizar y extirpar un máximo de tres ganglios) presentan actividad isotópica, y que el rastreo del lecho quirúrgico es negativo, llegamos finalmente a un tiempo muy importante, que es la valoración de las muestras por el patólogo en el mismo quirófano.

El patólogo secciona el GC y, si existe sospecha macroscópica de afectación tumoral, procederá a una impronta del mismo y a su estudio microscópico. Si se constata la afectación peroperatoria del mismo, se realizará seguidamente una disección axilar completa. En el caso de que el GC sea macroscópicamente negativo se procederá a la congelación de una parte del mismo para realizar el estudio de la expresión de la citoqueratina-19 y la mamoglobina mediante RT-PCR; con el resto se practicará el estudio histológico diferido mediante cortes seriados e inmunohistoquímica.

En el caso de que el estudio histológico diferido sea positivo, es preceptiva la disección axilar en un segundo tiempo. No queda claro que en los casos de micrometástasis de menos de 2 mm en los T-1, exista beneficio con la práctica de la linfadenectomía axilar; en estos casos se puede comentar con la paciente y ella podría elegir dicha disección o no.

En mayo del 2000 pusimos en marcha en nuestro Centro un programa de Cirugía Mayor Ambulatoria (CMA) de cáncer de mama; en el mismo se incluyeron tumorectomías, ampliaciones quirúrgicas y todas las tumorectomías con GC; en principio, las pacientes fueron ASA I-II, pero con posterioridad incluimos algunas ASA III (siempre que no recibieran anestesia general). Todas estas enfermas fueron sometidas a una valoración prequirúrgica por parte del Servicio de Anestesia.

En poco más de un año hemos intervenido dentro de este programa de CMA a 172 pacientes afectas de cáncer de mama, que pueden dividirse en dos grandes grupos: tumorectomías-ampliaciones (70 casos) y tumorectomías con GC (102 casos); en este segundo grupo en un 12% no se consiguió extirpar el GC, y de los 90 casos restantes en un 10% el GC resultó positivo, por lo que precisaron una ulterior disección axilar. Pero lo que cuenta y es significativo y, por tanto, quiero resaltar, es que un 90% de los casos que incluimos dentro del programa de CMA de cáncer de mama, pudieron ser tratadas quirúrgicamente sin realizar ingreso hospitalario.

Pero, dado que este curso es fundamentalmente docente, quiero, de forma resumida, mostrarles los inconvenientes o, mejor dicho, los problemas o dificultades y las ventajas del GC de la mama; es decir, contestar al título de esta charla.

#### *Dificultades con las que nos podemos encontrar:*

- No se consigue su exéresis en todos los casos (problemas del trazador/quirúrgicos).
- Porcentaje bajo, pero real, de drenaje del trazador a otros territorios anatómicos (mamaria interna).
- Se precisa una infraestructura compleja.
- En caso de positividad del GC se requiere una segunda intervención quirúrgica.

#### *Ventajas:*

- Morbilidad casi nula.
- Predice el estado de la axila en el 90% de los casos.
- El porcentaje de falsos negativos en los T-1 es de 5%.

- El porcentaje de falsos negativos en los tumores de menos de 11 mm es casi nulo.
- El estudio más exhaustivo del GC mediante técnicas de biología molecular reduce el número de falsos negativos y permite indicar tratamientos sistémicos en un mayor número de pacientes. La linfadenectomía axilar tiene un porcentaje de falsos negativos que se desconoce.
- Posibilidad de realizar la técnica de forma ambulatoria.

Finalmente, les quiero decir que así como en la actualidad la cirugía conservadora de la mama es el tratamiento estándar del cáncer y que el porcentaje del mismo es un buen indicador de calidad de un centro, la técnica del GC se ha demostrado como una oferta válida frente a la linfadenectomía axilar, siendo para nosotros el procedimiento de elección (tumorectomía y GC) en los T-1, N-0, ya que permite evaluar con mayor fiabilidad la posible afectación ganglionar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Krag DN, Weaver MD, Takanan A, Moffat F, Klimberg VS. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *The New England Journal of Medicine* 1998;**339**:941-946.
2. Muñoz A, Escobedo A, Benito E, Azpeitia D, Recaj M, Martín J. Localización radioisotópica del ganglio centinela de la mama. *Revista Española de Medicina Nuclear* 1999;**18**:37-42.
3. Veronesi U, Paganelli A, Galimberti V, Viale GM, Zurrada S, Bedoni M. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;**349**:1864-1867.
4. Keshtgar MR, Ell PJ. Sentinel lymph node detection and imaging. *European Journal of Nuclear Medicine* 1999;**26**(1):57-67.
5. Fernández A, Vidal-Sicart S. El ganglio centinela. Concepto y aplicaciones clínicas en neoplasias de mama y melanoma. *Revista Española de Medicina Nuclear* 2000;**19**:371-387.
6. Fernández A, Martín-Comín J, Castell M, Mora J, Ricart Y, Ramos M. Ganglion sentinelle et cancer du sein. *Médecine Nucléaire* 2000;**24**(7):395-399.



# Tratamiento sistémico del cáncer de mama

A. Escobedo

## CONCEPTO DE CURACIÓN

Se considera que una persona está curada en el momento en que no tiene ningún riesgo de recidiva de la enfermedad que ha padecido. Así, no basta con que no exista evidencia de enfermedad, hemos de tener la certeza absoluta de que la enfermedad no reaparecerá.

Consideramos que un grupo de pacientes está estadísticamente curado cuando el riesgo de fallecer es el mismo que un grupo de personas, del mismo medio, estratificadas por edad y sexo que no hayan padecido la enfermedad.

## CURACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Un trabajo retrospectivo, realizado en la ciudad de Turku (Finlandia), estudió la supervivencia de 622 pacientes que habían sido diagnosticadas de cáncer de mama entre los años 1945 y 1969. El tratamiento que habían recibido fue sólo locorregional: mastectomía con o sin radioterapia sobre la pared torácica. Ninguna había seguido tratamiento sistémico alguno, tanto quimioterapia como hormonoterapia. Tras un seguimiento de 40 años no se pudo constatar que se llegase a un "plateau". El porcentaje de supervivencia corregido, excluyendo otras causas de exitus distintas al cáncer de mama, fue de 36% a los 20 años, 32% a los 30 años, y 29% a los 40 años del diagnóstico<sup>(1)</sup>.

El pronóstico estaba relacionado con el tama-

ño del tumor primitivo, con el histotipo, con el grado nuclear y con la afectación ganglionar. La no aparición de cáncer de mama contralateral era factor protector y dicho subgrupo parecía alcanzar un "plateau" a los 30 años.

En la actualidad, no tenemos bases científicas para afirmar que podemos curar el cáncer de mama. El seguimiento que tendríamos que tener de los diferentes tratamientos que se investigan en la actualidad, tendría que ser superior a los 20 o 30 años.

Se considera que una paciente con cáncer de mama está curada en el momento en que no tenga ningún riesgo de recidiva de enfermedad. Se considera que una paciente con cáncer de mama está individualmente curada cuando fallece por causas distintas al cáncer de mama.

## QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE DENTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS

Los primeros ensayos clínicos controlados que estudiaron el papel de la quimioterapia con finalidad adyuvante en el cáncer de mama, se iniciaron en los años setenta. Dos fueron los grupos que publicaron los primeros resultados positivos, uno americano y multicéntrico encabezado por B. Fisher, y el segundo, italiano, realizado en el Istituto per la Cura dei Tumori de Milán. Bonadonna publicó en 1976 un trabajo que incluía un total 386 pacientes intervenidas de cáncer de mama<sup>(2)</sup>. Las pacientes

habían sido mastectomizadas, tenían ganglios positivos en la disección axilar, siendo el estudio de extensión negativo para metástasis. Las pacientes fueron randomizadas en dos grupos: el primero no seguía ningún tipo de tratamiento sistémico adyuvante, el segundo seguía tratamiento sistémico con quimioterapia según el esquema CMF (ciclofosfamida, methotrexate y 5-fluorouracilo).

La primera publicación en 1976 mostraba que tras cinco años de seguimiento el grupo de pacientes que habían sido tratadas con CMF tenían una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global superior al grupo de pacientes que sólo seguían control clínico. Estos datos fueron repetidamente confirmados a los 10, 15 y 20 años.

El beneficio del tratamiento era evidente en pacientes premenopáusicas, y especialmente, cuando la afectación axilar era de 1 a 3 ganglios. No se evidenciaba ninguna diferencia en el desarrollo de amenorrea en las pacientes premenopáusicas en lo que se refería a la supervivencia.

### **Dosis-intensidad**

En 1981 Valagussa comprueba, en el mismo grupo de pacientes que siguieron CMF en el trabajo de Bonadonna, la relación de la dosis de quimioterapia administrada con la supervivencia. Así, observa que cuando se administra entre el 100 y 85% de la dosis total calculada se obtiene el máximo de beneficio en supervivencia del régimen CMF. Conforme se disminuye el porcentaje de quimioterapia administrada, empeora la supervivencia. Cuando la dosis administrada es inferior al 65% de la dosis prevista el beneficio con respecto al grupo control es nulo, es como no administrar quimioterapia<sup>(3)</sup>.

Así se desarrolló el concepto de dosis-intensidad que relaciona la dosis del fármaco administrado por superficie cutánea con el tiempo expresado en semanas (mg/m<sup>2</sup>/sem).

### **Dosis-densidad y tratamiento secuencial**

Un concepto nuevo es la dosis-densidad. La dosis-densidad busca mejorar la dosis-intensidad de los quimioterápicos cuando éstos se administran en asociación. Así, se considera que la

administración de un fármaco de forma secuencial mejora la efectividad del mismo.

La primera asociación secuencial que se demostró eficaz en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama fue ADM-CMF. El estudio se realizó en 405 pacientes con cuatro o más ganglios positivos<sup>(5)</sup>. Se randomizaron a seguir cuatro ciclos de adriamicina en monoterapia seguidos de ocho CMF (ADM-CMF) o a alternar una dosis de adriamicina con dos de CMF (ADM/CMF). Con ello se buscaba mejorar la dosis densidad de la adriamicina y del CMF.

### **ADM-CMF**

A - A - A - A - CMF - CMF - CMF - CMF -  
CMF - CMF - CMF - CMF

### **CMF/ADM**

CMF - CMF - A - CMF - CMF - A - CMF -  
CMF - A - CMF - CMF - A

El intervalo libre de enfermedad fue del 42% a los 10 años de las pacientes tratadas con el esquema secuencial ADM-CMF contra un 28% de las pacientes tratadas con el régimen alternado ADM/CMF. Con un porcentaje de supervivencia global del 58% frente a un 44%, respectivamente.

### **Quimio-hormonoterapia**

Un estudio realizado por el International Collaborative Cancer Group en el cual se incluyeron 604 mujeres posmenopáusicas afectas de cáncer de mama con ganglios positivos y receptores estrogénicos positivos fueron randomizadas a seguir tratamiento con tamoxifeno ± quimioterapia (antraciclina). Se ha evidenciado con un seguimiento de 42 meses un claro beneficio de la quimio-hormonoterapia.

### **Nuevos fármacos**

La aparición de una nueva familia de quimioterápicos que ha demostrado ser especialmente activa frente al cáncer de mama. Son los taxanos, tanto paclitaxel como docetaxel, obtienen un porcentaje de respuestas muy elevado en enfermedad metastásica.

Recientemente se ha comunicado ya los primeros resultados en adyuvancia. Un estudio ha reunido 3.060 pacientes con ganglios positivos. Se randomizaron a seguir tratamiento con adriamicina más ciclofosfamida, contra adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel de forma secuencial. No se han demostrado diferencias entre ambos grupos tanto en lo que se refiere a recidiva local y sistémica, como a la supervivencia global.

### **Quimioterapia con altas dosis**

La administración de altas dosis de quimioterapia con tal de mejorar la dosis-intensidad del quimioterápico ha sido desde hace muchos años considerado como el ideal del tratamiento con citostáticos. En los últimos años las mejoras tecnológicas han facilitado el rescate de la aplasia medular ocasionada por una dosis elevada de quimioterapia. Primero el trasplante de médula ósea y luego la selección de células progenitoras en sangre periférica han permitido la implantación de esta modalidad de tratamiento con una morbimortalidad aceptable<sup>(3)</sup>.

Son pocos los estudios randomizados que han comparado la administración de dosis altas con la administración de dosis convencionales de quimioterapia. Los pocos comunicados hasta la fecha han sido en grupos de pacientes con más de 10 ganglios axilares afectados, o pacientes afectas de carcinomas localmente avanzados que han respondido al tratamiento neoadyuvante. Todos estos estudios no han evidenciado una ventaja de la alta dosis<sup>(13)</sup>. Así, hoy en día, no existe indicación de la alta dosis. La administración de altas dosis no está justificado fuera de protocolos de investigación.

### **Ganglios negativos**

Son tres los estudios clínicos que han demostrado la eficacia del tratamiento quimioterápico en pacientes con ganglios negativos. El primero con más de ocho años de seguimiento fue realizado en Milán, sólo agrupa 90 pacientes que fueron randomizados a seguir tratamiento con CMF o no. La supervivencia libre de enfermedad a los 8 años del grupo control es de 39% frente a un 80% del grupo que fue tratado con CMF<sup>(3)</sup>.

El segundo estudio agrupa 737 pacientes, es multicéntrico coordinado por B. Fisher, las pacientes eran randomizadas a seguir o no tratamiento con methotrexate y 5-fluorouracilo. A los cinco años de seguimiento el grupo control tiene una supervivencia libre de enfermedad de 67% frente a un 76% del grupo tratado.

El tercero estudia un total de 425 pacientes que son randomizadas a seguir tratamiento con CMF más prednisona o control. Tras un seguimiento de cinco años el grupo tratado tiene una supervivencia libre de enfermedad del 83% frente a un 61% del grupo control.

## **METAANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE**

En 1992 se publica el análisis integrado de 133 estudios randomizados sobre tratamiento adyuvante en el cáncer de mama. Con este trabajo se despejaron las dudas que podían existir sobre la ventaja que el tratamiento sistémico podía proporcionar<sup>(7)</sup>.

### **Ganglios positivos**

#### ***Pacientes premenopáusicas***

El metaanálisis incluye un total de 31 estudios randomizados iniciados antes de 1985. Se incluyen un total de 11.000 pacientes que han sido randomizadas a seguir o no tratamiento quimioterápico adyuvante. El período mínimo de tratamiento quimioterápico fue de 2 meses. Así, un tratamiento quimioterápico administrado por lo menos durante 2 meses reduce la recidiva en un 30% por año de seguimiento y reduce la mortalidad en un 18%. Se puede afirmar que 1 de cada 3 o 4 recidivas y 1 de cada 5 o 6 muertes son dilacionadas o evitadas por la quimioterapia a los 10 años de seguimiento.

#### ***Pacientes postmenopáusicas***

Casi la totalidad de los estudios clínicos randomizados no habían evidenciado ningún beneficio del tratamiento quimioterápico administrado

en pacientes post-menopáusicas con ganglios positivos. Sin embargo, el metaanálisis puso demostró una reducción anual en la recidiva de un 24% y de la mortalidad de un 13%. Este beneficio se pierde en pacientes mayores de 70 años.

### Ganglios negativos

El metaanálisis confirmó el beneficio de la quimioterapia en pacientes con ganglios negativos. Se constató una reducción anual en el porcentaje de recidiva del 26% y una reducción de la mortalidad del 18%.

## TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO ESTÁNDAR

Los estudios randomizados que comparaban el uso de regímenes con antraciclinas contra CMF no demostraron diferencias significativas. Sin embargo, los resultados del metaanálisis del EBCTCG han demostrado que los esquemas con antraciclinas reducen en un 12% el porcentaje de recidiva anual y en un 11% el porcentaje de supervivencia comparados al CMF.

## BENEFICIO DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO SOBRE LA POBLACIÓN GENERAL

En el estudio realizado en Turku se compara en la segunda parte del mismo la supervivencia de las pacientes del período 1945-69, con la supervivencia de las pacientes tratadas en dicha ciudad durante 1970-79 y 1980-84. Se pudo observar que la supervivencia había mejorado significativamente tanto en las pacientes con ganglios positivos como negativos. Dicho beneficio se debe imputar a los distintos tratamientos sistémicos seguidos por las pacientes en los dos últimos períodos de tiempo<sup>(1)</sup>.

Mejor documentado está el beneficio del tratamiento sistémico obtenido en la población general por Olivotto<sup>(8)</sup>. Este trabajo estudia la mortalidad en un estado de Canadá, British Columbia, en tres períodos distintos: 1974, 1980 y 1984. En dicho estado la atención de la paciente con cáncer

TABLA 1. TRATAMIENTOS QUIMIOTERÁPICOS RECOMENDADOS

AC x 4 o AC x 4 → CMF x 3
FAC o FEC x 6
A x 4 → CMF x 3-4

*A=Adriamicina, C=Ciclofosfamida, M=Methotrexate, F=5-fluorouracilo, E= Epirrubicina.*

estaba protocolizada y todos los hospitales empleaban los mismos protocolos. Es así que se pudo observar que la implantación de la quimioterapia, en este caso CMF, y la implantación de la hormonoterapia, tamoxifeno, ha supuesto un beneficio en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama tratadas por cáncer de mama.

Devesa en 1995 publicó un estudio basado en los datos del registro poblacional del cáncer de los EE.UU.<sup>(9)</sup>. Se comparaba la incidencia del cáncer y la mortalidad de los períodos 1975-79 y 1987-91. Se observó que la incidencia de cáncer de mama se había incrementado en un 30,1%, parte de este incremento se debía al aumento de la esperanza de vida de la población y a la mejora del diagnóstico precoz. La incidencia entre los 55 y 74 se había incrementado en un 39,3%, y un 36,9% cuando la edad superaba los 75 años. Sin embargo, la mortalidad por cáncer de mama apenas se había modificado, el incremento era del 1,9%. La única franja de edad en la que se apreció una disminución de la mortalidad por cáncer de mama fue entre 35 y 54 años, un 8,6%. Este dato es la traducción del beneficio de los tratamientos sistémicos sobre la población general.

## QUIMIOTERAPIA PRIMARIA

En la actualidad no puede existir ningún tipo de duda sobre el beneficio que proporciona la quimioterapia a las pacientes con cáncer de mama. Si bien hasta la fecha las pacientes reciben quimioterapia tras la intervención quirúrgica el mejor conocimiento de la enfermedad y de las ventajas que los diferentes tratamientos pueden ocasionar pone en duda la correcta secuencia a seguir<sup>(10)</sup>.

Así nace el concepto de quimioterapia primaria, que es aquella que se administra antes de la cirugía en aquellos cáncer de mama que son operables de entrada.

- Los estudios randomizados no han demostrado diferencias entre los tratamientos sistémicos primarios y la adyuvancia.
- Los tratamientos sistémicos primarios permiten incrementar el porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador.
- Las pacientes que presentan respuesta al tratamiento sistémico primario tienen una mejor supervivencia de las que no responden. La respuesta es, por lo tanto, un factor de pronóstico.
- El tratamiento sistémico primario permite el estudio de los distintos factores de predicción de respuesta que pueden ser útiles en el futuro a la hora de elegir el tipo de tratamiento sistémico.

## REUNIONES DE CONSENSO

Las reuniones de consenso han sido determinantes a la hora de marcar una directrices a los diferentes profesionales que tratan el cáncer de mama. La primera que se realizó fue la de St. Gallen cuya última edición tuvo lugar en febrero del 2001<sup>(12)</sup>. También el National Institutes of Health de los Estados Unidos de América reali-

zó reuniones de expertos, la última en noviembre del 2000<sup>(11)</sup>. Asimismo, hay que mencionar diferentes guías clínicas que han buscado homogeneizar los tratamientos del cáncer de mama, en esta línea el gobierno de Canadá se puede considerar el modelo.

Los consensos arriba mencionados consideran demostrado de forma concluyente el beneficio de los tratamientos sistémicos en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Este beneficio se ha demostrado tanto en los tumores son ganglios positivos como en los ganglios negativos. De estos consensos se pueden obtener diversas conclusiones:

En lo que se refiere a administración de quimioterapia adyuvante:

- La administración de poliquimioterapia es superior a la monoterapia.
- La duración óptima de la quimioterapia es de 6 meses.
- Los regímenes con antraciclinas son ligeramente más activos que el CMF.
- Las dosis de antraciclinas utilizadas no provocan una excesiva toxicidad cardíaca a largo plazo.
- No existe evidencia sobre el beneficio de la quimioterapia a altas dosis en el cáncer de mama.
- El papel de los taxanos está aun por definir.

TABLA 2. INDICACIONES DE TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA

Carcinoma	Factor de pronóstico	Tratamiento
	<b>Ganglios positivos</b>	QT ± tamoxifeno
	<b>Ganglios negativos</b>	
Tubular, adenoide quístico		No
Coloide, papilar	T ≤ 20 mm, pNo T > 20 mm, pNo	No Tamoxifeno
Ductal, lobulillar y medular	Edad < 35 años pTmic pT1a multifocal pT1b-c, G3 o RE- o Ki67 > 25% o Her+ Resto de pT1b-c pT2 o más	QT ± tamoxifeno Tamoxifeno QT ± tamoxifeno QT ± tamoxifeno Tamoxifeno QT ± tamoxifeno

Son fármacos muy activos en la enfermedad metastásica, pero los estudios en adyuvancia no son todavía concluyentes.

- Se ha demostrado que en los tumores con receptores hormonales positivos la adición de hormonoterapia una vez finalizada la quimioterapia beneficia la supervivencia global.
- Aún no existe evidencia sobre la utilización de factores de predicción de respuesta a la hora de elegir el tipo de tratamiento quimioterápico a seguir.

En lo que se refiere a administración de hormonoterapia adyuvante:

- La decisión de administración de hormonoterapia viene dada por la presencia de receptores hormonales en tumor primitivo. La hormonoterapia no es eficaz en los tumores receptores hormonales negativos.
- La determinación de los receptores hormonales puede ser bioquímica o inmunohistoquímica. Se consideran positivos cuando sean igual o mayor de 10 fentomoles por el método bioquímico o igual o superior al 10% por el método inmunohistoquímico.
- La hormonoterapia se debe recomendar siempre que los receptores hormonales sean positivos independientemente de la edad, estado menstrual, afectación ganglionar y tamaño tumoral.
- Excepción son las pacientes premenopáusicas con tumores menores de 10 mm o pacientes mayores con riesgo de enfermedad tromboembólica.
- El tamoxifeno es el fármaco más comúnmente utilizado en la hormonoterapia adyuvante. No existen datos para la utilización de los inhibidores de la aromatasa o el raloxifeno.
- La ablación ovárica produce similares beneficios a la quimioterapia en pacientes premenopáusicas. Sin embargo, no existe evidencia que la asociación de quimioterapia y ablación ovárica produzca mayores beneficios. La combinación de diversos tratamientos hormonales no ha sido suficientemente estudiada en adyuvancia.
- La duración del tratamiento con tamoxifeno debe ser de 5 años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Joensuu H, Toikkanen S. Cured of breast cancer? *J Clin Oncol* 1995;**13**:62-69.
2. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) in node positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;**332**:901-906.
3. Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic treatment of breast cancer. *Cancer Res* 1992;**52**:2127-2137.
4. Wood WC, Budman DR, Korzun AH et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;**330**:1253-1259.
5. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating Doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive node. *JAMA* 1995;**273**:542-547.
6. Piccart MJ, Biganzoli L, Roy JA. Adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1996;**8**:478-484.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. *Lancet* 1992;;**399**:1-15,71-85.
8. Olivotto IA, Bajdik CD, Math M. Adjuvant systemic treatment and survival after breast cancer. *N Engl J Med* 1994;**330**:805-810,.
9. Devesa SS. Cancer patterns among women in the United States. *Sem Oncol Nurs* 1995;**11**:78-82.
10. Fisher B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. *Cancer Res* 1992;**52**:2371-2383.

11. NIH consensus development program. Adjuvant therapy for breast cancer. [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm)
12. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;**19**:3817-3827.
13. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Frye D, Booser DJ, Holmes FA, Giralt S, Khouiri I, Andersson B, Gajewski JL, Rondon G, Smith TL, Singletary SE, Ames FC, Sneige N, Strom EA, McNeese MD, Deisseroth AB, Champlin RE. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;**92**: 225-33.



# Radioterapia en el cáncer de mama

B. Farrús Lucaya

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud pública en el mundo entero, con impacto no sólo médico, sino también social, ya que una de cada 10 mujeres se verá afectada a lo largo de su vida por un cáncer de mama, y en 1999 en Cataluña se diagnosticarán 3.000 nuevos casos, con una alta prevalencia de 44.000 mujeres<sup>(1)</sup>. En Estados Unidos la incidencia de cáncer de mama se ha incrementado gradualmente en las últimas tres décadas<sup>(2, 3)</sup>, que a la vez se une a un descenso de la mortalidad descrita en Suecia y el Reino Unido<sup>(4, 5)</sup>, relacionado con el diagnóstico precoz, gracias a los programas de cribado mamográfico y mejoras en la calidad del diagnóstico mamográfico. Es con frecuencia una enfermedad con manifestaciones sistémicas a lo largo de su evolución, incluso en los estadios tempranos hay un porcentaje no despreciable de pacientes que presentan recidiva a distancia de su enfermedad a los 10 años del diagnóstico. La presencia de invasión axilar sigue siendo el factor pronóstico fundamental, de forma que la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años es del 75% en las pacientes con axila negativa y del 25% con la axila positiva. La estrategia terapéutica actual debe basarse en la consecución de un óptimo control locorregional unida a un tratamiento adyuvante que controle eficazmente las micrometástasis presentes; por lo tanto, se tiene que evaluar correctamente la indicación y secuencia de los tratamientos, que aseguren el

control global de la enfermedad y prolonguen la supervivencia con adecuada calidad de vida. La radioterapia forma parte de esta estrategia, y desde 1928 en que Holfelder<sup>(6)</sup> describió los campos tangenciales en la irradiación de la mama, hasta la actualidad en que se ha sistematizado el tratamiento con radioterapia, tanto en indicaciones como perfeccionando la técnica. Estos progresos técnicos incluyen las altas energías, que permiten la protección cutánea que favorece los resultados estéticos en el tratamiento conservador, y también progresos técnicos en dosimetría clínica y, actualmente, la planificación y dosimetría tridimensional con la ayuda de escáner, el cual permite delimitar mejor los campos de irradiación obviando al máximo los órganos críticos subyacentes.

Hasta la década de los 60 la radioterapia se indicaba mayoritariamente post-mastectomía tipo Halsted con la finalidad de disminuir las frecuentes recidivas locorregionales. Posteriormente, las indicaciones de la radioterapia fueron cambiando y evolucionando, disminuyendo su utilización post-mastectomía de forma sistemática y, por el contrario, alcanzando protagonismo en el tratamiento conservador de los estadios iniciales y en el tratamiento radical de los tumores localmente avanzados no quirúrgicos. La introducción de los implantes intersticiales de <sup>192</sup>Iridio por Pierquin<sup>(7)</sup> posibilitó la administración de altas dosis a volúmenes reducidos, incrementando el control de

tumores avanzados y mejorando los resultados estéticos.

### **Modalidades de tratamiento con radioterapia en el cáncer de mama**

Se distinguen tres modalidades de radioterapia: la complementaria a la cirugía, la radical y la paliativa. La radioterapia complementaria a la cirugía se administra tras la mastectomía radical o mastectomía radical modificada, o bien tras la cirugía conservadora (tumorectomía, cuadrantectomía o segmentectomía) y su finalidad principal es la de disminuir las recidivas locorregionales, y se alcanza una dosis total de 50 a 75 Gy. La radioterapia radical se utiliza en el tratamiento de tumores localmente avanzados o en las recidivas post-mastectomía, donde se alcanza una dosis total de 80 a 85 Gy si no se combina con la cirugía. Su finalidad es conseguir la esterilización de la enfermedad. Finalmente, existe la radioterapia con fines paliativos, cuyo objetivo es conseguir un alivio sintomático, ya sea en metástasis óseas, cerebrales, mazacotes adenopáticos, etc.

Este capítulo se dividirá en los siguientes apartados:

- Radioterapia complementaria:
  - en el tratamiento conservador del cáncer de mama invasivo;
  - en el tratamiento del carcinoma ductal *in situ*;
  - post-mastectomía.
- Radioterapia radical:
  - en el cáncer de mama localmente avanzado;
  - en el carcinoma inflamatorio de mama;
  - en las recidivas post-mastectomía.

Secuelas del tratamiento radioterápico.

- Radioterapia paliativa:
  - metástasis óseas: irradiación hemicorporal, estroncio, bifosfonatos;
  - metástasis vertebrales con compresión medular;
  - metástasis cerebrales.

### **Radioterapia en el tratamiento conservador del cáncer de mama invasivo**

Un siglo después de la introducción de la mas-

tectomía radical de Halsted, el tratamiento primario del cáncer de mama ha cambiado drásticamente sobre la base de dos conceptos revolucionarios de la década de los 60. El primero fue un concepto biológico que consideraba al cáncer de mama como una enfermedad sistémica<sup>(8)</sup>, lo cual ha permitido la justificación del desarrollo de tratamientos sistémicos adyuvantes, a la vez que contrastaba con la tesis de Halsted de considerar el cáncer de mama una enfermedad locorregional, por lo que la mastectomía radical tipo Halsted se fue abandonando progresivamente por técnicas menos mutilantes, naciendo la segunda gran innovación en el tratamiento del cáncer de mama, que fue la preservación del órgano en pacientes con tumores pequeños. Así pues, se iniciaba el tratamiento conservador del cáncer de mama. La cirugía conservadora respeta la integridad anatómica de la mama y consiste en la asociación de cirugía limitada con la exéresis del tumor más márgenes libres y el vaciaje ganglionar axilar. Dependiendo del tipo de márgenes libres extirpados la cirugía puede ser una tumorectomía (con 1 cm de margen libre) hasta la cuadrantectomía (extirpación de todo un cuadrante mamario).

En estudios aleatorizados<sup>(9-14)</sup> se ha demostrado que no hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global para la mayoría de mujeres con tumores de 3-4 cm de diámetro máximo, tratadas con cirugía limitada e irradiación o bien mastectomía radical o radical modificada (Tabla 1). Estos datos han sido corroborados en un reciente meta-análisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group<sup>(15)</sup> con revisión sistemática de 36 ensayos, valorando 17.594 mujeres con cáncer de mama. En el Instituto del Cáncer de Milán<sup>(9)</sup> se incluyeron 701 pacientes con tumores de un tamaño patológico máximo de 2 cm. El tratamiento consistía en mastectomía tipo Halsted o cuadrantectomía de radioterapia sobre la mama (50 Gy) y posterior sobreimpresión de 10 Gy con radioterapia convencional o electrones. El número de recidivas locales tras la cirugía conservadora fue de un 6% y no se detectaron diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de recidiva entre los dos grupos,

**TABLA 1. RESULTADOS DE ENSAYOS ALEATORIZADOS COMPARANDO CIRUGÍA CONSERVADORA Y RADIOTERAPIA FRENTE A LA MASTECTOMÍA RADICAL O MODIFICADA EN CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I-II**

	Nº pac*	Tamaño tumor	Dosis RT (Gy)	CL/RL%		SLE%	
				CC+RT	Mastectomía	CC+RT	Mastectomía
Milán <sup>(9)</sup>	352/349	_ 2	50+10	/6	/2,3	88	85 (8 años)
NSABP B-06 <sup>(11)</sup>	515/494	< 4	50	90/8	92/	50	50 (12 años)
G. Roussy <sup>(10)</sup>	88/91	_ 2	45+15	87/9	82/14	55	45 (15 años)
EORTC <sup>(12)</sup>	452/422	_ 5	50+25	87/15	91/9	71	73 (8 años)
DBCG <sup>(13)</sup>	430/429	_ 5		97/3	96/4	70	66 (6 años)
NCI <sup>(14)</sup>	125/122	_ 5	45-50 + 15-20	95/5	90/10	72	69 (8 años)

\* Número de pacientes tratados con cirugía conservadora más radioterapia/mastectomía; CC: cirugía conservadora; RT: radioterapia; CL: control local; RL: recidiva local; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

manteniéndose los resultados a largo plazo<sup>(16)</sup>. El único problema que se observó fue un resultado estético poco satisfactorio en el grupo de pacientes que recibió cuadrantectomía, sobre todo en mamas pequeñas y en tumores. A consecuencia de estos resultados, surgió el ensayo Milán II<sup>(17)</sup> para valorar la cirugía más limitada, comparando la cuadrantectomía más radioterapia frente a la tumorectomía, radioterapia y sobreimpresión con braquiterapia. El índice de recidivas locales a 8 años con la cuadrantectomía fue únicamente de un 3,8% frente a un 9,8% con la tumorectomía, a pesar de la braquiterapia, por lo que en el Instituto de Milán se siguió manteniendo la cuadrantectomía como técnica quirúrgica estándar. Con el objetivo de valorar el papel de la radioterapia surgió el ensayo Milán III<sup>(18)</sup> que comparaba la cuadrantectomía con o sin radioterapia. A los 8 años de seguimiento, la tasa de recidivas locales fue del 3,3% al añadir la RT frente a un 11,7% sin ella. Se concluyó que la radioterapia era necesaria en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Entre los tres ensayos de Milán (Tabla 2) se han realizado 4 distintos tipos de tratamiento local con idéntica supervivencia, pero con una tasa de recidivas locales influenciada por el tipo de cirugía realizada: Halsted 2,3%, cuadrantectomía

**TABLA 2. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS EN MILÁN**

Estudio	Recidivas locales (%)
Milán I <sup>(9)</sup>	
Mastectomía tipo Halsted	2,3
Cuadrantectomía + RT	6
Milán II <sup>(17)</sup>	
Cuadrantectomía + RT	3,8
Tumorectomía + RT + BQT	9,8
Milán III <sup>(18)</sup>	
Cuadrantectomía + RT	3,3
Cuadrantectomía sola	11,7

y radioterapia 3,3%, tumorectomía, radioterapia y braquiterapia 12,8% y cuadrantectomía sola 11,7%<sup>(19)</sup> a 15 años (Tabla 3).

En el ensayo del Institute Gustave Roussy<sup>(10)</sup> el tratamiento local era, o bien mastectomía radical modificada, o tumorectomía más radioterapia y sobreimpresión de 15 Gy. Los resultados a largo plazo (15 años) siguen mostrando la misma supervivencia libre de enfermedad, 55 y 45% ( $p = 0,23$ ) y una tasa de recidivas locales del 14 y 9%, respectivamente.

El estudio cooperativo del National Surgical

**TABLA 3. RECIDIVAS LOCALES SEGÚN DIFERENTES TIPOS DE CIRUGÍA EN MILÁN**

	Recidivas locales
	15 años (%)
Halsted	2,3
Cuadrantectomía + RT	3,3
Tumorectomía + RT + BQT	12,8
Cuadrantectomía sola	11,7

Adjuvant Breast Project (NASBP) fue particularmente interesante, con resultados a 5, 8 y 12 años<sup>(11, 20, 21)</sup>. Se comparaba la mastectomía total frente a la segmentectomía con 50 Gy o sin radioterapia.

A los 12 años no habían diferencias estadísticas en términos de supervivencia global, pero sí en términos de recidivas locales. En el grupo de segmentectomía sin radioterapia la tasa de recidivas fue del 30% en ganglios negativos y del 40% en positivos, en cambio cuando se asoció la radioterapia esta tasa disminuyó a 10% con ganglios negativos y fue sólo del 5% en ganglios positivos, demostrándose, una vez más, la necesidad de añadir radioterapia tras la cirugía conservadora, e indicando la interacción de la radioterapia con la quimioterapia en el control local tumoral.

En el ensayo del grupo cooperativo del cáncer de mama de la EORTC<sup>(12)</sup> se incluían tumores de hasta 5 cm y se comparaba la mastectomía radical modificada frente a la tumorectomía asociada a la radioterapia (50 Gy) más braquiterapia (25

Gy). Este estudio no mostró diferencias en términos de supervivencia global entre la mastectomía y el tratamiento conservador, con una tasa de control local a los 8 años del 87% y una tasa de recidivas locales en el brazo de la cirugía conservadora del 15%, probablemente por incluir pacientes con exéresis microscópica incompleta.

Previamente a los estudios randomizados referidos, el tratamiento conservador en el cáncer de mama había sido estudiado ampliamente en estudios retrospectivos<sup>(22-27)</sup> que incluían pacientes no seleccionadas, pero a pesar de ello los resultados que se obtuvieron indicaban que la radioterapia era capaz de controlar la enfermedad locoregional en un elevado porcentaje de casos. Asimismo, se han realizado estudios aleatorios para valorar el papel de la radioterapia tras la cirugía limitada<sup>(21, 28-32)</sup>, objetivándose que la radioterapia disminuye alrededor de tres veces la tasa de recidivas locales que oscilan del 18 al 40% sin radioterapia y disminuyen entre el 2,3 al 11% con radioterapia (Tabla 4). Algunos autores han intentado seleccionar un subgrupo de pacientes con factores pronósticos muy favorables con el objetivo de obviar la radioterapia (ganglios negativos, tumores menores de 1 cm, sin componente intraductal extenso, sin permeación vasculo-linfática y con márgenes negativos amplios), pero a pesar de la óptima situación, a los 5 años se cuantificaron un 16% de recidivas locales<sup>(33)</sup>, lo cual indica que aunque se parta de una situación ideal, la radioterapia es necesaria para esterilizar los posibles focos residuales en el resto de la mama. Clark y cols.<sup>(30)</sup>

**TABLA 4. ESTUDIOS ALEATORIZADOS COMPARANDO TUMORECTOMÍA CON O SIN RADIOTERAPIA**

Autores	Nº pac sin RT/ Nº pac con RT	Tratamiento RT (Gy) + boost	Tasa de recidiva local%	
			Tumorectomía sin RT	Tumorectomía con RT
Fisher y cols. <sup>(21)</sup>	515	50	g+ 40 g- 30	g+ 5 g- 10
Liljegren y cols. <sup>(48)</sup>	197/184	54	18,4	2,3 (5 años)
Clark y cols. <sup>(30)</sup>	421/416	40+12,5 (2,5 Gy/fr)	35	11
Forrest y cols. <sup>(31)</sup>	294/291	50+10-15	28,6	6,1
Whelan y cols. <sup>(32)</sup>	396/403	40+12,5 (2,5 Gy/fr)	30	8 (5 años)

randomizaron 837 pacientes para valorar el papel de la radioterapia tras cirugía conservadora con ganglios negativos, observando un descenso en la tasa de recidivas locales del 35 al 11% al añadir la radioterapia, pero no identificaron ningún grupo de bajo riesgo, ya que incluso las pacientes con tumores de menos de 1 cm, G-I y mayores de 50 años, se alcanzó un 19% de recidivas locales a los 7 años. A diferencia de estos autores que emplearon la tumorectomía, Veronesi y cols.<sup>(28)</sup> en un estudio aleatorio comparando cuadrantectomía sin o con radioterapia, observaron una reducción en la incidencia de recidiva local a los 39 meses del 8,8 al 0,3%, respectivamente. Sin embargo, en las pacientes mayores de 55 años, sin recibir radioterapia, la tasa de recidiva local fue sólo del 3,8%. El factor edad es importante, pero hay datos que sugieren que el tratamiento menos agresivo en pacientes mayores, consigue resultados inferiores<sup>(34,35)</sup>. Por lo tanto, se puede concluir que el tratamiento conservador en el cáncer de mama estadios I-II es una buena opción terapéutica, similar a la mastectomía en términos de supervivencia y control local, y que la cirugía limitada siempre ha de ir seguida de la irradiación del resto de la mama; por consiguiente, la radioterapia ha de considerarse como una parte integral y estándar de dicho tratamiento, ya que su omisión incrementa el riesgo de aparición de recidivas locales. A pesar de la radioterapia, tras el tratamiento conservador en el cáncer de mama, existe un fallo constante del control local del 1% por año, con una tasa de recidivas locales entre el 2-9% a 5 años, 8-13% a 10 años; 15% a 15 años y 20% a 20 años<sup>(36,37)</sup>. La mayoría de estas recidivas locales son rescatables quirúrgicamente sin un descenso importante de la supervivencia tras ésta, que oscila del 55 al 84% a 5 años<sup>(30,36,37)</sup>, aunque hay autores que han observado un descenso hasta del 12-36% y que lo atribuyen a la aparición de metástasis a distancia próxima a la aparición de la recidiva local en el 80% de las pacientes<sup>(31)</sup>. Se ha de tener en cuenta que un tercio de las recidivas locales se presentan en forma de carcinoma inflamatorio, no rescatables con mastectomía y comprometiendo la supervivencia de las pacientes, por ello es importante

detectar los factores pronósticos de recidiva local y ser estrictos en las indicaciones del tratamiento conservador. Los factores pronósticos de riesgo de recidiva local descritos son:

1. Relacionados con el tumor:
  - Volumen tumoral (> 2 cm)<sup>(38)</sup>.
  - Grado histológico (III)<sup>(39)</sup>.
  - Presencia de focos extensos de carcinoma intraductal<sup>(28,42)</sup>.
  - Multifocalidad.
  - Permeación vascular y/o linfática<sup>(39)</sup>.
  - Invasión perineural.
2. Relacionados con el tipo de tratamiento:
  - Afectación de los márgenes de resección o escasos (< 5 mm).
  - Dosis de radioterapia<sup>(40)</sup>.
3. Edad ( $\leq$  40 años)<sup>(40-42)</sup>.

La tasa de control tumoral microscópico con 50 Gy oscila del 90 al 95%, por lo que la tasa de recidivas locales esperada tras esta dosis varía del 2 al 10%, a la vez vendrá influenciada por la situación de los márgenes y si se asocia un componente extenso de carcinoma in situ<sup>(42)</sup>. Por un lado, la cirugía más limitada conlleva un mayor riesgo de persistencia tumoral<sup>(28)</sup>, que debería compensarse con un incremento de la dosis en el área de la tumorectomía; así, con márgenes quirúrgicos libres de 1 cm se debería administrar una dosis de 60 Gy para obtener un control local del 90% y con afectación microscópica de los márgenes se debería administrar una dosis de 70-75 Gy en un volumen que incluya todo el cuadrante para alcanzar el mismo rango de control local que la cuadrantectomía.

Dos terceras partes de las recidivas locales ocurren en el lecho del tumor primitivo en los primeros 5 años desde la cirugía<sup>(40)</sup>, con la misma histología, por lo que, probablemente, las recidivas son debidas a la persistencia de focos microscópicos tumorales tras la cirugía, indicando el fallo del tratamiento inicial para erradicar el tumor residual local. En un estudio patológico de 282 piezas de mastectomía, Holland y cols.<sup>(43)</sup> observaron que tras la excisión de tumores invasivos de menos de 5 cm, más allá de 2 cm, o sea, equivalente a 2 cm de márgenes libres, en el 14% de las

mamas persistía tumor invasivo residual y en el 28% carcinoma *in situ*. Con 4 cm de márgenes libres, equivalente a la cuadrantectomía, aun se encontraba un 10% de tumor residual. Debido a que el lecho quirúrgico es el área de mayor riesgo de recidiva, a ese nivel se debería aumentar la dosis de radioterapia con una sobreimpresión para reducir dicho riesgo<sup>(44, 45)</sup>. Esta sobreimpresión se realiza, o bien con un haz de electrones, cuya energía tiene un recorrido de corta distancia y decae protegiendo los tejidos profundos, o bien mediante braquiterapia con un implante intersticial con carga diferida de 192-Iridio. Los tumores de localización superficial y susceptibles de dosis baja de sobreimpresión, que puede realizarse mediante electrones, y los de localización profunda o que requieran mayores dosis se administrará a través de braquiterapia para proteger la piel y mejorar los resultados estéticos. En el estudio National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-06 (NSABP)<sup>(11)</sup>, cuyas pacientes fueron randomizadas tras excisión microscópica completa, las tasas de recidiva local a 5 años tras tumorectomía sin radioterapia fue del 28% y tras 50 Gy fue del 7%. Veronesis y cols.<sup>(28)</sup> con cirugía tipo tumorectomía y radioterapia obtuvieron 28% de recidivas locales frente a un 9% en el grupo tratado con cuadrantectomía y radioterapia. Bartelink y cols.<sup>(42)</sup> tras tumorectomía y sin tener en cuenta los márgenes, más 50 Gy en la mama y sobreimpresión de 25 Gy con implante de 192-Iridio, observaron un 2% de recidivas a los 6 años. No existe un consenso en cuanto al papel de la sobreimpresión, pero habitualmente la dosis es estándar<sup>(9, 10, 44)</sup>, pero también la dosis se ha modulado en función de la presencia de factores de riesgo de recidiva local<sup>(45)</sup>. Con la modulación de la dosis en la sobreimpresión se concluyó que a pesar de que el 41% de las pacientes presentaban dos o más factores de riesgo, y de éstas, en un 42% habían más de tres, solamente se observó un 3,6% de recidivas a 5 años, con una probabilidad de control local del 95%. Los autores concluyeron que la modulación de la dosis permitía generar subgrupos de pacientes en función de variables pronósticas independientes de recidiva; así, ante la

presencia de un pT2 grado III, con componente extenso de carcinoma *in situ*, sería un subgrupo de alto riesgo de recidiva local, indicando que se ha de tratar con una sobredosificación de 25 Gy; en cambio, la combinación de un tumor menor de 10 mm, grado I-II, con márgenes libres y sin componente extenso de carcinoma *in situ*, representaría el de bajo riesgo, con una probabilidad de control local del 98%, en cuyo caso no se indicaría sobreimpresión. La combinación de estas variables generaría un grupo de riesgo intermedio. En los casos de cirugía conservadora, en los que a veces la cicatriz cutánea no se corresponde con la localización tumoral, es recomendable que el cirujano marque con clips el margen de resección profundo en el acto quirúrgico. Como bien describen Solin y cols.<sup>(46)</sup>, este marcaje es útil para el diseño de la sobreimpresión, tanto con electrones como para el control de un óptimo implante de 192-Iridio.

En el protocolo de la EORTC 10882/2281 actualmente en fase de seguimiento se estudia el papel de la sobreimpresión y en los criterios de inclusión se admitían tumores de hasta 5 cm, pero de las 4.548 pacientes reclutadas únicamente el 23% fueron T2 y ninguna era de más de 4 cm, lo cual indica que en la práctica habitual se indica hasta 3-4 cm y en más de 4 cm se indica la quimioterapia neoadyuvante que permite seleccionar a un subgrupo de pacientes con respuesta tumoral para cirugía conservadora.

Los objetivos del tratamiento conservador del cáncer de mama son mejorar la calidad de vida de las pacientes, por tener beneficios psicológicos en relación a la mastectomía<sup>(47)</sup> y, por lo tanto, se ha de conseguir un buen resultado estético<sup>(48, 49)</sup>; estos resultados se ven influenciados tanto por la cirugía como por la radioterapia. La radioterapia puede provocar fibrosis y telangiectasias y la fibrosis no solamente puede influenciar la estética, sino, y también más importante, el seguimiento de las pacientes, por dificultad en la interpretación de la exploración tanto clínica como mamográfica. La fibrosis está relacionada con la dosis, el volumen de la sobreimpresión y el tipo de energía empleada<sup>(50)</sup>, pero hoy en día y con el apoyo del estudio

---

**TABLA 5. RECOMENDACIONES PARA NO INDICAR EL TRATAMIENTO CONSERVADOR**


---

1. Si la paciente no acepta el tratamiento conservador
  2. Cuando la relación tamaño del tumor y tamaño de la mama no permite garantizar una cirugía con márgenes suficientes y una estética adecuada
  3. Tumor con alto riesgo de recidiva local (carcinoma *in situ* extenso y márgenes microscópicos infiltrados en la ampliación quirúrgica)
  4. Multicentricidad
  5. Mamografías que impidan un buen seguimiento y detección precoz de la posible recidiva
  6. Irradiación previa de la mama por anteriores neoplasias
  7. Enfermedades cutáneas o autoinmunes que pronostiquen complicaciones con la radioterapia
  8. Imposibilidad de asegurar el seguimiento de la paciente
- 

tridimensional de la distribución de la dosis tanto en la mama como en los órganos adyacentes, se puede diseñar el mejor tratamiento con la óptima homogeneidad en la distribución de la dosis. En Estados Unidos un 50% de las mujeres con cáncer de mama precoz reciben tratamiento conservador, con variaciones geográficas marcadas<sup>(51)</sup>, sugiriendo que tanto las preferencias personales y de los médicos predominan sobre el criterio estrictamente médico en la selección del tratamiento. Asimismo, se rehusa por parte de algunas mujeres, especialmente las mayores de 65 años<sup>(52)</sup>. Existen recomendaciones de no indicación del tratamiento conservador que se relacionan en la tabla 5. Vemos el papel importante de la paciente en la decisión del tipo de cirugía, pues puede no aceptar el tratamiento conservador, ya sea por no considerar importante la estética, o bien por no desear 5 a 7 semanas de irradiación. El tamaño del tumor no implica una contraindicación absoluta, ya que puede beneficiarse de quimioterapia primaria o bien realizar una exéresis amplia como primer tratamiento si el tamaño de la mama es suficientemente grande en relación al tumor, permitiendo una cirugía con márgenes libres de tejido sano con una estética adecuada. La presencia de componente extenso de carcinoma *in situ* influye de un modo variable en la tasa de recidivas locales en distintos estudios, siendo una variable pronóstica independiente a pesar de la modulación de la dosis<sup>(45)</sup>. En cuanto a los márgenes microscópi-

cos afectos en la ampliación quirúrgica se ha de diferenciar el componente de la infiltración, o bien invasivo o ductal *in situ*, observando que la radioterapia puede controlar la afectación microscópica del componente invasivo, pero en menor frecuencia el componente no invasivo, siendo probablemente, debido a la mayor radio-resistencia de éstos. A pesar de ello, la modulación de la dosis de radioterapia ha demostrado evitar el impacto en la tasa de recidivas locales con los márgenes microscópicamente afectos o próximos<sup>(45)</sup>.

Se desconoce cuál es la mejor secuencia de quimio-radioterapia en el riesgo de recaída y muerte en pacientes con tratamiento conservador de mama. En el estudio aleatorio de Recht y cols.<sup>(53)</sup> en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz, tratamiento conservador y riesgo de metástasis a distancia, se administró quimioterapia tipo CMF-A (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y adriamicina), antes o después de la radioterapia; el tiempo medio de la cirugía al inicio de la radioterapia fue de 126 días en el primer caso y de 36 días en el segundo. Se observó un riesgo incrementado de recidiva local en el grupo de inicio con quimioterapia (14% frente al 5%) y de recidiva a distancia en el grupo de inicio con radioterapia (32% frente al 20%); los factores pronósticos en ambos grupos fueron la permeación vascular-linfática, estado de los márgenes y afectación ganglionar. Y en el grupo de inicio con radioterapia fue más frecuente la leucopenia y la neutro-

TABLA 6. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* CON EXCISSION SOLA

Autores	Nº pacientes	Recidivas	Invasivas (%)
Lagios y cols. <sup>(56)</sup>	79	13 (16%)	46
Schwartz y cols. <sup>(57)</sup>	72	11 (15%)	27
NSABP B-06 <sup>(20)</sup>	21	9 (43%)	56
NSABP B-17 <sup>(58)</sup>	391	64 (16%)	50

penia febril durante la quimioterapia, así como más pacientes presentaron neumonitis. Este estudio sugiere que la secuencia de la irradiación o quimioterapia ha de decidirse según los factores pronósticos del tumor: las pacientes con alto riesgo de metástasis deberían tratarse primero con quimioterapia, y las de bajo riesgo de metástasis y alto riesgo de recidiva local debería iniciarse la radioterapia en 1,5 mes máximo de la cirugía. La administración concomitante de quimio-radioterapia no se considera en las pacientes en que la quimioterapia incluye antraciclinas, pero se acepta con el régimen de CMF. En la práctica diaria se inicia siempre por la quimioterapia adyuvante y se inicia la radioterapia al finalizar la quimioterapia que incluye antraciclinas o taxanos y se administra concomitantemente con CMF.

### Radioterapia en el tratamiento del carcinoma ductal *in situ*

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) o carcinoma intraductal de mama era relativamente infrecuente, pero hoy en día se está incrementando su diagnóstico gracias a los programas de cribado mamográfico para la detección precoz del cáncer de mama<sup>(54)</sup>. Su tratamiento es controvertido y ha conllevado a un amplio rango de terapéuticas, desde la mastectomía a la exéresis sola. Aunque la mastectomía es un tratamiento curativo de alrededor del 100% de las pacientes diagnosticadas de un CDIS con cualquier forma de presentación, microcalcificaciones o lesiones palpables, con tasas de recidivas del 0 y 4% a 5 y 10 años, respectivamente<sup>(55)</sup>; indudablemente representa un sobretratamiento en un subgrupo importante de

ellas, ya que es un hecho paradójico que a las pacientes con carcinomas invasivos palpables se les ofrezca una cirugía conservadora, mientras que con un tumor no infiltrante que puede no progresar a invasivo se le ofrezca un tratamiento más radical, como es la mastectomía. Por ello se estudió el tratamiento conservador, tanto excisión sola como excisión más radioterapia en este grupo de pacientes.

Los estudios que tratan el CDIS con excisión sola, en general son lesiones altamente seleccionadas, con tumores de bajo grado histológico y de pequeño tamaño tumoral (Tabla 6). Lagios y cols.<sup>(56)</sup> seleccionaron tumores menores o iguales a 25 mm, con un tamaño medio de 6,8 mm y tras excisión sola detectaron un 16% de recidivas. Schwartz y cols.<sup>(57)</sup> obtuvieron un 15% de recidivas en una serie con dos tercios de pacientes diagnosticadas por microcalcificaciones mamográficas menores de 25 mm, y en todos los casos se había realizado reexcisión. Por contra, en el ensayo del NSABP B-06<sup>(20)</sup> donde previamente se habían incluido 48 pacientes como carcinoma invasivo y posteriormente reclasificadas como CDIS, en todos los casos, excepto en uno, se trataba de tumores palpables, con un tamaño medio de 22 mm y alcanzando en el subgrupo de pacientes sin radioterapia el 43% de recidivas locales. Esta amplia variación en la tasa de recidivas indica la importancia en la selección de las pacientes para realizar únicamente cirugía limitada en el CDIS. Un hecho importante es el patrón de las recidivas locales tras la excisión, donde un 50% sigue siendo CDIS, pero el 50% restante recidivará en forma de carcinoma invasivo<sup>(58)</sup>, con poder metastizante.

TABLA 7. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* CON EXCISSION Y RADIOTERAPIA

Autores	Nº pacientes	Recidivas	Invasivas (%)
Silverstein y cols. <sup>(55)</sup>	103	10 (10%)	50
Solin y cols. <sup>(59)</sup>	261	28 (9,3%)	50
NSABP B-06 <sup>(20)</sup>	27	2 (7%)	50
NSABP B-17 <sup>(58)</sup>	399	28 (7%)	40

La adición de radioterapia a la excisión ha permitido reducir la tasa de recidivas a la mitad (Tabla 7)<sup>(58-61)</sup>. En el estudio NSABP B-06 el grupo analizado de CDIS los fallos locales descendieron del 43 al 7% al añadir radioterapia. En el estudio NSABP B-17 específicamente se valoraba el papel de la radioterapia en los CDIS y se comparaba aleatoriamente la cirugía conservadora sola o bien se añadía radioterapia, se incluyeron 818 pacientes con márgenes quirúrgicos libres, de las cuales el 80% habían sido diagnosticadas por cribado mamográfico. La radioterapia (50 Gy) post-cirugía exéresis redujo la tasa de recidivas locales del 16 al 7% a 5 años, y del 27 al 12% a 8 años<sup>(62)</sup>. Aunque la incidencia de las recidivas locales se redujeron significativamente con la radioterapia, el beneficio de la radiación fue más evidente para las recidivas con patrón invasivo, que se redujeron a los 5 años del 10,5 al 2,9%. Estos resultados se han confirmado en el estudio 10853 de la EORTC, que estudia 1.010 pacientes con 4,25 años de seguimiento medio, aunque con una reducción más moderada de las recidivas locales invasivas<sup>(63)</sup>. Estos datos apoyaron que se recomendara la irradiación postoperatoria de la mama para todas las pacientes diagnosticadas de un CDIS que recibían cirugía conservadora, a pesar que en el estudio del NSABP no se habían analizado subgrupos de pacientes para valorar los factores pronósticos y en un 40% de casos los tumores no habían sido medidos ni tampoco los márgenes. La evaluación patológica del grado nuclear, comedonecrosis, tamaño y amplitud de los márgenes es importante para predecir las recidivas y para identificar qué pacientes se pueden beneficiar de

radioterapia postoperatoria. Se desarrolló un algoritmo basado en tres factores: tamaño tumoral, amplitud del margen sano de la excisión y clasificación histológica, como índice pronóstico para tomar decisiones terapéuticas en el CDIS<sup>(64)</sup>. Sin embargo, se ha cuestionado tanto la reproducibilidad de las medidas del tumor, como la complejidad de la clasificación histológica. Recientemente se ha publicado un estudio sobre 469 pacientes diagnosticadas de un CDIS detectado mamográficamente y tratadas con cirugía conservadora las lesiones menores o iguales a 40 mm<sup>(65)</sup>, añadiendo radioterapia postoperatoria en 213 casos. En las lesiones mayores a 40 mm o cuando los márgenes eran persistentemente positivos a las reexcisiones se trataba con mastectomía. En este estudio se ha investigado si la amplitud de los márgenes, estratificados de acuerdo a los demás factores pronósticos, puede predecir la probabilidad de recidiva en pacientes que recibían o no radioterapia y únicamente se observó un beneficio estadísticamente significativo de la radioterapia postoperatoria en las pacientes cuyos márgenes libres eran menores de 1 mm de amplitud. Por lo tanto, la amplitud de los márgenes marcarán el criterio de la necesidad de radioterapia postoperatoria y si tras la exéresis quirúrgica existe afectación microscópica de los márgenes quirúrgicos se ha de indicar la reexcisión, tal como se aconseja en la Conferencia de Consenso del tratamiento del carcinoma ductal *in situ*, y que contempla que las pacientes con márgenes focalmente positivos o próximos y tratados con radioterapia, sin ampliación quirúrgica han de aceptar un mayor riesgo de recidiva local<sup>(66)</sup>.

**TABLA 8. QUIMIOTERAPIA CON O SIN RADIOTERAPIA POST-MASTECTOMÍA. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y GLOBAL A 10 AÑOS**

Estudio	Nº pac	Criterios Inclusión	SL	SG
Danish Breast Cancer <sup>(70)</sup>	1.708	≥ 1 g+ E II-III		
Quimioterapia			34%	45%
Quimio y RT			48%	54%
			p < 0,001	p < 0,001
British Columbia <sup>(71)</sup>	318	≥ 1 g+		
Quimioterapia	E I-II		41%	54%
Quimio y RT			56%	64%
			p = 0,007	p = 0,07

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; g: ganglios; RT: radioterapia.

### Radioterapia post-mastectomía

La radioterapia post-mastectomía se administra tras la mastectomía con la finalidad de reducir la tasa de las recidivas locales y regionales. La irradiación tras la mastectomía reduce por un factor de 3-4 la tasa de recidivas locales, pero, a pesar de esta reducción, ni en ensayos aleatorizados, ni en la revisión de un meta-análisis se observó que la radioterapia post-mastectomía se acompañe de un incremento en la supervivencia<sup>(67, 68)</sup>. El posible beneficio en cuanto a la reducción de la mortalidad por cáncer de mama se vio contrarrestado por un riesgo incrementado de enfermedad cardíaca radio-inducida<sup>(69)</sup>. Por esta razón y debido a su capacidad potencial de efectos adversos a largo plazo, la radioterapia tras mastectomía se venía indicando solamente en pacientes con alto riesgo de recidiva local o regional (tumores grandes, con invasión de la piel o pared torácica o con infiltración masiva axilar). Dos recientes ensayos aleatorizados han confirmado el impacto de la radioterapia post-mastectomía en la supervivencia<sup>(70, 71)</sup> en pacientes premenopáusicas diagnosticadas de un cáncer de mama de alto riesgo de recidiva locorregional, tratadas con CMF adyuvante. El beneficio fue en términos, no solamente de recidiva locorregional, sino también de supervivencia

(Tabla 8). En el ensayo danés<sup>(70)</sup> se analizaron un total de 1.708 pacientes premenopáusicas con uno o más ganglios infiltrados y/o un tumor de más de 5 cm (T3) y/o afectación cutánea (T4) (estadios patológicos II-III), tratadas con mastectomía total, disección axilar parcial (vaciado axilar insuficiente en un 15% de los casos (0-3 ganglios) y en un 61% se extirparon de 4 a 9 ganglios (por lo que en un 75% de los casos el número de ganglios analizados fue menor a 10) y quimioterapia tipo CMF con o sin radioterapia (48-50 Gy) en el lecho de la mastectomía y áreas ganglionares regionales (supra e infraclavicular, axila y cadena mamaria interna en los 4 espacios intercostales superiores). El grupo de pacientes que recibió irradiación junto a la quimioterapia, el riesgo proporcional de recidiva locorregional se redujo por un factor de cuatro, 9% frente a 32% en el grupo que no recibió radioterapia (p < 0,001). Además, en el grupo que recibió radioterapia se observó una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia global (54%) comparada con el grupo tratado con quimioterapia sin radioterapia (45%) (p < 0,001). Este impacto en la tasa de supervivencia se mantenía en los subgrupos de 1-3 ganglios positivos y más de 3 en función de haber recibido o no radioterapia. En el ensayo canadiense<sup>(71)</sup> se incluyeron 318

pacientes premenopáusicas con estadios I-II con uno o más ganglios axilares infiltrados, la radioterapia administrada post-cirugía fue de 37,5 Gy en la pared torácica y de 35 Gy en axila y cadena mamaria interna, mostrando similares resultados al estudio danés en términos de recidivas (25% frente a 13%, sin y con radioterapia, respectivamente), y con una reducción de la mortalidad por cáncer de mama; pero solamente con una tendencia a una mejor supervivencia al añadir la radioterapia, sin diferencias estadísticamente significativas, tanto en el grupo global como en los subgrupos de 1-3 ganglios positivos y más de 3. Estos resultados han reanudado el interés en la radioterapia post-mastectomía, aunque existen controversias<sup>(72-76)</sup> sobre estos ensayos, en cuanto al tipo de cirugía axilar en el danés, mayor proporción de tumores de peor pronóstico en el grupo de quimioterapia sola, el análisis conjunto de los estadios II y III y el esquema del tratamiento sistémico utilizado. Así, en el grupo de quimioterapia sola habían significativamente más pacientes con tumores mayores de 5 cm<sup>(135)</sup> que en el grupo de radioterapia<sup>(99)</sup> ( $p = 0,03$ ). De hecho, la necesidad de la radioterapia tras mastectomía en estadio III ya está establecida para conseguir un buen control locorregional. Se utilizó el régimen de CMF alterado del clásico y se ha demostrado que el alterado es inferior al clásico en términos de tasa de respuesta y supervivencia global<sup>(77)</sup> en enfermedad avanzada. La radioterapia se planificó sobre la pared torácica, ganglios de la cadena mamaria interna y axila (AP, PA) en todas las pacientes y está actualmente en estudio la irradiación separada de las cadenas ganglionares, por lo que no se puede estandarizar hasta conocer los resultados de estos ensayos. El beneficio y seguridad asociados a la combinación de radioterapia y distintos regímenes de quimioterapia, especialmente antraciclina y taxanos, está en investigación; sin embargo, el descenso de cuatro veces el riesgo de recidiva locorregional, probablemente conlleva un beneficio no despreciable en términos de control sistémico de la enfermedad y, en consecuencia, de la supervivencia en estas pacientes de alto riesgo. En resumen, y siguiendo las recomendaciones del

panel de expertos en cáncer de mama reunidos en febrero de 1998 en St. Gallen, y cuyas conclusiones se recogen en el Journal of National Cancer Institute<sup>(78)</sup>, la radioterapia post-mastectomía se ha de considerar en pacientes que, a pesar de una adecuada cirugía y tratamiento sistémico, tengan un alto riesgo de recidiva local (del 20% o más, por ejemplo, con cuatro o más ganglios axilares metastásicos, tumores de más de 5 cm, fijación a pared costal, invasión de piel, márgenes afectos o próximos y multicentricidad).

### **Radioterapia radical en el cáncer de mama localmente avanzado**

El cáncer de mama localmente avanzado representa un 10-15% del cáncer de mama y es una entidad que comprende un grupo heterogéneo de tumores con lesiones primarias de gran tamaño o bien lesiones pequeñas con extensa afectación axilar, o con metástasis ganglionar en el área supraclavicular, unos operables y otros inoperables. Según los criterios de Haagensen<sup>(79)</sup> son tumores técnicamente inoperables, o bien operables con baja probabilidad de control de la enfermedad. Este grupo de pacientes tiene un mal pronóstico en cuanto a supervivencia, y las terapias locorreccionales no consiguen un adecuado control de la enfermedad; así, en las series quirúrgicas publicadas que incluyen principalmente pacientes operables (III-A), con mejor pronóstico, la supervivencia a los 5 años varía entre un 3 y un 45%, y a los 10 años entre 0 y 30%<sup>(80)</sup>. La radioterapia se utilizaba en neoplasias técnicamente inoperables; por tanto, con sesgo de pacientes con peor pronóstico (III-B), pero a pesar de conseguir una respuesta clínica completa, la enfermedad progresa entre 12 y 24 meses. La supervivencia a los 5 años oscilaba entre el 10-30%, con mínima supervivencia a los 10 años. La combinación de cirugía y radioterapia ha demostrado un mejor control local, estando la supervivencia condicionada principalmente por las metástasis a distancia. Estudios prospectivos aleatorizados han demostrado que la asociación del tratamiento sistémico al tratamiento locorregional en el cáncer avanzado de mama mejora, tanto la supervivencia como la supervi-

vencia libre de enfermedad en este grupo de pacientes<sup>(80-83)</sup>. Se ha descrito una correlación directa entre el tamaño tumoral, la aparición de metástasis a distancia y la supervivencia global<sup>(83)</sup>, y eso podría indicar que el fallo del tratamiento primario para controlar la enfermedad localmente puede comprometer la supervivencia, postulado por diversos autores<sup>(84, 85)</sup>, con un tiempo medio significativamente menor en la aparición de las metástasis a distancia en función de la presencia o no de fallo locorregional<sup>(19, 84)</sup>. Por ello, actualmente la estrategia terapéutica en este grupo de tumores consiste en la combinación secuencial de un tratamiento sistémico y locorregional, con el objetivo de conseguir la máxima reducción de la masa tumoral con la erradicación de la enfermedad micrometastásica y un buen control locorregional. Aunque existen casos de carcinoma de mama localmente avanzado resecables en el momento del diagnóstico, la quimioterapia primaria permite valorar la quimiosensibilidad tumoral y permite cambiar el esquema terapéutico tras la cirugía en el caso de quimiorresistencia y seleccionar pacientes con ganglios positivos y quimiosensibles que se podrán beneficiar de un programa de quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo de *stem cells* periféricas. En consecuencia, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante permite individualizar los esquemas terapéuticos posteriores.

Los campos de irradiación incluirán la mama o el lecho de la mastectomía y las cadenas ganglionares regionales. La dosis total en la mama será de 50,4 a 60 Gy en 1,8-2 Gy por fracción y 5 fracciones a la semana. Si tras la radioterapia sigue sin ser factible la intervención, se realizará una sobredosificación con irradiación externa (electrones o fotones) o con un implante de 192-Iridio de 25-30 Gy, a determinar según el volumen residual de la enfermedad. Las áreas ganglionares recibirán 45-50 Gy si no hay evidencia de tumor macroscópico, de lo contrario se sobredosificarán con un campo de electrones con 10-15 Gy.

### **Carcinoma inflamatorio de mama**

El carcinoma inflamatorio de mama es una

forma relativamente poco común de la neoplasia de mama (menos del 4%) y se caracteriza por la presencia de signos inflamatorios con eritema, edema e induración de la piel con un borde erisipeloides, generalmente sin ninguna masa palpable subyacente. A pesar de que se trata de un cáncer de mama localmente avanzado, el carcinoma inflamatorio se ha de analizar independientemente por presentar una rápida evolución y peor pronóstico que el grupo global que componen el cáncer de mama localmente avanzado. Los resultados clínicos, un tanto dispares entre diversos autores vienen seguramente motivados por la diversidad de criterios diagnósticos del cáncer inflamatorio de mama. En las series en que la supervivencia es similar al grupo general del estadio III, posiblemente sea debido a que se habían incluido casos denominados "cánceres localmente avanzados con componente inflamatorio", no carcinoma inflamatorio. El tratamiento combinado de quimioterapia neoadyuvante seguido de mastectomía radical modificada e irradiación, es la mejor opción terapéutica para un buen control tumoral y supervivencia<sup>(86)</sup>.

La radioterapia convencional en el tratamiento del carcinoma inflamatorio de mama tiene una baja tasa de control locorregional; por ello se han estudiado esquemas alterados como la radioterapia hiperfraccionada acelerada que tiene beneficios prácticos por reducir el tiempo total del tratamiento y radiobiológicos.

Las ventajas radiobiológicas incluyen:

1. La redistribución de los clones tumorales supervivientes a fases más radiosensibles del ciclo celular.
2. La reoxigenación de las subpoblaciones tumorales hipóxicas entre fracciones.
3. Incremento de la intensidad de dosis en los tumores de rápida repoblación.
4. Mejoría del índice terapéutico con respecto a los tejidos de respuesta lenta con relación a los tejidos de reacción aguda y tumor.

Barker y cols.<sup>(87)</sup>, en el M.D. Anderson Hospital con radioterapia hiperfraccionada, describieron un control locorregional del 73% frente a un 54% con un esquema convencional y con menor

incidencia de complicaciones tardías. Posteriormente, Svoboda y cols.<sup>(88)</sup> describieron un control locorregional en tumores inoperables relacionado con la dosis total, y oscilaba del 15,8% con dosis menores de 40 Gy hasta del 100% con dosis mayores de 50 Gy, siempre administradas con hiperfraccionamiento. En el estudio de Ballo y cols.<sup>(89)</sup> el control locorregional no se vio beneficiado tras radioterapia hiperfraccionada con relación a la convencional, aunque fue bien tolerado. Los campos de irradiación han de incluir la mama y áreas ganglionares regionales, teniendo en cuenta que en la mama intacta se ha de obtener una adecuada dosis en la piel, por lo que en la mayoría de los casos se requerirá bolus para evitar la subdosificación de la misma si el tratamiento se realiza con fotones generados en un acelerador lineal.

### **Radioterapia en las recidivas post-mastectomía**

Las recidivas locorregionales tras mastectomía son recidivas de cáncer en la piel, tejido subcutáneo o músculo de la pared torácica o áreas ganglionares regionales y su probabilidad de aparición después de la mastectomía sin radioterapia oscila entre un 10 y un 20%, dependiendo del estado ganglionar y el tamaño tumoral, y asciende hasta un 45-50% en los tumores localmente avanzados (E-III)<sup>(90)</sup>. El 90% de las recidivas suelen aparecer antes de los 5 años de la mastectomía, siendo la localización más usual la pared costal (60%). La recidiva locorregional es un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis a distancia, hecho que ocurre en el 60-80% de casos, cercano o en el momento de la recidiva local<sup>(91)</sup>; por lo tanto, la recidiva locorregional no solamente disminuye la calidad de vida, sino que también puede disminuir la supervivencia global, ya que ésta a 5 años es del 64% en las pacientes con un buen control local tras el tratamiento frente al 35% sin control local ( $p = 0,001$ )<sup>(92, 93)</sup>. El tratamiento de elección de la recidiva local tras mastectomía ha evolucionado de la simple exéresis quirúrgica y radioterapia a un tratamiento multidisciplinario, siendo el tratamiento estándar hoy en día el que incluye tratamientos locales y sistémicos. Está bien documentado en la literatura la necesidad de admi-

nistrar radioterapia tras la exéresis de una recidiva<sup>(94)</sup>, ya que con sólo la exéresis se alcanza una tasa de recidivas del 67-76%, y un control local del 24%, comparado con el 38% cuando el tratamiento ha sido solamente radioterapia y del 40% con la combinación de ambas técnicas<sup>(95)</sup>. En lesiones múltiples o fijas o con signos inflamatorios, tras la confirmación histológica el mejor tratamiento es el sistémico y la radioterapia, por las pocas posibilidades de erradicación quirúrgica en ambas situaciones. Se han estudiado distintos esquemas de irradiación, entre ellos la radioterapia hiperfraccionada acelerada que tiene beneficios radiobiológicos y que ya se ha aplicado con éxito en el carcinoma inflamatorio.

El tratamiento de la recidiva local en pacientes previamente irradiadas se aconseja la exéresis lo más amplia posible, y si los márgenes están microscópicamente infiltrados añadir radioterapia, ya sea con electrones o con braquiterapia, para respetar los órganos críticos como son el pulmón y corazón.

Los factores pronósticos de la recidiva local que empeoran la supervivencia son:

1. La presencia de recidiva con lesiones múltiples.
2. Localización en fosa supraclavicular o parasternal.
3. Tamaño de la recidiva superior a 3 cm.
4. Intervalo libre de enfermedad menor a 24 meses.
5. Paciente premenopáusicas.
6. Respuesta parcial a la radioterapia.

Ante una recidiva locorregional de un cáncer de mama, el campo de radioterapia a diseñar ha de ser toda la pared torácica y áreas ganglionares para deducir la tasa de subsiguientes fallos locorregionales<sup>(96, 97)</sup>. La irradiación electiva del área supraclavicular reduce la tasa de una segunda recidiva en esta región del 16 al 5,6%<sup>(96)</sup>. Si la radioterapia se administra tras una exéresis completa de la recidiva la dosis total a administrar será de 50 Gy; para lesiones macroscópicas de menos de 3 cm se tendrá que administrar 60-65 Gy, y en lesiones mayores se requerirá dosis de 65-75 Gy<sup>(96)</sup>. Hay datos en la literatura que sugieren que los

resultados de la irradiación se pueden mejorar al asociar hipertermia<sup>(98)</sup>. Debido a la dificultad de control del fallo local post-mastectomía y, además, conociendo que comporta un empeoramiento serio de su pronóstico vital por el alto riesgo de metástasis a distancia, se debe prevenir en lo posible la aparición de la recidiva, administrando irradiación postoperatoria en las pacientes de alto riesgo de recidiva local o regional.

### **Secuelas del tratamiento radioterápico**

Las secuelas del tratamiento radioterápico están relacionadas con el volumen irradiado, la dosis total y la administración de quimioterapia concurrente. Tras irradiación radical en carcinoma avanzado de mama en el M.D. Anderson Cancer Center, el 20% de pacientes desarrollaron fibrosis subcutánea severa, 5-10% fracturas costales y neumonitis sintomática y un porcentaje menor tenía necrosis del tejido blando y piel. Estas complicaciones eran más frecuentes en los esquemas de dosis por fracción elevada<sup>(99)</sup>. También se ha descrito un 1,4% de plexopatía braquial sintomática, aunque la mayoría de pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante, y Pérez y cols.<sup>(83)</sup> anotaron una mayor incidencia de secuelas con la asociación de irradiación y quimioterapia.

## **RADIOTERAPIA PALIATIVA**

### **Metástasis óseas**

La tendencia metastatizante de las neoplasias mamarias, especialmente en los estadios avanzados, y el tropismo óseo en el cáncer de mama traducido en que alrededor del 75% de las pacientes con recidiva desarrollaron metástasis óseas, indica la frecuente situación clínica de cuadros algícos más o menos severos, impotencia funcional, fracturas patológicas, hipercalcemia y compresión medular que cursa con déficit neurológicos con dificultad para la deambulaci3n; y, todo ello, disminuye la calidad de vida de las pacientes. También nos encontraremos con síntomas secundarios a metástasis cerebrales, dolor secundario a un mazacote adenopático, disnea en un síndrome de

vena cava superior o hemoptisis por infiltraci3n tumoral bronquial.

El objetivo del tratamiento de las metástasis óseas es eliminar el dolor, prevenir el desarrollo de las fracturas patológicas, mejorar la movilidad y funci3n ósea, conociendo que la recalcificaci3n tras la radioterapia se produce entre un 65-85% de las lesiones líticas no fracturadas<sup>(100)</sup>. Cuando no es posible un enfoque curativo, hay que plantearse el tratamiento de los síntomas que son, en definitiva, los que determinarán la calidad de vida de las pacientes. El tratamiento paliativo tiene como objetivo el alivio de los síntomas con un procedimiento sencillo, rápido y con la mínima toxicidad posible y la radioterapia es eficaz para conseguirlo, ya que ha demostrado la capacidad de control algíco, consiguiéndose al menos una mejoría mínima del dolor en el 90% de los casos y una eliminaci3n completa del dolor entre el 54 y 66%<sup>(101, 102)</sup>. Tradicionalmente, el tratamiento consistía en administrar dosis de 30-40 Gy en 3-4 semanas con un fraccionamiento estándar de 2 Gy por fracci3n. Se ha demostrado que esquemas de radioterapia con dosis por fracci3n relativamente alta y administrada en corto período de tiempo (30 Gy/10 fracciones, 20 Gy/5 fracciones, 8 Gy/1 fracci3n) aportan igual eficacia en el control del dolor y duraci3n de la respuesta que esquemas con mayor protracti3n. Los resultados del estudio de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) concluye que no existe beneficio con la utilizaci3n de esquemas prolongados, excepto en pacientes que presentan una metástasis ósea única, en los que sí aconsejan dichos esquemas<sup>(103)</sup>. En una reciente revisi3n sistemática de los ensayos randomizados descritos en la literatura se demuestra que la eficacia de la radioterapia no varía según los distintos esquemas de irradiaci3n<sup>(104)</sup>. Las metástasis óseas múltiples diseminadas requieren distintos tratamientos, tanto médicos (hormonal, quimioterapia o bifosfonatos), como actínicos (irradiaci3n de múltiples localizaciones, irradiaci3n hemicorporal o estroncio-89).

### **Irradiaci3n hemicorporal**

Tanto la irradiaci3n con varios campos como

la irradiación hemicorporal han demostrado ser técnicas igualmente efectivas para controlar el dolor producido por diversas localizaciones óseas metastásicas<sup>(103)</sup>. La irradiación hemicorporal consiste en la irradiación en campos grandes que engloban o bien la parte superior o bien la inferior corporal. El ensayo aleatorio prospectivo de la RTOG 78-10 demuestra que una dosis única de irradiación hemicorporal es tan eficaz como la irradiación fraccionada convencional para controlar el dolor<sup>(105)</sup>, con un 60-80% de mejoría del dolor durante las primeras 72 horas tras el tratamiento. La pauta más habitual de irradiación hemicorporal es de una dosis única de 6 Gy en la parte superior corporal y 8 Gy en la inferior, con 6-8 semanas de separación entre ellos y que habitualmente es suficiente para una buena recuperación hematológica.

### **Estroncio-89**

El estroncio-89 es un radionúclido emisor beta puro que, administrado por vía endovenosa, se localiza en un 50% en la matriz mineral ósea, sobre todo donde hay un incremento del *turnover* óseo, el resto se elimina por la orina. Las lesiones óseas metastásicas acumulan el estroncio-89 en una cantidad muy superior al hueso normal, lo que permite una irradiación selectiva de las lesiones metastásicas. La indicación de tratamiento es en pacientes con dolor, por metástasis óseas múltiples, que no se controla bien con analgésicos y que por la diseminación precisaría de múltiples campos de radioterapia o una irradiación hemicorporal. El estroncio-89 presenta la ventaja, con relación a la irradiación hemicorporal, de ser un tratamiento rápido, con mejor tolerancia hematológica y que no requiere ingreso. A una dosis de 148 Mbq (4 mCi) por vía endovenosa, un 80% de los pacientes tienen una respuesta favorable y de ellos un 20% es completa; esta respuesta se mantiene, por término medio, durante 6 meses (4-15 m)<sup>(106)</sup>.

### **Bifosfonatos**

Los bifosfonatos habían sido utilizados previamente en el tratamiento de la osteoporosis, de la hipercalcemia y en la paliación de las metás-

tasis óseas, debido a su acción inhibitoria de la actividad de los osteoclastos cuando existe un incremento en la absorción ósea. Actualmente han mostrado su efectividad en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, lo que supone un avance conceptual en oncología. En las pacientes con alto riesgo de recidiva a distancia el uso de clodronatos como tratamiento adyuvante no solamente reduce la aparición y el número de metástasis óseas, sino también las viscerales<sup>(107)</sup>.

### **Metástasis vertebrales con compresión medular**

Las metástasis vertebrales pueden progresar y comprometer el canal medular, con signos neurológicos además del dolor local. La compresión epidural es una de las urgencias neurológicas en las pacientes diagnosticadas de un cáncer de mama, con una incidencia del 4%<sup>(108)</sup>. Su diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental a fin de evitar daño neurológico irreversible. El tratamiento estándar en el pasado era la cirugía descompresiva urgente con o sin radioterapia postoperatoria, pero algunos estudios han demostrado que la irradiación sola presenta los mismos resultados que la laminectomía y radioterapia combinadas en pacientes ambulatorios o paréticos que responden a los corticoides<sup>(108)</sup>. Por lo tanto, la cirugía será el tratamiento de elección cuando no se conoce el tumor primario con lesión única, en las recidivas post-radioterapia, en la progresión durante el tratamiento con radioterapia y en la inestabilidad vertebral<sup>(109-111)</sup>. La compresión medular constituye una urgencia oncológica, ya que las variables pronósticas más importantes son la deambulabilidad en el momento del diagnóstico y el inicio de la radioterapia antes de las 36 horas del diagnóstico. Pacientes con diversas histologías de diversos tumores primarios, con metástasis vertebrales y compresión medular y ambulatorios, tras tratamiento radioterápico tienen una mediana de supervivencia de 8 a 9 meses, frente a 2 meses en pacientes no ambulatorios<sup>(110)</sup>. No se ha establecido ni el fraccionamiento ni la dosis óptimos, debido a que los resultados no difieren en función del tipo de esquema de radioterapia que se admi-

nistre<sup>(111)</sup>, ya sea 30 Gy en 10 fracciones, 27 Gy en 6 fracciones (5 Gy por 3 fracciones más 4 Gy por 3 fracciones).

### Metástasis cerebrales

La incidencia de metástasis cerebrales en el cáncer de mama es muy variable según autores y oscila del 5,9 al 39%<sup>(112)</sup> y son normalmente múltiples (55-65%), pero pueden presentarse de forma única. Sólo un estudio prospectivo aleatorio ha comparado el resultado de la radiación cerebral sola en relación a la cirugía más radioterapia en las metástasis cerebrales únicas y la asociación de la cirugía aumentaba la supervivencia, disminuía las recidivas cerebrales y mejoraba la calidad de vida<sup>(113)</sup>. En dos estudios randomizados de la RTOG sobre la paliación de las metástasis cerebrales y comunicados por Borgelt y cols.<sup>(114)</sup>, donde se comparaban distintos esquemas de fraccionamiento y dosis total de irradiación se concluyó que tanto la función neurológica, la duración de la mejoría, el tiempo a la progresión y la supervivencia era similar en los distintos grupos, por lo que los esquemas de 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10 fracciones son los empleados más frecuentemente.

La irradiación holocraneal paliativa es el tratamiento de elección de las metástasis cerebrales múltiples, ya que aporta una rápida remisión de los síntomas neurológicos en el 75-90%. En las metástasis cerebrales únicas se aconseja también irradiación holocraneal después del tratamiento quirúrgico.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Borràs JM, Borràs J, Viladiu P, Bosch FX. *Epidemiologia i Prevenció del Càncer a Catalunya 1975-1992*. Institut Català d'Oncologia. Barcelona, 1997; pág. 93.
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;**47**:5-27.
3. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, Ries LA, Hankey BF, Miller BA, Edwards BK. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996;**88**:1571-1579.
4. Beral V, Hermon C, Reeves G, Peto R. Sudden fall in breast cancer death rates in England and Wales. *Lancet* 1995;**345**:1642-1643.
5. Garne JP, Aspegren K, Balldin G, Ranstam J. Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma: trends in Malmo, Sweden, 1961-1992. *Cancer* 1997;**79**(1):69-74.
6. Holfelder H. *Die roentgentherapie bei chirurgischen Erkranskeiten*. 1ª edición. Leipzig, Georg Thieme, 1928.
7. Pierquin B, Huart J. Experience with breast conserving approaches at the Hospital Henry Mondor. En: Tobias JS, Peckham MJ (eds). *Primary management of breast cancer*. Londres: Arnolds, 1985; 80-81.
8. Fisher B. The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer: a critical appraisal. *Curr Probl Surg* 1970;**23**:1-53.
9. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M y cols. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;**305**:6-11.
10. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M y cols. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 1989;**14**:177-184.
11. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C y cols. Five-year results of a randomized trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; **312**(11):665-673.
12. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut

- T, Mignolet F, Olthuis G y cols. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORT trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; **28(A)**:801-805.
13. Blichert-Toft RC, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, Mouridsen HT. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Mongr* 1992; **11**:19-25.
  14. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, D'Angelo T, Steinberg SM, De Moss E y cols. Mastectomy vs breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: A randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; **10**:976-983.
  15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer an overview of the randomised trials. *N Engl J Med* 1995; **333**:1444-1455.
  16. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M y cols. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1,232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 1990; **211**(3):250-259.
  17. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Salvadori B, Zucali R, Banfi A y cols. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; **6**:671-673.
  18. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, Del Vecchio M y cols. Breast conservation in a Safe Method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; **31**(10): 1574-1579.
  19. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996; **14**:1558-1564.
  20. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L y cols. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; **320**(13):822-828.
  21. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; **333**:1456-1461.
  22. Mustakallio S. Conservative treatment of breast cancer: Review of 25 years follow-up. *Clin Radiol* 1972; **23**:110-116.
  23. Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR. Conservative management of operable breast cancer. Ten years experience at the Foundation Curie. *Cancer* 1978; **42**:2045-2053.
  24. Pierquin B, Otmezguine Y, Lobo P. Conservative management of breast carcinoma. *Acta Radiol Oncol* 1983; **22**(2):101-107.
  25. Amalric R, Santamaría F, Robert F, Seigle J, Altschuler C, Kurtz JM y cols. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. *Cancer* 1982; **49**:30-34.
  26. Montague E, Schell S, Romsdahl M, Ames F. Conservation surgery and irradiation in clinically favorable breast cancer: The M.D. Anderson Experience. *Cancer* 1984; **54**:2668-2672.
  27. Kurtz JM, Amalric R, Delouche G, Pierquin B, Roth J, Spitalier J. The second ten years: long-term risk of breast conservation in early breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; **13**:1327-1332.

28. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M y cols. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;**328**:1587-1591.
29. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. Five-year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994;**86**:717-722.
30. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P y cols. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update. *J Natl Cancer Inst* 1996;**88**:1659-1664.
31. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN y cols. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996;**348**:708-713.
32. Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence post-lumpectomy is predictive of subsequent mortality: Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**30**:11-16.
33. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, Eberlein TJ, Love SM, Mayzel K y cols. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996;**77**:1094-1100.
34. Kantorowitz DA, Poulter CA, Sischy B, Paterson E, Sobel SH, Rubin P y cols. Treatment of breast cancer among elderly women with segmental mastectomy or segmental mastectomy plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;**15**:263-270.
35. Goodwin JS, Samet JM. Care received by older women diagnosed with breast cancer. *Cancer Control* 1994;**1**:313-319.
36. Harris JR, Recht A, Amalric R, Calle R, Clark RM, Reid JG y cols. Time course and prognosis of local recurrence following primary radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;**2**:37-40.
37. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 1990;**65**:1867-1878.
38. Hermann RE, Esselstyn CB, Grundfest-Broniatowski S, Steiger E, Vogt DP, Broughan TA y cols. Partial mastectomy without radiation is adequate treatment for patients with stages 0 and 1 carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1993;**177**:247-253.
39. Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: Results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996;**39**:223-227.
40. Van Limbergen E, Van den Bogaert W, Van der Schueren E, Rijnders A. Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer, analysis of patients and treatment and local control. *Radiother Oncol* 1987;**8**:1-9.
41. Recht A, Silen W, Schmitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA y cols. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;**15**:255-261.
42. Bartelink H, Borger JH, Van Dongen JA, Peterse JL. The impact of tumor size and histology on local control after breast conserving therapy. *Radiother Oncol* 1988;**11**:297-305.
43. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of T1S, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving therapy. *Cancer* 1985;**56**:979-990.
44. Pérez CA, Taylor ME, Halverson K, García D,

- Kuske RR, Lockett MA. Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: a non-randomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**34**(5):995-1007.
45. Farrús B, Biete A, Velasco M, Ferrer F, Muñoz M, Casals J y cols. Estudio de los factores pronósticos de recidiva local en el tratamiento conservador del cáncer de mama estadio I-II. *Neoplasia* 1998;**15**: 118-125.
46. Solin LJ, Danoff BF, Schwartz GF, Galvin JM, Goodman RL. A practical technique for the localization of the tumor volume in definitive irradiation of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;**11**:1215-1220.
47. Ganz P, Schag A, Lee J, Polinsky M, Tan S. Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer* 1992;**69**:1729-1738.
48. Liljegren G, Holmberg L, Westman G y the Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with sector resection with or without radiotherapy. *Eur J Cancer* 1993;**29**(15):2083-2089.
49. Sacchini V, Luini A, Agresti R, Greco M, Manzari A, Mariani L y cols. The influence of radiotherapy on cosmetic outcome after breast conservative surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**(1):59-64.
50. Dewar JA, Benhamou S, Benhamou E, Arriagada R, Petit JY, Fontaine F y cols. Cosmetic results following lumpectomy, axillary dissection and radiotherapy for small breast cancer. *Radiother Oncol* 1988;**12**:273-280.
51. Farrow DC, Hunt WC, Samet JM. Geographic variation in the treatment of localized breast cancer. *N Engl J Med* 1992;**326**:1097-1101.
52. Hand R, Sener S, Imperato J, Chmiel JS, Sylvester JA, Fremgen A. Hospital variables associated with quality of care for breast cancer patients. *JAMA* 1991;**266**:3429-3432.
53. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF y cols. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;**334**:1356-1361.
54. Vicini FA, Lacerma MD, Goldstein NS, Horwitz EM, Dmuchowski CF, White JR y cols. Ductal carcinoma in situ detected in the mammographic era: An analysis of clinical, pathologic and treatment-related factors affecting outcome breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**39**(3): 627-635.
55. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ y cols. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases): clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;**66**:102-108.
56. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ: frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989;**63**:618-624.
57. Schwartz GF, Finkel GC, García JC, Patchefsky AS. Sub-clinical ductal carcinoma in situ of the breast: treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992;**70**:2468-2474.
58. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N y cols. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;**328**:1581-1586.
59. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA y cols. Fifteen-year results of breast conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996;**14**:754-763.
60. McCormick B, Rosen PP, Kinne DW, Cox L, Yahalom J. Ductal carcinoma in situ of the breast: an

- analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**:289-292.
61. Silverstein MJ, Cohlan BF, Gierson DE, Farmanski M, Gamagami P, Colburn WJ y cols. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992;**28**:630-634.
62. Fisher B, Dignam J, Wolmark N. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;**16**:441-452.
63. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delle-donne V, Rouanet P y cols. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 2000;**355**:528-533.
64. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;**77**:2189-2192.
65. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S y cols. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;**340**:1455-1461.
66. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus Conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999. *Cancer* 2000;**88**(4):946-954.
67. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C y cols. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;**12**:447-453.
68. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995;**333**(30):1444-1455.
69. Cuzick J, Stewart R, Rutqvist L, Redmond C, Houghton J y cols. Overview of randomised trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treatment Rep* 1987;**71**:15-29.
70. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F y cols. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;**337**(14):945-955.
71. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE y cols. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;**337**:956-962.
72. Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, Gelber RD. Radiotherapy and chemotherapy in high-risk breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1998;**338**:330-331.
73. El-Tamer M, Homel P, Braverman AS. Radiotherapy and chemotherapy in high-risk breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1997;**338**(5):329.
74. Wolberg WH, Robins HI. Radiotherapy and chemotherapy in high-risk breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1997;**338**(5):330.
75. Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, Gelber RD. Radiotherapy and chemotherapy in high-risk breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1997;**338**(5):330.
76. Raffle MB. Radiotherapy and chemotherapy in high-risk breast cancer (letter). *N Engl J Med* 1997;**338**(5):331.
77. Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, Gregory WM, Smith P, Knight RK y cols. Classical CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in post-menopausal patients with advanced breast cancer: an EORTC Breast Cancer Cooperative Group Phase III Trial (10808). *Eur J Cancer* 1991;**27**:966-970.
78. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn H-J. Meeting Highlights: International Consensus Panel on

- the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;**90**(21):1601-1608.
79. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, Chu F, Holland JF, Thirlwell MP y cols. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 1988;**6**(2):261-269.
  80. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced non-inflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990;**15**:137-147.
  81. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, Swain S, O'Shaughnessy J, Bader JL y cols. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;**23**(5):949-960.
  82. Bartelink H, Rubens RD, Van der Schueren E, Sylvester R. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: A European organization for research and treatment of cancer randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1997;**15**(1):207-215.
  83. Pérez CA, Graham ML, Taylor ME, Levy JF, Mortimer JE, Philpott GW y cols. Management of locally advanced carcinoma of the breast. I. Non-inflammatory. *Cancer* 1994;**74**:453-465.
  84. Touboul E, Buffat L, Lefranc JP, Blondon J, Deniaud E, Mammar H y cols. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**34**(5):1019-1028.
  85. Farrús B, Muñoz M, Bascón N, Galán M, Mollà M, Arenas M y cols. *Impact of local-regional control on overall survival in non-inflammatory T4 breast cancer treated by triple-modality regimen*. Breast Diseases 1998, 10th Int Cong: 805-809.
  86. Pérez CA, Fields JN, Fracasso PM y cols. Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994;**74**:466-476.
  87. Barker JL, Montague DE, Peters LJ. Clinical experience with irradiation of inflammatory carcinoma of the breast with and without elective chemotherapy. *Cancer* 1980;**45**:625-629.
  88. Svoboda VH, Krawczyk J, Krawczyk A. Seventeen years experience with accelerated radiotherapy for carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;**24**:65-71.
  89. Ballo MT, Strom EA, Prost H, Singletary E, Thriault RL, Buchholz TA y cols. Local-regional control of recurrent breast carcinoma after mastectomy: Does hyperfractionated accelerated radiotherapy improve local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**44**:105-112.
  90. Spratt IS. Locally recurrent cancer after radical mastectomy. *Cancer* 1967;**20**:1051-1053.
  91. Smith I. Recurrent disease. En: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW. *Breast diseases*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1987; 373-374.
  92. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Yeh IT, Schultz DJ, Weiss MC y cols. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**:299-310.
  93. Kantarjian HM, Hortobagyi GN, Smith TL, Blumenschein GR, Montague E, Buzdar AU y cols. The management of locally advanced breast cancer a combined modality approach. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;**20**:1353-1361.
  94. Dahlstrom K, Andersson A, Andersen M. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. *Cancer* 1993;**72**:774-777.
  95. Bedwinek JM. Natural history and management of

- isolated loco-regional recurrence following mastectomy. *Sem Rad Oncol* 1994;**4**:260-269.
96. Halverson KJ, Pérez CA, Kuske RR, García DM, Simpson T, Fineberg B. Survival following loco-regional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;**23**:285-291.
97. Stadler B, Kogelnik HD. Local control and outcome of patients irradiated for isolated chest wall recurrences of breast cancer. *Radiother Oncol* 1987;**8**: 105-111.
98. González DG, Van Dijk JDP, Blanca LECM. Chest wall recurrences of breast cancer: results of combined treatment with radiation and hyperthermia. *Radiother Oncol* 1988;**12**:95-103.
99. Spanos WJ, Montague DE, Fletcher GH. Late complications of radiation only for advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;**6**:1473-1476.
100. Body JJ. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone* 1992;**13**:557-562.
101. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991;**9**:509-524.
102. Rasmusson B, Vejborg I, Jensen AB, Andersson M, Banning AM, Hoffmann T y cols. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up. *Radiother Oncol* 1995;**34**:179-184.
103. Tong C, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;**50**:893-899.
104. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Pérez CA. Bone metastasis: Review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**44**:1-18.
105. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J y cols. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastasis from solid tumors: Final Radiation Therapy Oncology Group Report. *Cancer* 1986;**58**:29-36.
106. Informe de la Societat Catalana de Medicina Nuclear. *Tractament del dolor ossi metastàtic amb Estronci-89*. SCMN. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears 1999;**4**:1-5.
107. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D y cols. *N Engl J Med* 1998;**339**:357-363.
108. Hill ME, Richards MA, Gregory WM, Smith P, Rubens RD. Spinal core compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br J Cancer* 1993;**68**: 969-973.
109. Landmann C, Hünig R, Gratzl O. The role of laminectomy in the combined treatment of metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;**24**:627-634.
110. Ampil F. Epidural compression from metastatic tumor with resultant paralysis. *J Neuro Oncol* 1989;**7**:129-136.
111. Tombolini V, Zurlo A, Montagna A, Notarianni E, Osti MF, Enrici RM y cols. Radiation therapy of spinal metastases: results with different fractionations. *Tumori* 1994;**80**:353-356.
112. Peretti-Viton P, Margain D, Murayama N, Kadr I, Peragut JC. Brain metastases. *J Neuroradiol* 1991;**18**:161-172.
113. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ y cols. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastasis to the brain. *N Engl J Med* 1990;**322**:494-500.
114. Borgelt B, Gelber R, Kramer S. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;**6**:1-9.

# Seguimiento en el cáncer de mama

M. Prats Esteve

El seguimiento de la paciente tratada por cáncer de mama ha sido durante muchos años una rutina obligada a la que se han ido añadiendo medios técnicos y adaptando las pautas. Se partía del sentimiento empírico de hacer lo que parecía mejor dentro de la obligación de atención a la paciente sin sacrificar la calidad al posible costo.

Como ha sucedido con otros paradigmas de la Oncología mamaria, en época reciente ha sido discutida esta estrategia y sobre la base de diversos estudios coste-beneficio, hay quien en este momento no sólo desaconseja, sino que la critica y la desprestigia. Sin embargo, y especialmente en los ensayos clínicos, se preconiza un seguimiento muy intenso y pautado que hay quien defiende que debería ser la norma para todas las pacientes. Otros médicos piensan que la pauta correcta en clínica asistencial es un seguimiento intermedio, especialmente intentando reducir costos. En la práctica, el médico se enfrenta, pues, ante el dilema de no hacer seguimiento/hacer un seguimiento moderado/o seguir aplicando los métodos potencialmente más efectivos, como unas pautas rígidas.

El seguimiento clásico lo podemos definir, como una serie de exploraciones practicadas de forma pautada a toda paciente tratada por cáncer de mama, con la finalidad de descubrir de forma precoz recidivas y metástasis en las localizaciones más frecuentes. Hoy se le llama "seguimiento intensivo". Si se piensa que al menos el 50% de estas mujeres están curadas, que cada vez se inclu-

yen en las pautas exploraciones más costosas y más frecuentes, aunque ninguna de ellas sea totalmente sensible y específica, y que en el 70% de las metástasis se descubren por aparición de sintomatología que detecta la propia paciente, no hace falta recurrir a detallados estudios para valorar que de forma global la relación costo-beneficio es negativa. Si además añadimos la opinión expresada en algunos trabajos de que el tratamiento de la enfermedad metastásica en fases más precoces no muestra beneficios estadísticamente comprobables, llegaríamos a la conclusión de que al no ser beneficioso y ser costoso, no sólo es innecesario, sino que incluso debería ser proscrito. Por esto se le contraponen el concepto de "seguimiento minimalista" que en su grado máximo sería no hacer nada y explorar sólo ante manifestaciones clínicas, a demanda de la paciente.

De todas formas, ésta es una visión simplista, pues no se tiene en cuenta otros parámetros:

## SEGUIMIENTO

Debe ser un concepto mucho más amplio que la detección de un fracaso del tratamiento oncológico, que debe incluir aspectos psicológicos, de rehabilitación, de calidad de vida, de relación con otras enfermedades, etc.

- Que el riesgo de cada paciente es diferente y, por lo tanto, no debería haber pautas uniformes.

- Que además, estas pautas deben ser variables en el tiempo de acuerdo con la variabilidad de presentación de los diferentes eventos negativos.
- Que es evidente que en algunas localizaciones metastásicas va a ser muy útil para la calidad de vida su descubrimiento antes de las manifestaciones clínicas.
- Que con las quimioterapias intensivas y el empleo de tratamientos dirigidos a nuevas dianas, en algunas circunstancias existen publicaciones que inducen a pensar que en este momento la curación de la paciente metastásica es posible y lógicamente esto será más válido cuanto menor sea la evolución del proceso. Sin duda, en el momento en que se considere que el tratamiento de la enfermedad metastásica prolonga la supervivencia, se iniciará un nuevo movimiento del péndulo dejando el minimalismo para buscar las pautas más efectivas de detección, que pueden ser más costosas que lo que consideramos hoy como seguimiento intensivo.
- Que la paciente tratada por cáncer, en el ámbito en que vivimos, toda su salud física y mental gira en torno a este hecho que va a pasar a ser el centro de su atención y sin embargo, puede tener otras afecciones no relacionadas.
- Que el control de las pacientes no pautado haciendo que acudan sólo ante manifestaciones clínicas, no se ha demostrado que disminuye los costos, sino que al menos teóricamente puede aumentar el número de consultas y exploraciones inútiles.
- Que las pacientes que entran en ensayos clínicos se someten a unas pautas de control muy estrictas y será muy difícil comprender a las demás por qué no lo hacen, o a estas mismas pacientes convencerlas de la bondad de dejar de controlarse en un momento dado.
- Que cada vez es más evidente el carácter crónico de la enfermedad neoplásica y la existencia de largos intervalos libres de enfermedad.

Por todas estas razones, yo me muestro partidario del seguimiento de la paciente tratada por

cáncer de mama, si bien para defender esta postura deben aclararse los siguientes aspectos:

- Definición de seguimiento
- ¿Para qué debe servir?
- ¿Por qué hay que realizarlo?
- ¿Cómo debe efectuarse?
- ¿Cuándo deben realizarse las pruebas?
- ¿Quién debe ser el responsable de este concepto amplio de seguimiento?

Ello ya nos permite adelantar que vamos a defender un seguimiento global, no sólo de la enfermedad, sino de la enferma, que no puede existir una pauta generalizada, sino adaptada a los criterios de la posible evolución de cada caso concreto y que esta táctica a la vez individualizada pero con necesidad de conocimientos y medios multidisciplinarios, deberá ser realizada bajo la dirección de un médico responsable y coordinador con una base de conocimientos amplia y en un medio capaz de proporcionar las diferentes disciplinas necesarias. Esto es, se requiere un senólogo y una unidad de patología mamaria.

## DEFINICIÓN

Seguimiento viene de seguir, que no es sólo "ir en busca de una persona o cosa"; en este caso, un hecho indicativo de que la enfermedad no está controlada (recidiva o metástasis) sino que también significa "proseguir o continuar", y esto presupone comprender globalmente a la enferma tratada por cáncer de mama y asumir que tiene unas necesidades psicológicas, físicas, de enfermedades relacionadas, que pueden necesitar apoyo psicológico, de rehabilitación de diagnóstico y tratamiento a lo largo de toda su vida, así como aceptar el hecho de que puede presentar otras enfermedades o necesidad de tratamiento o situaciones especiales, como deseo de embarazo, afrontamiento de la menopausia, etc., que también deben ser valoradas en relación a su patología central, que es el cáncer de mama, potencialmente curado o no.

O sea, que, a la pregunta de ¿para qué...?, hay que contestar que el seguimiento es una actitud

asistencial en la que un médico responsable del enfoque global de la paciente continúe sus cuidados en todo lo relacionado con la enfermedad y su tratamiento y también pueda detectar la aparición de eventos oncológicos con la finalidad de tratarlos adecuadamente para proporcionarle mejor calidad de vida y darle posibilidades de curación, si existen. Por otra parte, es imprescindible para controlar la eficacia de nuestros tratamientos y para investigar nuevas terapéuticas.

En relación al ¿por qué...?, en primer lugar, porque es necesario que la paciente tenga un médico responsable que coordine las diversas actuaciones de control y de ajuste terapéutico de las afecciones que pueda presentar para tener la mejor calidad de vida e incluso en el estado actual de los conocimientos, permitir la curación en situaciones hasta ahora no controlables.

En cuanto al ¿cómo...? y ¿cuándo hay que hacerlo...?, hay que procurar obtener criterios, especialmente en lo referente al control oncológico para adaptar las posibilidades al riesgo local y sistémico previsible, aumentando la vigilancia en aquellos períodos de tiempo donde la probabilidad de recidiva o metástasis sea más alta.

En cuanto a ¿quién debe de hacerlo...?, queda claro que debe hacer un médico responsable con dedicación especial y conocimientos amplios que permita la coordinación de todas las actuaciones. Sin embargo, existen publicaciones que hablan de mejor aceptación cuando se hace en el ámbito de la asistencia primaria. En la práctica hay que valorar la sobrecarga de este sector de la asistencia. Su participación sólo sería efectiva con unos protocolos muy claros y una muy buena correlación con las unidades especializadas. Por otra parte, es difícil evaluar el costo de esta práctica, pues pequeñas sintomatologías pueden obligar a exhaustivos estudios.

En la práctica es importante diferenciar este concepto de seguimiento, de los controles que se hacen a la paciente durante el tratamiento complementario, por ejemplo, o en aquellas encuadradas en ensayos clínicos. De todas formas, estas pacientes son hoy en día mayoría y será un problema el momento de dejar de controlarlas.

## LOS ASPECTOS DEL SEGUIMIENTO

### a. Psicológico

En el momento del diagnóstico del cáncer de mama, la paciente adquiere el concepto de gravedad y de posibilidad de complicaciones y de muerte, tanto si recibe una explicación correcta por parte del médico, como especialmente si no la recibe. A partir de este momento, el cáncer se va a convertir en el centro de su vida. En los primeros tiempos la paciente se va a ver sometida a tratamientos generalmente por más de un especialista y a múltiples visitas de control y cuidados especiales. Además va a entrar en un mundo medicalizado y en contacto con otras pacientes, donde posiblemente adquirirá una información sesgada y sin duda se verá inmersa en una "cultura de controles" que impera en estos medios. Por otra parte, desde el punto de vista médico y en el estado actual de nuestros conocimientos, con la posibilidad de recidivas, metástasis o nuevas neoplasias alejadas en el tiempo, no recibirá nunca un alta médica definitiva y tajante. Todo ello implica una tremenda dificultad para decidir por parte del médico un momento en el que deja de "protegerse" a esta paciente y, por otra, para que la paciente acepte con tranquilidad controlarse ella misma y decidir cuándo debe o no asistir a la visita del especialista.

### b. Rehabilitación

Los problemas físicos y psicológicos relacionados con el tratamiento: alteraciones locales, linfedema, problemas estéticos, falta de adaptación a la propia imagen, el entorno personal y social, etc., no son exclusivos de los primeros momentos de la evolución post-terapéutica, sino que pueden presentarse en cualquier momento. El control de estos aspectos también debe estar en cierto modo pautado en el seguimiento global de la paciente.

### c. Afecciones relacionadas

Un ejemplo típico es el de hiperplasias endometriales y aunque en baja medida también carcinoma endometrial asociado al tratamiento con tamoxifén. Este riesgo exige también una moni-

torización especial de ciertas pacientes y precisamente no en los primeros años de la evolución, sino a largo plazo en tratamientos prolongados.

#### **d. Otras neoplasias en riesgo**

Cada vez conocemos mejor la posibilidad de asociación de otras neoplasias en relación a factores posiblemente genéticos. En grupos seleccionados (no en todas las mujeres) estará indicado detectar, por ejemplo, la aparición de neoplasias de ovario o de colon.

#### **e. Otras afecciones intercurrentes y tratamientos**

A veces la propia paciente olvida que está sujeta a padecer cualquier enfermedad sin relación alguna con su proceso neoplásico. A veces existirán dificultades para un diagnóstico diferencial correcto y temor a la metástasis puede llevar al médico a actitudes exageradas que, sin duda, angustiarán a la paciente y no serán beneficiosas. Igualmente habrá que valorar ciertos tratamientos a los que deba ser sometida la paciente, siendo el ejemplo más típico la discusión de un tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia, que deberá ser valorado, no sólo por el especialista que lo indique, sino por el médico responsable del control de la mujer, con una visión amplia de sus pros y sus contras y una explicación correcta, intentando en lo posible integrar los controles necesarios para evitar la polidependencia de la paciente que sin duda originará no sólo repeticiones de pruebas y aumento de costo, sino muchas veces desconcierto. Igualmente, otros acontecimientos como el planteamiento de un embarazo, etc., deben ser encuadrados en este concepto global de seguimiento.

#### **f. Seguimiento oncológico**

Éste es el objetivo único en el seguimiento clínico y donde el empleo de pautas sistematizadas ha dado lugar a la polémica reciente. La reaparición de la enfermedad y, por tanto, la evidencia de no curación y necesidad de mayor tratamiento puede presentarse a nivel local en forma de recidiva, de segundo tumor primario o de neo-

plasia contralateral y a nivel sistémico en forma de metástasis. El riesgo de aparición de estos eventos tiene una serie de condicionantes que han de marcar los criterios de seguimiento, haciendo imposible una pauta única. Estos condicionantes son para la recidiva local no sólo el tipo de tumor, sino las características del resto de la glándula y el tipo de tratamiento empleado, y para el fracaso sistémico la valoración de riesgo de metástasis de la enfermedad neoplásica considerada globalmente.

#### **g. Control local**

Disponemos de la exploración clínica, la mamografía, la ecografía, la punción, la termografía y la resonancia magnética nuclear. La indicación de cada una de estas técnicas y su pauta va a depender de múltiples factores sin olvidar la disponibilidad y experiencia en cada uno de ellos. Por ejemplo, si consideramos un carcinoma in situ tratado por mastectomía, el control local va a ser irrelevante y seguramente meramente clínico. En el caso de tratamiento conservador del carcinoma in situ, el control local va a pasar a primer término y va a depender del tipo de tumor y del aspecto del resto de la glándula; así, un carcinoma lobulillar in situ o un carcinoma intraductal de bajo grado extirpado globalmente y con una mama de aspecto radiológico normal, va a necesitar un control por mamografía a períodos anuales; sin embargo, formas de mayor agresividad o de mayor posibilidad de multifocalidad -como pueden ser los comedorcarcinomas de alto grado con necrosis y a mayor abundamiento en una mama densa de difícil estudio- van a requerir controles más estrechos, estando justificado en algunos casos más de dos exploraciones al año, al añadir la resonancia magnética a partir de los 12 meses de finalizado el tratamiento y teniendo en cuenta que el riesgo de aparición de una recidiva o especialmente de una nueva neoplasia en estos casos se presenta con más facilidad pasados unos años y las principales estadísticas valoran los intervalos de hasta 10 y 15 años. En el caso del carcinoma in situ, el riesgo de metástasis a distancia si el diagnóstico ha sido correcto es inexistente y aquí el seguimiento

general será especialmente en el aspecto que hemos denominado global, más que en el oncológico.

Cuando hablamos de carcinomas invasivos los controles locales van a estar en relación con el tamaño del tumor y con el tratamiento efectuado, lo que nos llevará a configurar grupos diferentes, sin olvidar tampoco que la aparición de nuevas neoplasias, tanto en la mama contralateral como en la mama conservada, se van a presentar alejadas en el tiempo con un porcentaje de incremento de un 1% anual hasta llegar a un 20%. Ello justifica un seguimiento prolongado y adecuado de estas pacientes. El control sistémico también va a depender del riesgo de metástasis, pudiendo en este momento establecerse grupos con mayor y menor probabilidad a los que adaptar pautas de seguimiento más o menos intensivas. En general, y descartando los tumores muy evolutivos, las pautas adolecen de ser más intensas en los primeros años, donde el riesgo es relativamente más bajo, e ir declinando en los años posteriores, donde muchas veces el riesgo aumenta y después permanece estabilizado durante mucho tiempo.

En cuanto a la detección precoz de metástasis, aparte de la discusión sobre su utilidad, el problema está en la sensibilidad, especificidad y costo de las pruebas que empleamos. Una parte importante del esfuerzo debe consistir no en suprimirlas, sino en conseguir mayor sensibilidad y especificidad. Para ello hay que lograr, en primer lugar, una calidad estándar y controlada de las pruebas que se realizan y, en segundo lugar, concretar las indicaciones para las nuevas técnicas (PET, etc.).

Una pauta del seguimiento general incluiría la exploración clínica, la analítica sanguínea con marcadores tumorales, la radiografía de tórax, la gammagrafía ósea y la ecografía hepática; pero no empleados de forma rutinaria e indiscriminada, sino estableciendo unos grupos.

Según lo expuesto debería establecerse un cuadro clasificando, por un lado, la enfermedad y el

tipo de tratamiento recibido, estableciendo unos niveles de riesgo local y sistémico y, por otro lado, unos controles con una pauta básica de lo que hemos expuesto como control global y unos niveles de exploraciones con intención de valoración sistémica de baja/media y alta intensidad, según los métodos exploratorios que se indiquen y la frecuencia de su aplicación. Es indispensable explicar a la paciente la pauta que va a seguir con sus posibilidades y limitaciones. El retraso en la detección de una metástasis puede ser motivo de litigio médico-legal a pesar de que la evidencia científica actual no demuestra beneficio del seguimiento. Para solucionar este problema ya existen protocolos de sociedades científicas; pero en la práctica es necesario además convencer, no sólo al médico, sino también a la mujer y especialmente a abogados y jueces.

En resumen, creemos que seguimiento no es un concepto rígido y que pueda generalizarse, sino que debe verse como una actitud médica amplia, no sólo oncológica sino global. Si bien la teoría hoy día está claramente a favor de un seguimiento minimalista, en la práctica pueden existir incongruencias y dificultades para aplicarlo. Por todo ello se precisa un médico responsable que puede ser cualquiera de los especialistas que han intervenido en el proceso terapéutico de la paciente, pero que tenga la formación básica suficiente en las otras especialidades, desde los aspectos psicológicos, hasta las diferentes posibilidades terapéuticas, curativas, paliativas y de los métodos diagnósticos. Esto lleva al reconocimiento de un médico con especial dedicación a la patología mamaria que hemos denominado desde hace tiempo senólogo o mastólogo, y que debe trabajar dentro de una Unidad de Patología Mamaria suficientemente preparada para atender a este grupo cada vez más numeroso de pacientes tratadas, con una estrategia correcta para proporcionar al máximo de beneficios considerados globalmente, con el mínimo de costos.



# Anatomía patológica de los tumores ováricos epiteliales

J. Prat

## TUMORES OVÁRICOS

Los tumores ováricos son bastante frecuentes. La mayoría (80%) son benignos y ocurren generalmente en mujeres jóvenes, mientras que los malignos se encuentran más a menudo en pacientes de edad avanzada. Entre los cánceres ginecológicos, el de ovario es el tercero en frecuencia después de los de cérvix y endometrio. Sin embargo, presenta una tasa de mortalidad más elevada debido a la dificultad que existe para realizar el diagnóstico precoz. De hecho, más del 60% de las pacientes presentan ya diseminación peritoneal o a distancia en el momento del diagnóstico. Los factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de cáncer no se conocen con certeza, aunque se ha considerado el papel de la nuliparidad y de la historia familiar.

Los tumores ováricos se clasifican siguiendo el sistema de la (OMS-ISGYP), según el tejido de origen. Los más frecuentes son los tumores del epitelio y del estroma, llamados antes tumores epiteliales comunes, que se desarrollan a partir del epitelio de superficie. Menos frecuentes son los tumores de los cordones sexuales-estroma, originados a partir de las células de la granulosa, de la teca, de Sertoli o de las células del estroma ovárico, los tumores de células esteroideas que se desarrollan a partir de células luteinizadas del estroma ovárico o de las células de Leydig (hiliares) y los tumores de células germinales.

## TUMORES DEL EPITELIO-ESTROMA

Son los tumores ováricos más frecuentes. Se originan a partir del epitelio de superficie o de sus invaginaciones (quistes de inclusión) en el seno del estroma. Debido a la capacidad de diferenciación mülleriana de este tipo de epitelio, los tumores que de él derivan pueden ser serosos (células similares a las del epitelio de la trompa de Falopio), mucinosos (células similares a las mucinosas endocervicales), endometrioides y de células claras (semejantes a las que revisten el endometrio) y transicionales. Cada uno de estos subtipos se clasifica a su vez en tres categorías de interés pronóstico: tumores benignos, malignos y de malignidad *borderline* (tumores de bajo potencial de malignidad). Es importante distinguir esta tercera categoría de tumores ováricos por las siguientes razones: tienen rasgos histológicos característicos, su pronóstico es generalmente excelente y siguen un curso favorable incluso cuando se han diseminado fuera del ovario. Además, ocurren frecuentemente en mujeres jóvenes en quienes es importante conservar la capacidad reproductiva y ello plantea a menudo problemas en cuanto al tratamiento de elección. Por definición, los tumores *borderline* muestran un grado de proliferación epitelial más grande que el que se encuentra en los tumores benignos de la misma estirpe celular pero no se acompaña de invasión destructiva del estroma. Aunque estos tumores no tienen capacidad invasiva en el ovario pueden implantarse en la

superficie peritoneal y los implantes invaden ocasionalmente el tejido subyacente.

## TUMORES SEROSOS

Representan el 30% de todos los tumores ováricos. De ellos, el 60% son benignos (cistoadenomas), el 15% son tumores de malignidad borderline y el 25% malignos.

Los cistoadenomas serosos se encuentran en mujeres jóvenes. Tienen un tamaño variable. Suelen ser quistes uniloculares revestidos por células columnares, frecuentemente ciliadas, que recuerdan a las que se observan en el epitelio de la trompa de Falopio. En algunas ocasiones por debajo del epitelio, existe un abundante componente conectivo. En estos casos se denominan adenofibromas o cistoadenofibromas.

Los tumores serosos de malignidad borderline son macroscópicamente similares a los cistoadenomas benignos. Sin embargo, al microscopio presentan estratificación celular y contienen nidos celulares que parecen flotar en la luz de los quistes. Las células muestran grados variables de atipia nuclear y de actividad mitótica. No se observa invasión destructiva del estroma. La presencia de pequeños focos de microinvasión carece de valor pronóstico.

Los tumores malignos, cistoadenocarcinomas papilares serosos, son de gran tamaño y suelen haberse diseminado por el peritoneo en el momento del diagnóstico. Están constituidos por células epiteliales con tendencia a formar pequeñas papilas pero no es infrecuente encontrar zonas de crecimiento sólido. En muchos casos se observan micro-calcificaciones concéntricas (cuerpos de psammoma). Para establecer el grado histológico suele utilizarse el sistema de Broders (grado I hasta el 25% de zonas sólidas; grado II, 25-50%; grado III, 50-75% y grado IV, 75-100%).

Los cistoadenocarcinomas serosos y menos frecuentemente los tumores serosos borderline se diseminan por vía peritoneal (carcinomatosis peritoneal) y por vía linfática. El 70-85% de los tumores borderline se encuentran en estadio I lo que solamente se observa en el 20% de los carcinomas serosos. La tasa de supervivencia a los 5 años de

las pacientes con tumores serosos borderline en estadio I es del 95-100% y se mantiene en el 71% para pacientes con tumores en todos los estadios. Las cifras correspondientes a los carcinomas serosos son el 67 y el 20% respectivamente.

## TUMORES MUCINOSOS

Constituyen el 25% de todos los tumores ováricos. El 80% son benignos, el 10-15% de malignidad borderline y el 5-10% malignos. Se trata de grandes tumores quísticos, multiloculados con contenido mucoide-gelatinoso. Histológicamente están revestidos por epitelio mucoproducción que puede ser de dos tipos: similar al de la mucosa intestinal con células caliciformes, o semejante al del endocérvix. En los tumores benignos (cistoadenomas mucinosos) el epitelio está constituido por una sola capa de células, mientras que en los tumores borderline existe moderada estratificación celular. Por el contrario, en los carcinomas mucinosos suele observarse gran complejidad arquitectónica, atipia epitelial e invasión destructiva del estroma. Cuando la invasión del estroma no es evidente o es equívoca, el diagnóstico diferencial entre los tumores de malignidad borderline y los carcinomas se basa en el grado de estratificación celular (4 o más hileras de células) y en la presencia de arquitectura cribiforme.

En el 2-5% de los tumores ováricos mucinosos suele presentarse una complicación grave conocida como pseudomixoma peritoneal. Ocurre al romperse algún quiste mucinoso con escape de su contenido a la cavidad peritoneal. Como consecuencia tienen lugar múltiples implantes tumorales en el peritoneo que producen moco y dan lugar a adherencias fibrosas entre las vísceras abdominales conduciendo a cuadros obstructivos. En algunos casos los tumores mucinosos coexisten con otras neoplasias como los teratomas quísticos maduros o los tumores de Brenner.

La supervivencia a los 10 años para las pacientes con cistoadenocarcinomas mucinosos en estadio I es del 67% mientras que, cuando se consideran todos los estadios, el porcentaje baja al 34%. Las cifras correspondientes a los tumores mucinosos de malignidad borderline son del 95-100% y 68%, res-

pectivamente. El 86% de los tumores mucinosos borderline se encuentra en estadio I mientras que sólo el 49% de los carcinoma mucinosos se encuentran en este estadio en el momento del diagnóstico.

## TUMORES ENDOMETRIOIDES

Estos tumores constituyen aproximadamente el 20% de los cánceres ováricos. La mayoría son carcinomas, pero se han descrito también tumores benignos y tumores borderline. Los adenofibromas endometrioides tienen un aspecto histológico similar a los pólipos endometriales. En los tumores endometrioides de malignidad borderline existen grados de proliferación celular y atipia que recuerdan a los que se observan en la hiperplasia endometrial compleja con atipia citológica.

En el 40% de los casos el carcinoma endometrioide es bilateral y en muchas ocasiones se asocia a endometriosis ovárica. Al microscopio presenta rasgos semejantes a los adenocarcinomas de endometrio. A menudo hay diferenciación escamosa. Hasta un tercio de los carcinomas endometrioides del ovario se asocian a carcinomas del endometrio. Aunque en algunos casos los tumores ováricos son metástasis del cáncer de endometrio, la mayoría de las veces se trata de dos tumores sincrónicos independientes desarrollados en el contexto de una carcinogénesis de campo con afectación multifocal del epitelio mülleriano.

La supervivencia a los 5 años de las pacientes con adenocarcinomas endometrioides es del 50%.

## ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Es un tipo infrecuente de cáncer de ovario. El aspecto histológico es idéntico al de los adenocarcinomas de células claras que se observan en el cérvix y en el endometrio. De hecho, se considera que el adenocarcinoma de células claras del ovario está muy relacionado con el adenocarcinoma endometrioide, y ambos se asocian frecuentemente a endometriosis. Macroscópicamente se trata de tumores sólido-quísticos. Al microscopio están constituidos por células poligonales con abundante citoplasma

claro rico en glucógeno o por túbulos y quistes revestidos por las típicas células en "tachuela". Se trata de carcinomas de alto grado de malignidad citológica. Las pacientes con tumores limitados al ovario tienen una supervivencia a los 5 años del 80% mientras que en aquellas en quienes el tumor está diseminado la cifra desciende al 11%.

## TUMOR DE BRENNER

El tumor de Brenner es una variante rara que muestra un componente bifásico. Por una parte contiene nidos de células epiteliales de morfología similar al epitelio transicional de la vejiga urinaria y por otra, un estroma fibroso denso. La mayoría de los tumores de Brenner son benignos, aunque se han descrito casos de malignidad borderline y tumores malignos.

## CARCINOMAS INDIFERENCIADOS

Los carcinomas indiferenciados representan el 5-15% de los cánceres ováricos. Se trata de tumores muy agresivos en los que el examen histológico no permite reconocer zonas diferenciadas. Recientemente se ha descrito un subtipo de tumores mal diferenciados con rasgos similares a los de los carcinomas transicionales de las vías urinarias que tienen un mejor pronóstico porque responden al tratamiento quimioterápico aún cuando se hayan extendido fuera del ovario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Scully RE. World Health Organization. *International histological classification of tumours. Histological typing of ovarian tumours*. Berlin: Springer-Verlag 1999.
2. Scully RE, Young RH, Clement PB. *Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, Fallopian tube, and broad ligament. Atlas of Tumor Pathology*. Third Series. Fascicle 23. AFIP, Washington D.C. 1998; 51-168.
3. Prat J. Ovarian tumors of borderline malignancy (Tumors of low malignant potential): A critical appraisal. *Advances in Anatomic Pathology* 1999; **6**:247-274.



# Tumores epiteliales *borderline* del ovario

J. Pahisa Fábregas

## INTRODUCCIÓN

Los tumores *borderline* de ovario fueron descritos por primera vez por Taylor en 1929 y la FIGO y la OMS los aceptaron como entidad clínica y anatomopatológica con características propias en 1971 y 1973 respectivamente. La incidencia varía entre 10% y el 20% de los tumores de ovario, un 14,8% en nuestra casuística (80/539).

La clínica y el diagnóstico no tiene características propias que los diferencien de los tumores invasores de ovario. El tratamiento universalmente aceptado es el quirúrgico, que puede ser radical o conservador.

El tratamiento complementario con quimioterapia está en discusión, pues hay numerosos estudios que no demuestran beneficio en relación a la supervivencia e intervalo libre si se aplica, sean cuales sea el estadio y los factores pronósticos.

La estadificación quirúrgica no esta consensuada y puede variar según el centro, desde no efectuarla hasta ser la misma que para el carcinoma invasor; esta discusión está provocada por la no existencia de un tratamiento complementario con eficacia probada. Se acepta la estadificación como la forma de llegar a conocer la biología del tumor, sus factores pronósticos y con ello la evolución de esta enfermedad que permita en el futuro un tratamiento adecuado a sus características.

El diagnóstico entre implantes invasivos y no invasivos varía entre los patólogos, no todos utilizan los mismos criterios, lo cual dificulta la valo-

ración de su valor pronóstico y la eficacia de los tratamientos complementarios.

Su capacidad de transformación en tumores malignos no es aceptada por muchos autores aunque hay estudios prospectivos que la muestran; sí que está aceptado que no son un paso intermedio entre los tumores benignos y malignos.

Su potencial de invasión es discutido, se postula con un origen multicéntrico para explicar los implantes en serosa y en los ganglios.

Los tumores *borderline* de ovario o de bajo potencial de malignidad hoy en día continúan siendo una entidad con muchos puntos sin conocer, lo que los convierte en un campo de estudio para ensayos clínicos e investigación de biología molecular muy abierto.

## EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA. DIAGNÓSTICO

La edad media de aparición de los carcinomas *borderline* de ovario varía entre 39 y 45 años. En nuestra serie es de 47 años para los tumores *borderline* y de 56 años para los tumores invasores.

En el Volumen 24 del Annual Report se puede observar la diferencia de edad entre los tumores *borderline* e invasores y cómo los primeros predominan en edades más jóvenes, se igualan en la década de los 40 años y vuelven a igualarse después de los 80 años (Tabla 1).

El número de gestaciones se ha propuesto como

**TABLA 1. CARCINOMA DE OVARIO: PACIENTES TRATADAS ENTRE 1993 Y 1995. DISTRIBUCIÓN POR EDADES, BORDERLINE E INVASOR**

Edad	Borderline		Invasor	
	n	%	n	%
15-29	99	18,03	127	3,73
30-39	77	14,03	270	7,92
40-49	112	20,40	731	21,44
50-59	97	17,67	896	26,28
60-69	98	17,85	823	24,14
70-79	52	9,47	453	13,29
80+	14	2,55	109	3,20
Total	549	100,00	3409	100,00

*Annual Report Vol. 24 1993-95.*

un factor protector tanto para los tumores invasores como para los *borderline*. La lactancia supone una reducción del 50% en la incidencia.

Los contraceptivos orales disminuyen el riesgo tanto para las formas invasoras como *borderline* (RR.0,4).

No se ha encontrado una tendencia hereditaria en los carcinoma *borderline* de ovario a diferencia de los invasores.

La clínica es la misma que para los tumores invasores, es decir, inespecífica: distensión abdominal, algias inespecíficas, tensión.

La ecografía permite conocer las características del tumor que suele ser con papilas y multilocular: los serosos tiene papillas en un 78% y son multiloculares en el 30%, los mucinosos tienen papilas en un 40% y son multiloculares en un 50%, en el 13% de los casos la imagen es de quiste unilocular con un caso de microinvasión y otro de estadio IIIb en el estudio de Gotlieb sobre 100 casos.

El CA 125 es positivo en el 35% del estadio I y el 89% de los casos con afectación extraovárica. Los tumores mucinosos presentan elevación del CA125 en el 30% de los casos y del CA19.9 en el 58%.

El diagnóstico de presunción se efectúa por la ecografía y la palpación, el de certeza es sólo por

biopsia. La biopsia peroperatoria tiene la misma especificidad y sensibilidad que para los carcinomas invasores.

## ETIOPATOGENIA

Los tumores *borderline* de ovario no se consideran una fase previa de los tumores invasores, sino una entidad independiente. La expresión de la proteína p53 es alta en las formas invasoras y muy baja en las formas *borderline*; el oncogén ras se encuentra altamente expresado en las formas *borderline* y tiene una baja expresión en las invasoras.

Su característica principal es la no invasión del estroma.

Se considera que los implantes peritoneales y ganglionares son debidos a la multifocalidad del proceso y no a un proceso de metástasis, como lo pone en evidencia los estudios que muestran la multiclonalidad de los tumores *borderline*. La diseminación peritoneal puede ser debida también por implante directo en los tumores con rotura capsular o tumor en la superficie.

La malignización es un proceso que se pone en duda por la misma definición de la enfermedad. Algunos estudios han encontrado una tasa del 1-3%.

Este porcentaje puede ser debido al estudio incompleto de la pieza que no pone de manifiesto focos de invasión. A pesar de ello es un factor a tener en cuenta pues es imposible en los tumores de gran tamaño que los patólogos los estudien exhaustivamente, circunstancia que se da con más frecuencia en los tumores mucinosos, en los cuales además, por sus características propias, ya es más difícil el diagnóstico diferencial entre tumores no invasivos e invasivos.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las variedades más frecuentes de tumores de bajo potencial de malignidad o *borderline* son: seroso-papilar y mucinoso, pero también hay casos descritos de Brenner, endometriode, células claras y adenofibromas. En nuestra serie de 80 tumores *borderline* un 65% (52/80) son seroso-papi-

lares, 32,5% (26/80) mucinosos, 1,25% endometrioides (1/80) y 1,25% adenofibromas (1/80).

La definición anatómopatológica del tumor borderline es la de múltiples capas celulares, actividad mitótica y atípicas nucleares similares a las formas invasoras pero sin invasión del estroma.

Se han subdividido en bajo grado y alto grado o benignos y malignos según tengan o no una o las dos siguientes características: estructura micropapilar y/o implantes con microinvasión del estroma.

La variedad mucinosa se puede subdividir en tipo intestinal o endocervical. Esta variedad puede presentar pseudomixoma peritoneal que agrava el pronóstico y en esta circunstancia debe descartarse un carcinoma en apéndice. La antigua variedad mixta seroso-mucinoso debe encuadrarse dentro de la categoría de mucinoso tipo endocervical.

Los estudios interobservador para valorar la reproducibilidad de los resultados dan una franja que fluctúa entre el 50 y el 70% que se centra especialmente entre el diagnóstico de tumor borderline y carcinoma bien diferenciado.

## ESTADIO CLÍNICO QUIRÚRGICO

El estadio clínico quirúrgico es el mismo que se utiliza para los carcinomas invasivos, el de la FIGO de Río de Janeiro de 1988:

- Estadio I: tumor localizado en el ovario.
  - Ia: afectación de un ovario.
  - Ib: afectación de los dos ovarios.
  - Ic: Ia o Ib con cápsula rota y/o tumor en superficie y/o líquido ascítico y/o lavados peritoneales positivos para células malignas.
- Estadio II: tumor localizado en la pelvis.
  - Ila: afectación de útero y/o trompa.
  - Ilb: afectación de otros órganos pelvianos y/o peritoneo pelviano.
  - Ilc: Ila o Ilb con líquido ascítico y/o lavados peritoneales positivos para células malignas.
- Estadio III: tumor que afecta órganos intraperitoneales extrapelvianos y/o ganglios linfáticos retroperitoneales y/o inguinales.

IIIa: afectación microscópica no visible.

IIIb: afectación con nódulos de tamaño  $\leq 2$  cm.

IIIc: nódulos  $>2$  cm, y/o ganglios retroperitoneales y/o inguinales positivos.

- Estadio IV: afectación de órganos a distancia y/o parénquima hepático.

El estadio clínico más frecuente es el I, que representa más del 80% de los casos en casi todas las estadísticas, en nuestra serie la distribución es: 82,5% estadio I; 3,75% estadio II, y 13,75% estadio III.

Estos estadios deben contemplarse con precaución pues el porcentaje de estadificación completa con omentectomía, linfadenectomía y biopsias peritoneales es muy bajo. Según un estudio publicado en 1999 por el M. D. Anderson Cancer Center los Ginecólogos Oncólogos estadifican el 50% de los tumores borderline, los ginecólogos generales el 9% y los cirujanos el 0%.

Si se realizan biopsias del peritoneo y de los ganglios en los estadios I, alrededor de un 35-40% son positivas.

## FACTORES PRONÓSTICOS

El factor pronóstico más importante es el estadio clínico (Tablas 2 y 3). Dentro del estadio clínico se debe tener presente el tipo de implante: invasor o no invasor, la presencia de pseudomixoma, si se considera de alto o bajo grado, la atipia celular y el grado tumoral (Tabla 4).

La edad y el tamaño tumoral no modifican el pronóstico.

El tumor residual posquirúrgico se ha encontrado en algunos estudios como factor pronóstico.

En relación a la presencia de microinvasión dentro del tumor primario no hay consenso sobre si se puede considerar un factor de mal pronóstico, los últimos estudios no lo consideran un factor agravante y muestran un pronóstico similar que la forma sin microinvasión.

Los factores histológicos son los más importantes aunque hay una gran disparidad de resultados.

Recientemente, Bell ha utilizado una valoración

**TABLA 2. CARCINOMA DE OVARIO: PACIENTES TRATADAS ENTRE 1993 Y 1995. SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS, SEGÚN ESTADIO CLÍNICO**

Estadio	Todos		Borderline		Invasores	
	n	5 años%	n	5 años%	n	5 años%
Ia	793	92,0	296	95,6	421	89,9
Ib	91	88,4	28	95,9	46	84,7
Ic	565	83,4	90	96,3	436	80,0
IIa	70	70,4	6	100,0	55	69,9
IIb	131	65,3	7	85,7	108	63,7
IIc	185	64,5	14	59,5	154	66,5
IIIa	153	60,2	14	71,4	118	58,5
IIIb	314	40,8	22	62,0	264	39,9
IIIc	1.567	28,6	25	45,0	1.330	28,7
IV	507	17,2	18	-	396	16,8

*Annual Report Vol. 24/1993-95.*

**TABLA 3. SUPERVIVENCIA E INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD EN EL ESTADIO I**

Estadio	Sup. 5 años%	Sup. 10 años%	ILE 5 años%	ILE 10 años%
Ia	97,1	97,1	95,5	95,5
Ib	100,0	100,0	84,6	84,6
Ic	96,5	70,7	83,4	83,4
Total	97,0	86,3	90,8	90,8

*Ji H. y cols. Int J Gyn Obstet 1996; 54:37-44.*

de los implantes con criterios nuevos y considera implantes invasores los que tienen una de las siguientes características: invasión del estroma, arquitectura micropapilar o nidos epiteliales sólidos rodeados por una ranura. Aplicando estos criterios encuentra una mortalidad del 61% cuando tienen uno de ellos y de un 10% si no tienen ninguno.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico es el de elección. El tipo de tratamiento viene condicionado por la edad de aparición de estos tumores y su buen pronóstico, así como por su nula o muy escasa tasa de malignización.

Se han aplicado dos tipos de tratamiento: conservador y radical.

El tratamiento conservador puede ser: quistectomía o anaxectomía uni o bilateral.

El tratamiento radical consiste en histerectomía total con anexectomía bilateral.

La estadificación (omentectomía, biopsias peritoneales, linfadenectomía pelviana y paraaórtica y lavados abdominales) que se debe realizar durante el tratamiento quirúrgico ha sido motivo de controversia pues diversos estudios han encontrado que no modifican el pronóstico de la enfermedad.

Dado la carencia de conocimientos sobre la biología del tumor y la necesidad de establecer qué características del tumor (histología, tipo de

TABLA 4. RIESGO DE RECURRENCIA ASOCIADA A FACTORES HISTOLÓGICOS

Factor histológico	Número de estudios que muestran asociación	Número de estudios que no muestran asociación
Tamaño tumoral		3
Estadio avanzado	3	2
Enfermedad residual	2	1
Implantes invasivos	2	2
Estado de la cápsula		1
Rotura del tumor		1
Tumor en superficie	1	
Atipia nuclear	1	1
Número de mitosis	1	4
Necrosis		4
Grado	3	
Número de nucléolos		2
Estratificación		3
Tipo cribiforme		2
Papilas		2

Tomado de : Trimble EL, Trimble CL. *Epithelial Ovarian Tumors of Low Malignant Potential. Cancer of the Ovary. Cap. 31. Pag.415-429. Ed. Markman M y Hoskins W. Raven Press New York 1993.*

implantes, lugar de los implantes, aneuploidia de los implantes, afectación ganglionar, etc.) nos permitan establecer un subgrupo que se pueda beneficiar de un tratamiento complementario, se recomienda realizar estudios prospectivos con una estadificación completa.

La cirugía de *debulky* ha mostrado resultados diversos, aunque parece conseguir un intervalo libre más amplio cuando los implantes son invasivos.

La laparoscopia o laparotomía de estadificación, en los casos en que no se ha realizado durante la primera cirugía, no se recomienda por la ausencia actual de un tratamiento complementario que haya demostrado eficacia. Su indicación debe ser muy restrictiva y en función de las características del tumor: implantes, grado, aneuploidia, de las características de la primera cirugía: rotura del tumor, quistectomía y de los deseos de futuras gestaciones de la paciente.

Las recidivas abordables quirúrgicamente deben

extirparse, pues con ello se consiguen curaciones e intervalos libres más amplios.

El tratamiento conservador se realiza en los estadios I con la idea de preservar la fertilidad o la función ovárica, en caso de tumores bilaterales en los que no se pueda realizar quistectomía bilateral se debe conservar el útero. Se han descrito casos de estadios II y III con tratamiento conservador y amplios intervalos libres que han permitido gestaciones posteriores.

Los tumores diagnosticados durante el curso de una laparoscopia, aunque presentan un porcentaje de rotura más alto, no tienen un índice de recurrencia más elevado.

#### TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

En la actualidad no se dispone de un tratamiento complementario aceptado para los tumores borderline de ovario. Se ha aplicado en los estadios III, en los implantes invasores y en los de alto

**TABLA 5. CARCINOMA DE OVARIO: PACIENTES TRATADAS ENTRE 1993 Y 1995. SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS**

Borderline		Invasor	
n	%	n	%
549	87,6	3409	48,4

*Annual Report Vol. 24 1993-95.*

grado pero sin evidencias concluyentes de su eficacia. En una revisión de la literatura efectuada por Kurman y Trimble en 1994 encuentran resultados peores en las pacientes que han efectuado tratamiento complementario ya sea con radioterapia o quimioterapia debido a los efectos secundarios de los mismos.

### PRONÓSTICO

En global, el pronóstico es excelente si se compara con el carcinoma invasor y según el Annual Report en los últimos años no ha habido diferencias significativas (Tablas 5 y 6).

El pronóstico a largo plazo está menos estudiado, pero empeora con unas tasas de supervivencia de un 80-90% (Tablas 7 y 8).

Un estudio reciente prospectivo publicado por Zanetta (2001), de 339 casos encuentra 2 muertes por la enfermedad y un intervalo libre a los 6 años del 99,6% para el estadio I, del 95,8% en el esta-

**TABLA 6. CARCINOMA DE OVARIO: PACIENTES TRATADAS ENTRE 1993 Y 1995. CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS**

Vol.	Años	n	%
15	1958-62	451	67,2
16	1963-68	385	73,8
17	1969-72	403	73,4
18	1973-75	304	78,6
19	1976-78	371	78,7
20	1979-81	542	77,5
21	1982-86	725	89,1
22	1987-89	487	93,0
23	1990-92	302	86,2
24	1993-95	549	87,6

*Annual Report Vol. 24 1993-95.*

dio II y del 89% en el estadio III, un pronóstico mejor estadio por estadio que lo reflejado por la literatura en los estudios retrospectivos.

El tumor *borderline* concomitante con gestación no afecta el pronóstico del tumor, del mismo modo que en mujeres con embarazos posteriores a un tumor *borderline* no se ha encontrado un aumento de las recurrencias; los ovarios tratados con quistectomía y después estimulados en programas de fertilidad no han mostrado una mayor tasa de recurrencias.

**TABLA 7. SUPERVIVENCIA 5-20 AÑOS DE LOS TUMORES BORDERLINE DE OVARIO SEROSO-PAPILAR. TODOS LOS ESTADIOS**

Autor	Sup. 5 años %	Sup. 10 años %	Sup. 15 años %	Sup. 20 años %
Aure	94	92	90	90
Barnhill	97			
Harlow	92			
Julian	92			
Nikrui	91	83	73	
Tang	94	88	86	

Tomado de: Trimble EL, Trimble CL. *Epithelial Ovarian Tumors of Low Malignant Potential. Cancer of the Ovary. Cap. 31. Pag.415-429. Ed. Markman M y Hoskins W. Raven Press New York 1993.*

TABLA 8. SUPERVIVENCIA 5-20 AÑOS. DE LOS TUMORES BORDERLINE DE OVARIO. MUCINOSOS. TODOS LOS ESTADIOS

Autor	Sup. 5 años %	Sup. 10 años %	Sup. 15 años %	Sup. 20 años %
Aure	98	95	90	82
Barnhill	78			
Harlow	95			
Nakashima	69			
Nikrui	80	73	57	

Tomado de : Trimble EL, Trimble CL. *Epithelial Ovarian Tumors of Low Malignant Potential. Cancer of the Ovary. Cap. 31. Pag.415-429. Ed. Markman M y Hoskins W. Raven Press New York 1993.*

## RECURRENCIAS

Las recurrencias están en relación al tipo de cirugía efectuada: completa o incompleta, conservadora o radical.

La cirugía conservadora presenta una tasa de recurrencias entre el 15 y el 50% según se haya efectuado anexectomía o quistectomía.

Si la quistectomía es bilateral la tasa alcanza el 35-50%, si es unilateral el porcentaje se sitúa entre el 15-30% y si es anexectomía puede bajar hasta el 8-15%. En la cirugía radical el porcentaje es del 1-5%.

Cuando se deja enfermedad residual mínima se han descrito casos de ausencia de enfermedad en la cirugía de *second-look* sin efectuar tratamiento.

Las recidivas en los casos de tratamiento conservador son casi siempre en forma de tumor borderline (se han descrito escasos casos en forma de invasor, de un 0,7 a un 2%) y permiten una cirugía posterior con supervivencia libre de enfermedad igual a los casos que no han recidivado.

No se ha observado una mortalidad más elevada en los casos de tratamiento conservador.

## SEGUIMIENTO

Debe ser a largo plazo, 15-20 años. La pauta de seguimiento que se realiza es semestral con ecografía y marcador tumoral CA 125.

Ante la sospecha ecográfica de recidiva, en los casos de tratamiento conservador, debe realizarse con prontitud cirugía, que puede permitir realizar otra vez la cirugía conservadora, sin modificación de la supervivencia.

Sólo en los casos de implantes peritoneales puede estar justificada la realización de TAC abdominal.

## CONCLUSIONES

Los tumores epiteliales borderline de ovario tienen una supervivencia a largo plazo muy alta, superior al 90%. Se diagnostica con mayor frecuencia en estadios iniciales. La diseminación peritoneal o linfática se considera provocada por el sincronismo de múltiples focos. Los implantes con invasión del estroma o con micropapilas tiene un pronóstico adverso a corto plazo, así como el pseudomixoma peritoneal.

La cirugía es el tratamiento de elección y puede ser conservadora, pero hay que tener presente la elevada tasa de recidiva en estas circunstancias, lo que obliga a un seguimiento estricto. En los tumores mucinosos debe practicarse apendicectomía pero no estudio ganglionar.

No existe un tratamiento complementario aceptado y solo se aplica quimioterapia en estudios clínicos o en estadios avanzados y con implantes o ganglios con factores de mal pronóstico.

La estadificación completa se realiza para el conocimiento del comportamiento biológico de tumor. Aunque hoy en día esto no representa una mejora en la supervivencia.

Deben buscarse factores pronósticos a nivel biológico que permita encontrar el subgrupo que se pueda beneficiar del tratamiento complementario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chow SN, Chen CD, Chen YP, Hsieh CY. Borderline malignant tumors of the ovary: study of prognostic factors. *J Formos Med Assoc* 1996;**95**(11):851-6.
2. Buttini M, Nicklin JL, Crandon A. Low malignant potential ovarian tumours: a review of 175 consecutive cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;**37**(1):100-3.
3. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given FT, Kucera PR, Roman LD. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995;**13**(11):2752-6.
4. Michael H, Roth LM. Invasive and noninvasive implants in ovarian serous tumors of low malignant potential. *Cancer* 1986;**57**(6):1240-7.
5. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant?. *Int J Gynecol Pathol* 1993;**12**(2):120-7.
6. SE, Kuzuya K, Arii Y, Suganuma N, Tomoda Y, Tamakoshi K, Kikkawa F, Nakashima N, Tamakoshi A, Kawai M, Furuhashi Y, Hattori. Clinical behavior of borderline ovarian tumors: a study of 150 cases *J Surg Oncol* 1997;**64**(2):147-52.
7. Gershenson DM, Deavers M, Diaz S, Tortolero-Luna G, Miller BE, Bast RC Jr, Mills GB, Silva EG. Prognostic significance of p53 expression in advanced-stage ovarian serous borderline tumors. *Clin Cancer Res* 1999;**5**(12):4053-8.
8. Snider DD, Stuart GC, Nation JG, Robertson DI. Evaluation of surgical staging in stage I low malignant potential ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1991;**40**(2):129-32.
9. Fort MG, Pierce VK, Saigo PE, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Evidence for the efficacy of adjuvant therapy in epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1989;**32**(3):269-72.
10. Hopkins MP, Morley GW. The second-look operation and surgical reexploration in ovarian tumor of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 1989;**74**(3 Pt 1):375-8.
11. Barnhill DR, O'Connor DM. Management of ovarian neoplasms of low malignant potential. *Oncology (Huntingt)* 1991;**5**(4):21-6; discussion 26, 28, 31-2.
12. Trope C, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: state of the art. *Semin Oncol* 1998;**25**(3):372-80.
13. Eltabbakh GH, Belinson JL, Kennedy AW, Biscotti CV, Casey G, Tubbs RR. p53 and HER-2/neu overexpression in ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1997;**65**(2):218-24.
14. Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvilleard P, Castaigne D. Clinical outcome and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001;**75**(1):92-6.
15. Trope CG, Kristensen G, Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol* 2000;**19**(1):69-75.
16. Link CJ Jr, Reed E, Sarosy G, Kohn EC. Borderline ovarian tumors. *Am J Med* 1996;**101**(2): 217-25.
17. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;**19**(10):2658-64.
18. Gotlieb WH, Soriano D, Achiron R, Zalel Y, Davidson B, Kopolovic J, Novikov I, Ben-Baruch G. CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**183**(3):541-546.
19. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman Rj. Refined

- diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001; **25**(4):419-423.
20. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, Lucas KR, Burke TW, Silva EG. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999; **85**:905-11.
  21. Gotlieb WH, cols. Ovulation induction safe following conservative treatment of borderline ovarian tumor. *Cancer* 2001; **93**:320-325.
  22. Parrazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Polatti A, Chiaffarino F, Surace M, Ricci E. Treatment for fertility and risk of ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol* 1998; **68**: 226-228.
  23. Ji H, Yliskoski M, Anttila M, Syrjänen K, Saarikoski S. Management of stage-I borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Obstet* 1996; **54**:37-44.
  24. Gardner GJ, Birrer MJ. Ovarian tumors of low malignant potential: can molecular biology solve this enigma? *JNCI* 2001; **93**(15):1122-1123.
  25. Rota SM, Zanetta G, Ieda N, Rossi R, Chiari S, Perego P, Mangioni C. Clinical relevance of retroperitoneal involvement from epithelial ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 1999; **9**(6):477-480.
  26. Alvarez AA, Moore WF, Robboy SJ, Bentley RC, Gumbs C, Futreal PA, Berchuck A. K-ras mutations in Mullerian inclusions cyts associated with serous borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2001; **80**(2):201-6.
  27. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors ( of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with «pseudomyxoma peritonei». *Am J Surg Pathol* 2000; **24**(11):1447-64.
  28. Nomura K, Aizawa S. Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases. *Cancer* 2000; **89**(7):1541-6.
  29. Reich O, Tomussino K, Haas J, Winter R. Bening mullerian inclusions in pelvic and paraaortic lymph node. *Gynecol Oncol* 2000; **78**(2):242-4.
  30. Menzin AW, Gal D, Lovecchio JL. Contemporary surgical management of borderline ovarian tumors: a survey of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 2000; **78**(1):7-9.
  31. Darai E, Teboul J, Fauconnier A, Scoazec JY, Benifla JL, Madelenat P. Management and outcome of borderline ovarian tumors incidentally discovered at or after laparoscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; **77**(4):451-7.
  32. Gotlieb WH, Flikker S, Davidson B, Korach Y, Kopolovic J, Ben-Baruch G. Borderline tumors of the ovary: fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome. *Cancer* 1998; **82**(1):141-6.
  33. Lim-Tan SK, Cajigas HE, Scully RE. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988; **72**(5):775-81.
  34. Balaguero L. Tumores Ováricos de bajo potencial maligno. VI curso intensivo de formación continuada. *Ginecología Oncológica*. Iglesias X, Balaguero L, Xercavins J, Cabero Ll. Ed. Ergon SA. Madrid. 1998. Pag:267-273.
  35. Trimble EL, Trimble CL. *Epithelial ovarian tumors of low malignant potential*. *Cancer of the Ovary*. Markman M, Hoskins WJ. Ed. Raven Press. New York. 1993 Cap:31; págs:415-29.
  36. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Twenty-fourth volume: Patients treated in 1993-95*. Isis Medical Media 2000.



# Diagnóstico y estadificación del cáncer de ovario

L. Martí Cardona

## INTRODUCCIÓN

El término de "cáncer de ovario" incluye múltiples procesos tumorales de variado patrón morfológico, que difieren, tanto en su historia natural como en su conducta clínica y pronóstico. Se clasifican según su origen, en aquellos derivados de las células germinales, del estroma y del epitelio celómico o "mesotelio" (origen epitelial). Estos últimos suponen un 80-90% de todos los cánceres ováricos, aceptándose que son de mayor malignidad que los tumores estromales y menos curables que los de origen germinal.

Debido a la abrumadora predominancia de los tumores de estirpe epitelial, en el lenguaje médico suele equipararse el término de "cáncer de ovario" al de "cáncer epitelial o adenocarcinoma de ovario".

El cáncer de ovario supone la segunda neoplasia, en orden de frecuencia, originada en el aparato genital femenino, por detrás del cáncer de endometrio. Debido al carácter silente de este tipo de lesiones, más de un 60% de las pacientes presentan enfermedad avanzada (Estadio FIGO III-IV) (Tabla 1) en el momento del diagnóstico, con un pronóstico de vida a los 5 años inferior al 20%, lo que sitúa al cáncer de ovario como la primera causa de muerte por cáncer pélvico, entre las mujeres de los países occidentales.

Tal como se ha dicho, más del 80% de los cánceres de ovario son de estirpe epitelial. Sin embargo, en función de las características celulares del

tumor (similitud con otros tejidos del organismo), se subdividen en varios tipos histológicos, cada uno de ellos con unas particularidades propias en cuanto a sintomatología, comportamiento clínico y pronóstico.

Dicha clasificación por subtipos histológicos incluye los siguientes tipos y frecuencias de presentación aproximadas:

Desde un punto de vista práctico y con vistas al diagnóstico, nos centraremos en los subtipos más frecuentes (seroso, mucinoso, endometrioides), que comparten forma de presentación clínica y criterios diagnósticos similares, y resaltaremos aquellas características propias de cada tipo que puedan conferir importancia diagnóstica.

## OBJETIVOS. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

Tal como sucede con el resto de procesos malignos, el pronóstico del cáncer de ovario viene determinado tanto por el tipo histológico/grado tumoral como por el estadio de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Sin embargo, también al igual que otras neoplasias viscerales, el cáncer de ovario no da síntomas precoces; exceptuando aquellos casos de complicación del tumor (torsión, necrosis, rotura, etc.), la enfermedad es silente hasta que existe diseminación abdominal de la misma. Por esta razón, el pronóstico del cáncer de ovario, pese a las maniobras tera-

**TABLA 1. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DEL ADENOCARCINOMA DE OVARIO**

Seroso (endosalpíngel)	60-70%
Mucinoso (endocervical)	15%
Endometriode (endometrial)	15%
Brenner (transicional)	1-2%
Células claras (mesonefroide)	2%
Indiferenciado (cél. pequeña/cél. grande)	5%

péuticas agresivas, sigue siendo muy sombrío en la actualidad.

Estos datos indican que, actualmente, estamos diagnosticando a más de un 60% de pacientes en estadio avanzado (III-IV), con un pronóstico de vida a los 5 años inferior al 20%. Solamente un 30% de las pacientes se diagnostican, inicialmente, como estadios I-II; de ellas, un 20-25% poseen ya adenopatías retroperitoneales positivas, con lo que el estadio definitivo pasa a ser FIGO III.

Aunque se ha dicho que el diagnóstico precoz del cáncer de ovario es más una cuestión de suerte que un logro científico, es cierto que, para conseguir mejorar el pronóstico de estas pacientes, los esfuerzos deben dirigirse a detectar estas lesiones en sus fases preclínicas (*screening* ??), o, al menos y mientras no dispongamos de métodos de *screening*, a sospechar el proceso y no demorar el diagnóstico una vez iniciada la fase clínica de la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO

Distinguiremos dos fases en el proceso diagnóstico del cáncer de ovario: diagnóstico de sospecha y diagnóstico definitivo.

### Diagnóstico de sospecha

Se basa en tres pilares fundamentales: historia/exploración clínica, diagnóstico por la imagen (ecografía, TAC) y determinación de marcadores tumorales (CA 125, CA 19.9).

### Historia/exploración clínica

#### Anamnesis:

El cáncer de ovario es muy raro en edades infe-

**TABLA 2. ESTADIO DE LA ENFERMEDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

FIGO I-II	(cáncer precoz)	30%
FIGO III-IV	(cáncer avanzado)	> 60%

*Se considera como "cáncer precoz" aquellos cánceres totalmente resecables quirúrgicamente en el momento del diagnóstico.*

**TABLA 3. ADENOPATÍAS RETROPERITONEALES POSITIVAS EN FUNCIÓN DEL ESTADIO INICIAL EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

FIGO I	10%
FIGO II	25%
FIGO III-IV	55-65%

**TABLA 4. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DEL ESTADIO EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

FIGO I	90 %
FIGO II	65 %
FIGO III	30 %
FIGO IV	20 %

*Annual Report 2001.*

riores a 40 años. La edad de presentación habitual es entre los 45-70 años, con un máximo de frecuencia en la sexta década de la vida. En mujeres más jóvenes el tumor maligno más frecuente del ovario es el de estirpe germinal.

Es importante considerar la presencia de antecedentes familiares de cáncer de ovario y la asociación con otros tumores (mama, endometrio, colon). En pacientes con riesgo genético de cáncer de ovario, éste suele presentarse unos 10 años antes respecto a la edad media de aparición y con un riesgo relativo incrementado entre dos y diez veces en función del síndrome genético y/o el grado de parentesco del familiar afectado.

Otros factores de riesgo detectados son los antecedentes de nuliparidad, historia de disfunción

TABLA 5. SIGNOS DE RIESGO DE MALIGNIDAD DE LA MASA ANEXIAL

Masa anexial dura, fija, irregular, no uniforme
Bilateralidad (70 %)*
Ocupación/nodularidad del fondo de saco de Douglas
Insensibilidad relativa del bloque tumoral
Signos de afectación o fijación a estructuras vecinas
Hepatomegalia nodular, ascitis, masa epiploica indurada

\*El 70% de los cánceres son bilaterales frente al 5% de las lesiones benignas.

ovárica persistente y baja fertilidad. Por el contrario, parece que se reafirma el efecto protector del uso prolongado de anticonceptivos orales.

En un 80% de los casos, se trata de pacientes en estado postmenopáusico (una tercera parte de las masas anexiales en pacientes postmenopáusicas son carcinomas de ovario).

La sintomatología es muy inespecífica. Entre los síntomas más frecuentes destacan las molestias y/o dolor abdominal inespecífico, alteraciones gastrointestinales que, a esta edad, fácilmente se atribuyen a dispepsia o trastornos biliares. Con menor frecuencia la paciente refiere alteraciones urinarias, pesadez pélvica o sensación de masa detectada por ella misma. En los casos más avanzados los síntomas referidos son aumento brusco del perímetro abdominal, malestar general y posible pérdida de peso.

### Exploración clínica

Una vez iniciada la sintomatología, en un 40-70% de las pacientes se detecta una masa abdominal palpable y un 20-30% de ellas tienen ascitis. En muchas ocasiones y, debido a la falta de sintomatología específica, el cáncer será detectado en forma de masa anexial uni o bilateral, durante el curso de una exploración clínica (o ecográfica).

Es prioritaria siempre una exploración física general cuidadosa, con palpación abdominal, exploración ginecológica completa con tacto combinado y tacto rectal. Las características de la masa abdomino-pélvica detectada son un indicador pri-

TABLA 6. SIGNOS ECOGRÁFICOS DE MALIGNIDAD DE LA MASA ANEXIAL

Lesiones heterogéneas (áreas sólidas y quísticas)
Vegetaciones intraquísticas, septos o ecos internos
Masas irregulares, límites mal definidos
Presencia de ascitis
Bilateralidad

mordial de su naturaleza. Se consideran signos de riesgo de malignidad:

### Diagnóstico por imagen: Ecografía abdomino-transvaginal

La ecografía transvaginal muestra una sensibilidad superior al 95% y especificidad del 85% en la detección del cáncer de ovario. Se consideraremos signos de riesgo de malignidad:

La TAC se reserva para aquellos casos de enfermedad diseminada, a fin de estudiar los espacios subdiafragmáticos, área hepática y espacio retroperitoneal (valorar la presencia de adenopatías ilíacas y paraaórticas).

### Marcadores tumorales: CA125

El CA125 es una glicoproteína de alto peso molecular expresada por los tumores epiteliales de ovario (principalmente en los de tipo seroso) y otros tejidos de origen mülleriano. En los tumores de tipo mucinoso se encuentra elevado con menor frecuencia que en otros tipos histológicos de cáncer de ovario.

Se pueden detectar niveles de CA 125 elevados en suero en determinadas circunstancias fisiológicas (embarazo, menstruación) en enfermedades benignas (endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, fallo hepático) y en otros procesos malignos (cáncer de endometrio, mama y colon).

Hasta el momento, es el único marcador sérico que ha demostrado utilidad en el diagnóstico inicial del cáncer de ovario, en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia y en el diagnóstico precoz de la recidiva.

En la paciente premenopáusica su valor es más limitado por la alta prevalencia de patología benigna.

**TABLA 7. OBJETIVOS DEL DIAGNÓSTICO-ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO**

Confirmación histológica de la lesión
Estudio de la tumoración anexial
Exploración de la cavidad intraperitoneal
Exploración de los espacios retroperitoneales

na que origina elevaciones de sus niveles. Por el contrario, en la paciente postmenopáusica, la asociación de masa anexial y elevación del CA125 (>65 U/mL) tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 78%. Considerando el nivel de CA 125 >35 U/mL, la sensibilidad se acerca al 100%, con una especificidad del 50%.

Otros marcadores utilizados son el CA 19.9, que puede elevarse en tumores de tipo mucinoso, y la  $\beta$ -coriogonadotropina humana y  $\alpha$ -fetoproteína, de determinación obligatoria en pacientes menores de 30 años, por la mayor incidencia, en estas edades, de tumores de estirpe germinal.

**Diagnóstico de confirmación**

El diagnóstico definitivo del cáncer de ovario al igual que la estadificación (y su tratamiento), son quirúrgicos, mediante laparotomía o laparoscopia.

El objetivo de la exploración diagnóstica es la confirmación histológica de la lesión. En el mismo acto operatorio practicaremos la estadificación de la enfermedad cuya finalidad será asignar un pronóstico de enfermedad y permitir valorar la necesidad de tratamientos adyuvantes.

La elección de la vía de acceso vendrá determinada por los protocolos clínico-terapéuticos seguidos en cada Centro y, en último lugar, por la experiencia o criterio del cirujano responsable.

**ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO**

Ya se ha comentado la importancia de la estadificación de la enfermedad tanto por su valor pronóstico como para establecer pautas terapéuticas adecuadas.

También hemos comentado que diagnóstico,

**TABLA 8. PASOS QUIRÚRGICOS DE CUMPLIMIENTO OBLIGATORIO EN LA ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO**

Citología peritoneal (lavados citológicos/estudio de ascitis)
Biopsias peritoneales randomizadas
Histerectomía y anexectomía bilateral
Omentectomía
Apendicectomía (especialmente en tumores de tipo mucinoso)
Linfadenectomía pélvica bilateral
Linfadenectomía para-aórtica hasta el nivel de los vasos renales

estadificación y tratamiento del cáncer de ovario son quirúrgicos y practicados en el mismo acto operatorio.

La estadificación correcta requiere del estudio de todas aquellas estructuras que pueden verse afectadas en el proceso de extensión de la enfermedad, normalmente de extensión intraperitoneal y a través de las cadenas linfáticas retroperitoneales (pélvicas y para-aórticas). Para ello y a fin de cumplir con los objetivos de una estadificación correcta, se deben seguir una serie de pasos quirúrgicos que se detallan en la tabla 8

Únicamente tras el estudio anatómo-patológico de estas estructuras es posible asignar una Estadificación FIGO al proceso neoplásico.

**PUNTOS EN CONTROVERSIDA**

**Punción-biopsia de la masa anexial**

Procedimiento diagnóstico polémico de siempre, sigue estando en controversia. Se admite una Sensibilidad de la técnica para el diagnóstico del cáncer de ovario del 75% con una especificidad del 100%. El importante número de falsos negativos que se derivan de la escasa sensibilidad de la prueba, no permite conceder al aspirado citológico capacidad diagnóstica, al menos, como método único. Si además se tiene en cuenta que, siguiendo la clasificación vigente de la FIGO, la rotura capsular de la neoplasia eleva el estadio a nivel "c", la punción citológica de la masa anexial de riesgo estará contraindicada.

TABLA 9. CLASIFICACION DE LA "FIGO" PARA EL CANCER DE OVARIO

<b>I ESTADIO I: tumor limitado a los ovarios</b>	
Ia	Limitado a un ovario. Cápsula íntegra. No ascitis.
Ib	Afecta ambos ovarios. Cápsula íntegra. No ascitis.
Ic	Uni o bilateral. Afectación capsular y/o ascitis +.
<b>II ESTADIO II: extensión a la pelvis</b>	
IIa	Afectación de útero y/o trompas.
IIb	Extensión a otros tejidos de la pelvis.
IIc	IIa ó IIb con afectación capsular y/o ascitis +.
<b>III ESTADIO III: implantes fuera de pelvis y/o ganglios retroperitoneales y/o metástasis superficiales en el hígado</b>	
IIIa	Tumor limitado a pelvis y ganglios negativos. Implantes microscópicos en peritoneo abdominal.
IIIb	Tumor limitado a pelvis y ganglios negativos. Implantes en peritoneo abdominal inferiores a 2 cm.
IIIc	Implantes en abdomen de más de 2 cm y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos.
<b>IV ESTADIO IV: metástasis a distancia</b>	
	Metástasis hepáticas intraparenquimatosas. Derrame pleural positivo.

Persiste su indicación en aquellos casos de lesiones clasificadas como "bajo riesgo" una vez finalizado el protocolo diagnóstico.

Comentar, como curiosidad, que hay algún trabajo publicado acerca de la utilidad de la biopsia de la masa anexial mediante trucut transvaginal.

Distinta situación tenemos al considerar la punción-aspiración de líquido ascítico (preferiblemente guiado por ecografía) para estudio citológico: en caso de positividad nos confirma la naturaleza maligna de la lesión anexial; en caso de negatividad no modifica el estadio inicial.

### Screening del cáncer de ovario

Para considerar efectivo un método de *screening*, deberíamos detectar los casos de cáncer de

ovario en estadio Ia (iniciales) y demostrar que, con las armas terapéuticas actuales, conseguimos aumentar la supervivencia de estas pacientes. Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, se calcula que la técnica de *screening* debería tener una especificidad del 99,6% para conseguir un valor predictivo positivo del 10%.

En este momento disponemos de una técnica, la ecografía transvaginal, muy útil en el diagnóstico del cáncer de ovario, con una alta sensibilidad pero menor especificidad. Un problema añadido y primordial, es que se requiere de tratamiento quirúrgico para valorar/descartar los falsos positivos generados por el test. La consecuencia final es la producción de un daño poblacional importante al aumentar la práctica de intervenciones quirúrgicas innecesarias.

Hasta la actualidad, el *screening* del cáncer de ovario no cumple ninguno de los puntos que debe cumplir una adecuada técnica de *screening*. Por tanto, no hay evidencia de que este *screening* deba practicarse excepto dentro de protocolos clínicos de estudio y, tal vez, en casos específicos como los de las pacientes con riesgo genético o familiar de padecer la enfermedad.

### Endoscopia en el diagnóstico del cancer de ovario

Es indudable que las técnicas endoscópicas (incluidas en el concepto de "cirugía mínimamente invasiva") se han ido introduciendo de forma rápida y progresiva en todos los campos de la cirugía ginecológica, incluida la cirugía oncológica. El motivo es doble: conseguir una disminución de la morbilidad de la paciente y, con ello, conseguir una mejoría en la relación coste-beneficio, con una disminución de los costes económicos.

Así como en patología benigna y ciertos aspectos de la maligna (asistencia y linfadenectomía en el cáncer de endometrio y cérvix) el papel de la laparoscopia está establecido, el rol que debe jugar en el cáncer de ovario está, todavía, por definir.

Aunque existen opiniones en contra, cada vez más autores consideran la laparoscopia un método válido para el diagnóstico del cáncer de ovario e incluso, como técnica de estadificación en el cán-

**TABLA 10. LAPAROSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE OVARIO**

Sensibilidad	90,7%
Especificidad	92,9%
Valor predictivo positivo	83,0%
Valor predictivo negativo	96,3%

cer de ovario precoz. En nuestro centro vamos más allá: propugnamos el uso de la laparoscopia como método de diagnóstico inicial, independientemente del estadio de la enfermedad (siempre que no exista contraindicación formal para la técnica). La finalidad es doble:

1. Cáncer precoz: obtener un diagnóstico macroscópico de la lesión. Determinar la resecabilidad de la misma y proceder, en el mismo acto quirúrgico, a practicar una cirugía radical vía laparotómica (previa confirmación de la naturaleza maligna del tumor mediante estudio peroperatorio).
2. Cáncer avanzado: conseguir un diagnóstico macroscópico y biopsico del tumor, determinar el estadio y, en aquellos casos irresecables de inicio, dar paso al protocolo de quimioterapia neoadyuvante (en estudio) con finalidad citorreductora. La posibilidad de cirugía radical se valora en un segundo tiempo.

Buscamos, con ello, disminuir la morbilidad derivada tanto de la práctica de múltiples laparotomías diagnósticas, como de las grandes cirugías citorreductoras, con frecuencia muy traumáticas para la paciente.

Siguiendo este protocolo y, en un estudio sobre 200 tumoraciones anexiales de las cuales un 30% corresponden a cáncer, la laparoscopia ha ofrecido los siguientes resultados como método diagnóstico:

### Doppler color

Modalidad de técnica de diagnóstico por ultrasonidos que detecta los cambios de frecuencia obtenidos cuando la onda choca con un objeto en movimiento. Con esta técnica se estudia la presencia de áreas de neovascularización y las caracte-

terísticas de la pared vascular (índices de pulsatilidad y resistencia).

Menos útil en pacientes premenopáusicas, por los cambios vasculares fisiológicos que se suceden en las distintas fases del ciclo ovárico y por la presencia de algunas enfermedades benignas (endometriosis) que pueden cursar con alteraciones en el mapa vascular.

Aunque respecto a esta técnica no existen todavía resultados definitivos ni consenso, se admite que, como técnica aislada, presenta una sensibilidad (90%) y especificidad (74%) inferiores a la ecografía transvaginal en el diagnóstico del cáncer de ovario. Sin embargo, asociando ambas técnicas entre sí, se consigue un aumento en los valores de sensibilidad y especificidad de cada técnica por separado. Con una correcta selección del grupo poblacional (pacientes > 40 años) y, asociado también a la determinación del CA 125 en suero, la sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad es cercana al 100%.

### BIBLIOGRAFÍA

1. DiSaia PJ, Creasman WT. *Oncología Ginecológica clínica*, 1994.
2. Berek JS, Hacker NF. *Practical Gynecologic Oncology*. Segunda edición. 1994.
3. Balagueró L. *Oncología Ginecológica*. 1983.
4. Sharp F, Mason WP, Creasman W. *Ovarian Cancer*; **2**:1992.
5. Coppleson M. *Gynecologic Oncology*; 1981.
6. Zarcone R, Bellini P, Carfora E, Monarca M, Longo M, Cardone A. Role of ultrasonography in the early diagnosis of ovarian cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*; **18**(5): 418-9, 1997.
7. Karlan BY, Platt LD. Ovarian cancer screening. The role of ultrasound in early detection. *Cancer*; **76**(10Suppl): 2011-5, 1995 Nov 15.

8. Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses. *Journal of Clinical Ultrasound*; **25**(5): 217-25, 1997 Jun.
9. Caruso A, Caforio L, Testa AC, Ciampelli M, Panicci PB, Mancuso S. Transvaginal color Doppler ultrasonography in the presurgical characterization of adnexal masses. *Gynecologic Oncology* 1996;**63**(2): 184-91.
10. Antonic J, Rakar S. Validity of colour and pulsed Doppler US and tumour marker CA125 in differentiation between benign and malignant ovarian masses. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 17(1):29-35,1996. Antonic J, Rakar S . Validity of colour and pulsed Doppler US and tumour marker CA125 in differentiation between benign and malignant ovarian masses. *European Journal of Gynaecological Oncology* 1996; **17**(1):29-35.
11. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, Chia D, Ratanan SS. Role of transvaginal ultrasound color flow imaging and Doppler waveform analysis in differentiating between benign and malignant ovarian tumors. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1996;**7**(4):280-4.
12. Fleischer AC, Cullinan JA, Peery CV, Jones HW 3rd. Early detection of ovarian carcinoma with transvaginal color Doppler ultrasonography. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1996;**174** (1 Pt 1): 101-6.
13. Juncker L, Blondon J, de Gayffier A. Diagnosis of cancers of the ovary. *Revue du Praticien* 1997; **47**(11):1194-8.
14. Gajej P, Dickinson B, Harrison T, Nassiri M, Lu Y. Aspiration cytology of neoplastic and non-neoplastic ovarian cysts: is it accurate? *International Journal of Gynecological Pathology* 1996;**15**(2):94-101.
15. Mulvany NJ. Aspiration cytology of ovarian cysts and cystic neoplasms. A study of 235 aspirates. *Acta Cytologica* 1996;**40**(5):911-20.
16. Leeners B, Schild RL, Funk A, Hauptmann S, Kemp B, Schroder W, Rath W. Colour Doppler sonography improves the pre-operative diagnosis of ovarian tumours made using conventional transvaginal sonography. *European journal of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Biology* 1996;**64** (1):79-85.
17. Sheth SS, Angirish J. Transvaginal trucut biopsy in patients with abdominopelvic mass. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 1995;**50**(1): 27-31.
18. Merce LT, Caballero RA, Barco MJ, Bau S, Lopez G. B-mode, utero-ovarian and intratumoral transvaginal colour doppler ultrasonography for differential diagnosis of ovarian tumours. *European journal of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Biology* 1998;**76**(1):97-107.
19. Lawton F, Smith R. Surgery for gynecologic cancer. *Curr-Opin-Oncol* 1994;**6**(5):519-23.
20. Jennings TS, Dottino PR. The application of operative laparoscopy to gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;**6**(1): 80-5.
21. Pomel C, Provencher D, Dauplat J, Gauthier P, LeBouedec G, Drouin P, Audet-Lapointe P, Dubuc-Lissoir J. Laparoscopic staging of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995;**58**(3):301-6.
22. *Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer* (FIGO) 2001;**6**(1).



# Técnicas de imagen en el diagnóstico del cáncer de ovario

B. Puerto, J.M. Martínez, S. Martínez

## INTRODUCCIÓN

La importancia de la correcta orientación diagnóstica del cáncer de ovario se hace evidente si se tiene en cuenta:

1. Alrededor del 70% de los diagnósticos se establecen en estadios avanzados.
2. La planificación de la conducta clínica, que comprende tanto la evaluación del estadio por parte de un ginecólogo especialista en oncología como la planificación del tratamiento, está en estrecha relación con la más acertada sospecha diagnóstica prequirúrgica.
3. La evaluación del estadio es quirúrgica-histológica y se basa en el resultado de las múltiples biopsias realizadas en el curso de la laparotomía exploradora.
4. Actualmente y desde hace años, la tasa de supervivencia a los 5 años permanece inmodificada en un 39%, descendiendo a un 14% en aquellos casos que debutan en estadios avanzados.

El diagnóstico se establece sobre la base de los datos clínicos, los marcadores tumorales y las diferentes técnicas de imagen. La sintomatología clínica es muy inespecífica y con frecuencia no aparece hasta que se alcanzan las fases más avanzadas de la enfermedad, y los marcadores tumorales (CA 125) presentan diferente valor en función de la naturaleza del tumor y del estado menopáusico de la paciente. En general son poco específicos y especialmente en la premenopausia pue-

den presentarse elevados en diferentes patologías benignas (endometriosis, EIP, embarazo, etc.). Estas limitaciones justifican la importancia que han adquirido las diferentes técnicas de imagen disponibles: ecografía y Doppler color, resonancia nuclear magnética (RNM), tomografía computerizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET) para excluir o confirmar la presencia de una tumoración anexial y determinar su naturaleza benigna o maligna con un grado aceptable de exactitud.

## TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

Es básico destacar que todas son exploraciones complementarias, por lo que no se debe olvidar la importancia que tiene la clínica para ayudar a interpretar la imagen obtenida. Su utilización presenta unas características comunes de las que dependen su efectividad. Entre otros factores destacan la conveniencia de disponer de unos protocolos asistenciales, el seguimiento de una sistemática exploratoria, el contenido de la exploración, la calidad del equipo utilizado y, muy especialmente, la experiencia del explorador.

Son técnicas explorador-dependiente, la interpretación de las imágenes obtenidas es subjetiva y a pesar de los recursos que se han diseñado, todavía no se ha encontrado el método que pueda superar el resultado obtenido por un especialista espe-

rimentado. Todas ellas suministran la misma información y utilizan los mismos criterios y parámetros para orientar al diagnóstico de “ausencia de signos de malignidad” o de “presencia de características asociadas a malignidad”, en función del tamaño y de las características morfológicas de la tumoración no obstante, cada una de ellas tiene unas posibilidades y limitaciones específicas para la caracterización de estructuras de diferente tamaño o naturaleza y para acceder a los diferentes espacios de la cavidad abdominal, como es la valoración de la presencia de adenopatías o el acceso a la exploración del epiplón o del espacio retroperitoneal.

La evaluación ecográfica representa el modelo seguido por las otras técnicas enumeradas, con las variaciones derivadas por las características particulares de cada una de ellas. Solamente la ecografía dispone de acceso transabdominal y transvaginal y ambos se consideran complementarios para proporcionar información morfométrica desde diferentes perspectivas y completar la exploración. Desde el punto de vista práctico se aconseja que en caso de que se inicie la exploración por vía transvaginal se debe completar con la vía transabdominal si se detecta una tumoración de más de 5 cm. El método diagnóstico consiste en el análisis morfológico descriptivo detallado de diferentes parámetros para emitir una primera orientación sobre el origen de una tumoración, asumiendo que el diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad y, en ocasiones, incluso la discriminación entre tumores funcionales u orgánicos, es difícil para el ecografista, para el cirujano y para el anatomopatólogo.

Es importante tener en cuenta que el ovario es un órgano con una gran actividad cíclica, lo que explica la diversidad de las imágenes bidimensionales y de las características hemodinámicas obtenidas del mismo en función de la edad, del *status* endocrino y del momento del ciclo en que se realiza la exploración. Por tanto, a excepción de los casos que el cuadro clínico aconseje un tratamiento quirúrgico urgente, ante toda tumoración ovárica quística es prudente descartar su posible origen funcional. En general se aconseja progra-

mar un nuevo control ecográfico a las 4-6 semanas para comprobar la persistencia y/o evidenciar los posibles cambios de tamaño y de las características ecográficas. Se considera que el número de tumoraciones funcionales del ovario innecesariamente tratadas mediante tratamiento quirúrgico, por laparotomía o laparoscopia, no debe superar el 15%.

Los términos, definiciones y mediciones para describir las características ecográficas de los tumores anexiales han sido recientemente consensuados por un grupo de expertos (IOTA) y recogidos en un documento publicado en noviembre de 2000 en la revista *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* órgano oficial de la ISUOG. Los parámetros a describir comprenden:

- Confirmar la presencia de estructuras anormales (lesión) y la porción de parénquima ovárico sano. Describirlos y medirlos de forma independiente.
- Características (lisa o irregular) y espesor de la pared en milímetros.
- Características de la estructura interna: presencia de septos (completos o incompletos), proyecciones papilares y proporción de componente sólido. Presencia de sombras acústicas.
- Ecogenicidad dominante del contenido de una formación quística: anecoico, ecogénico de bajo grado, cristal esmerilado, hemorrágico, con nivel, mixto.
- Detectar la presencia de ascitis.
- Comprobar el estado del ovario contralateral: unilateral o bilateral.

A partir de estos datos, se propone seguir una sencilla clasificación de las “lesiones” en 6 grupos:

- Quiste unilocular.
- Quiste unilocular-sólido.
- Quiste multilocular.
- Quiste multilocular-sólido.
- Tumor sólido.
- No clasificable.

La capacidad diagnóstica de la ecografía es alta, presenta un elevado valor predictivo negativo y una sensibilidad aceptable, sus limitacio-

nes son la especificidad y el bajo valor predictivo positivo. Por ello, y para tratar de mejorar los resultados, se ha propuesto la utilización de índices morfológicos, del Doppler color transvaginal, de la determinación del CA-125, del análisis de múltiples variables mediante fórmulas de regresión logística o la integración de redes neurales.

La TC proporciona una correcta identificación y caracterización de las tumoraciones ováricas y de forma adicional, por la posibilidad de diferenciar el intestino de los implantes peritoneales tras conseguir la distensión de las asas intestinales mediante el empleo de contrastes orales, se ha propuesto como la técnica de elección para evaluar el grado de extensión del proceso en abdomen y pelvis. Algunos estudios han demostrado que puede ser de utilidad para seleccionar las pacientes no tributarias de abordaje quirúrgico, a las cuales se les orientaría a biopsia percutánea o laparoscópica con objeto de planificar el tratamiento quimioterápico previo al quirúrgico. Se dispone de estudios clínicos que demuestran que la cirugía realizada después de la quimioterapia consigue mejores tasas de supervivencia.

La RNM combina algunas de las ventajas de la ecografía y la TC. Por una parte su excelente resolución permite la identificación de las formaciones papilares más pequeñas y mayor capacidad para la caracterización tisular, y diferenciar claramente entre los diferentes tipos de tumoración ovárica (teratoma, endometrioma, fibromas, etc.) y por otra parte, la supresión de los movimientos intestinales mediante la administración de agentes antiperistálticos proporciona una buena visualización de la superficie peritoneal.

Se puede apreciar que todas las técnicas disponibles presentan resultados aceptables, pero desde el punto de vista práctico es oportuno establecer cual es el papel que cada una de ellas tiene en la clínica diaria. Se dispone de un estudio reciente (Kurtz 1999) prospectivo, multicéntrico y bien diseñado cuyo objetivo es analizar y comparar el valor de cada una de ellas en relación a la cirugía y el resultado anatomopatológico. Las tres técnicas alcanzan una alta capacidad diagnóstica

de malignidad (área bajo curva ROC: 0,91). Limitados al ovario, la TC demuestra mejores resultados que la RNM y que la ecografía y el Doppler (0,91 frente a 0,78) y aunque cada una de ellas detecta más fácilmente la presencia de enfermedad en las diferentes localizaciones las tres demuestran una capacidad muy parecida para establecer el grado de extensión.

Ante estos resultados recomendar un algoritmo práctico definitivo para la evaluación de una paciente con una masa anexial es complicado. Todas las técnicas deben estar disponibles para ser utilizadas de forma gradual y racional, en función de su accesibilidad, coste y facilidad de repetir la exploración. Lo habitual es que la ecografía sea la utilizada en primer lugar y reservar la TC y RNM para cuando la eco sea equívoca o no concluyente o en determinadas situaciones clínicas como el estudio de extensión tras disponer de diagnóstico de seguridad o en el seguimiento para la detección de recidivas.

## PUNTOS CONTROVERTIDOS

### 1. Utilidad del *screening* del cáncer de ovario en la población general

A pesar de que las cifras de incidencia son importantes y que la tasa de supervivencia del cáncer de ovario guarda una estrecha relación con el estadio en el momento del diagnóstico, no se cumplen todos los criterios necesarios para establecer un programa de *screening*. Por otra parte, no hay evidencia de que el *screening* pueda ser efectivo en la población general. Se reconoce el bajo valor predictivo positivo y quedan muchos interrogantes por resolver antes de desarrollar la estrategia más adecuada. No hay duda de que debe alcanzarse un equilibrio en el que los beneficios superen a los inconvenientes de cualquier programa. Actualmente se están realizando tres estudios prospectivos controlados y randomizados, pero al estar basados en la tasa de supervivencia, no se dispondrá de resultados antes del año 2003.

No obstante, se reconoce su utilidad en la pobla-

ción de riesgo, seleccionada por los antecedentes personales y familiares y ser portadoras de los genes BRCA 1 (Breast Cancer 1). En este grupo de pacientes se están llevando a cabo diferentes protocolos basados en la utilización combinada de la exploración clínica, la ecografía transvaginal y la determinación del CA 125, aunque no se ha establecido de forma definitiva la estrategia a seguir ni el intervalo de tiempo en que deben repetirse los controles.

## 2. Complicaciones derivadas de los programas de *screening*

Una de las consecuencias del *screening* es la detección de patología benigna en la paciente asintomática pre o postmenopáusica. Hay pocos datos publicados sobre la morbilidad asociada al abordaje quirúrgico (ovariectomía) de este tipo de patología. A los problemas a largo plazo, como la osteoporosis o las enfermedades cardiovasculares, se debe añadir los ocasionados como consecuencia directa de la intervención. Se estima que las complicaciones asociadas a la laparoscopia quirúrgica realizada por sospecha de malignidad ovárica es del orden del 0,5-1%, cifra sin duda inferior a la de la laparotomía.

A las dificultades que suponen realizar el balance entre los beneficios y perjuicios del *screening* y el impacto psicológico sobre la paciente se debe añadir la dificultad en el cálculo del coste / beneficio del *screening* desde el punto de vista económico por la cantidad de factores que deben tenerse en cuenta.

## 3. ¿Cuál es la historia natural del cáncer de ovario?

El desconocimiento de la historia natural del carcinoma y de las neoplasias benignas del ovario representa el mayor obstáculo para la solución de los problemas relacionados con las dificultades diagnósticas. Es uno de los objetivos de la investigación en oncología ginecológica, para solucionar la falta de progresión en el pronóstico de esta patología y sentar las bases para un protocolo diagnóstico más efectivo, como se ha conseguido en el carcinoma de cuello uterino.

## 4. ¿Debe incorporarse un índice morfológico para optimizar la efectividad de la ecografía diagnóstica?

Varios autores comprobaron que la aplicación de sencillos índices morfológicos puede mejorar sensiblemente la especificidad y el valor predictivo positivo. Todos tienen el mismo diseño, se basan en estudiar las características de algunas de las variables morfológicas descritas, puntuarlas (de 0 a 3 - 4 - 5), sumar los valores obtenidos y calcular un punto de corte que pueda ser utilizado para discriminar entre benignidad y malignidad. De la gran variedad de índices disponibles algunos de los más difundidos son:

- Sassone (1991) valora cuatro variables (estructura interna de la pared, espesor de la pared, espesor de los tabiques y ecogenicidad) y los puntúa de 0 a 5. Un valor igual o superior a 9 es sugestivo de malignidad. Este test fue modificado por Lerner en 1994.
- DePriest (1994), valora tres variables de 0 a 3: el volumen tumoral, la estructura de las paredes y la estructura de los tabiques.
- Bourne (1993) es uno de los más sencillos. En un primer estudio se evaluó su efectividad en un programa de *screening* en pacientes de alto riesgo de cáncer de ovario familiar y se apreció que se podían reducir los falsos positivos en un 89% con mínima repercusión en la tasa de falsos negativos.

No obstante se reconoce que presentan ciertas limitaciones que cuestionan su utilidad clínica:

- Están diseñados y elaborados en un grupo concreto y reducido de población del lugar del grupo que lo ha diseñado.
- Son subjetivos e interpretativos y por tanto dependen de la habilidad y la experiencia del ecografista.
- Las variables y sus valores son definidos de forma empírica, sin conocer con seguridad que son los mejores predictores y la valoración de su peso específico en la fórmula no responde a criterios matemáticos. Por ejemplo, supone admitir que es igual de sospechoso un quiste multilocular que la presencia de papilas.
- Su reproducibilidad es limitada.

- Requieren un tiempo de exploración más prolongado
- No dan información sobre la probabilidad de malignidad para una paciente determinada, al no tener en cuenta los datos clínicos.

Se dispone de estudios que comparan la efectividad y limitaciones de diferentes índices en las mismas pacientes, Ferrazi en un estudio multicéntrico realizado en 1997 que abarca 330 carcinomas obtiene unos resultados similares para los cuatro índices morfológicos más conocidos, con una sensibilidad del 81% al 96% y una especificidad del 23% al 49% y una efectividad superior para un nuevo índice diseñado con motivo de este estudio en el que se valora entre 1 y 5 el espesor de la pared, la ecogenicidad y la presencia y medida de tabiques y papilas. En un reciente estudio prospectivo comparativo (Valentin 1999) para determinar la validación cruzada entre la ecografía y el Doppler realizado en un grupo de 173 pacientes con tumoración anexial, 24 de ellas malignas, concluye que la evaluación subjetiva realizada por un ecografista con experiencia es superior a cualquier otro método, con una sensibilidad del 88% y una tasa de falsos positivos del 4%, frente al índice de Lerner que a pesar de conseguir una sensibilidad del 92%, la tasa de falsos positivos del 36% lo hace menos aceptable. En las conclusiones, se propone reservar los índices morfológicos para los ecografistas con poca experiencia.

### 5. Utilidad clínica de los análisis multivariados de regresión logística en el diagnóstico ecográfico

Es una de las últimas orientaciones del problema, que se construye tras asumir que la ecografía sola no es definitiva para confirmar el diagnóstico de malignidad. Fue propuesto por el grupo de Campbell (Tailor 1997) y actualmente se dispone de los datos de estudios similares realizados en diferentes grupos de población (Alcazar 1998, Pascual 1998, Timmerman 1999). El objetivo es conocer o predecir el riesgo de malignidad en un caso concreto y en una situación determinada. Las fórmulas de regresión logística tienen la ventaja de

que se pueden añadir múltiples variables (CA •125, edad, etc.) de cualquier tipo, con la única condición de demostrar que tienen un valor determinante que mejora los resultados.

En el primer estudio publicado (Tailor 1997) se analizaron 10 variables y tras el análisis estadístico de cada una de ellas, se seleccionaron las 3 más significativas con las que elaboran la ecuación: dos variables son cuantitativas, la edad y la integral de velocidades en el tiempo (TAMX) y la otra, la presencia de papilas, es cualitativa con valor binario: presencia (valor 1) o ausencia (valor 0):

$$\text{Probabilidad de malignidad} = 1 / (1 + e^{-Z})$$

$$Z = (0,1273 \times \text{edad}) + (0,2794 \times \text{TAMX}) + (4,4136 \times \text{Valor papilas})$$

El resultado obtenido varía entre 0 y 1. Valores cercanos a 1 indican alta probabilidad de malignidad.

La eficacia, sensibilidad y especificidad varía en función de dónde se coloca el punto de corte. En este estudio la línea de corte en 50% tiene una sensibilidad de 81,8% y especificidad de 97,6%. El mejor resultado se obtiene si se coloca en 25%.

A pesar de las ventajas que puede suponer, los mismos autores reconocen que no se puede aconsejar su utilización de forma universal por las siguientes limitaciones:

- Su diseño, al utilizar datos de análisis retrospectivo, hace que se obtenga una sensibilidad y especificidad exageradas. Está por demostrar que la eficacia al aplicarlo de forma prospectiva sea comparable.
- Está basado en una muestra muy pequeña (67 pacientes con tumor de ovario, 53 benignos, 3 borderline y 12 malignos) aunque estadísticamente válida. Sería deseable contar con 10 veces más tumores malignos.
- Se desconoce la influencia de la técnica de la exploración ecográfica y las diferentes sensibilidades y características de los aparatos sobre el resultado.

En caso de pretender utilizar un sistema de este tipo, cada unidad debería elaborar su propia ecuación con datos derivados del estudio de su propia población. De la misma manera que no puede apli-

carse a dos poblaciones diferentes, este modelo no puede ser aplicado en el contexto de un programa de cribaje de cáncer de ovario en pacientes asintomáticas.

## 6. Papel del Doppler color

A partir de 1988 varios grupos, al aplicar en el ovario la capacidad del Doppler color de detectar vasos de pequeño calibre y estudiar sus características hemodinámicas, aprecian que los vasos tumorales, por su deficiente capa muscular, presentan una disminución de la resistencia al flujo. Los resultados preliminares, presentados por los grupos de Kurjac y Bourne (Bourne 1989, Kurjac, 1993) entre otros, son excesivamente espectaculares y optimistas: describen el patrón de onda de flujo correspondiente a neovascularización caracterizado por un onda de alta velocidad y baja resistencia, y definen un valor punto de corte (Índice de resistencia  $< 0,40$ ) patognomónico de malignidad, dando lugar a la falsa expectativa de disponer de un método simple, sencillo, reproducible y definitivo, aplicable incluso para el diagnóstico de estadios I-II. La difusión de los aparatos de Doppler color transvaginal dió lugar a múltiples controversias, y muchos autores (Tekay y Jouppila 1992, Valentin 1994, Bromley 1994) no consiguieron reproducir los resultados de Kurjac e incluso presentaron cifras que demuestran el limitado valor del Doppler al no superar a los otros métodos disponibles, como la evaluación morfológica subjetiva o los índices morfológicos, más que en caso de tumoraciones sólidas (Sladkevicius 1995).

El estudio del tumor mediante Doppler debe realizarse después de la ecografía bidimensional, teniendo en cuenta las características de las paredes, los tabiques, la presencia de papilas y el porcentaje de áreas sólidas. A continuación mediante el mapa de color se analiza intensidad y distribución de la vascularización que en los malignos suele ser abigarrada y de predominio central y se seleccionan los lugares donde debe estudiarse el flujo mediante la aplicación de la muestra del Doppler (Stein 1995). La falta de capa muscular de los vasos neoformados, tanto de procesos malignos

como de los benignos, se traduce en ondas de alta velocidad diastólica, baja impedancia y sin incisión protodiastólica (Kurjac 1995). Como se puede apreciar no hay duda de la importancia que tiene la imagen ecográfica y de su influencia en el resultado del Doppler, razón por la que algunos autores no ven marcadas ventajas del Doppler sobre los índices morfológicos para evaluación de malignidad (Alcazar 1999, Bromley 1994).

Por diversas causas la interpretación de los resultados del Doppler sigue siendo controvertida (Valentin 1999). Se considera una técnica muy dependiente del explorador y de las características y calidad del equipo utilizado. Todavía no se ha establecido un criterio uniforme sobre los vasos e índices que deben ser evaluados. Por otra parte, dado que el ovario es un órgano dinámico, existe un marcado solapamiento de los valores Doppler en procesos malignos y benignos que explica la elevada tasa de falsos positivos: cuerpo lúteo, absceso tubo-ovárico, quistes hemorrágicos, dermoides, endometriomas en fase menstrual.

Actualmente se aconseja interpretar el Doppler en relación a la edad, fase del ciclo y datos clínicos, y ser muy cautos a la hora de definir valores de resistencia discriminatorios de malignidad, aunque desde el punto de vista estadístico se aprecie una clara diferencia. Los datos disponibles aconsejan seguir el análisis multiparamétrico combinando los datos de la ecografía bidimensional y las características de la vascularización, valorando la localización y disposición de los vasos en la tumoración de forma adicional a los índices de resistencia y resto de parámetros del análisis de la onda espectral (Kurjac 1995). La conclusión de un estudio reciente (Valentin 2000) demuestra que los mejores resultados se obtienen con la aplicación combinada del índice de Lerner y el TAMX (integral de velocidades). En la tabla 1 se aprecian los resultados de un estudio realizado en nuestro Departamento en 126 pacientes, de las que 28 correspondía a tumores malignos para valorar la precisión de las diferentes variables del Doppler se comprobó que el patrón hemodinámico asociado a procesos malignos, aunque no de forma exclusiva, es el que se caracteriza por vasculari-

**TABLA 1. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE DIFERENTES VARIABLES DEL DOPPLER Y CA 125 EN 126 PACIENTES CON TUMORACIÓN OVÁRICA, 28 DE ELLAS MALIGNAS**

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión global	OR
Vascularización elevada	75	87,8	63,6	92,5	84,9	21,5
Vascularización central	92,9	80,6	57,8	97,5	83,3	54
IP mínimo < 0,80	88,9	59,3	53,1	94,1	70,3	18,8
TAMX > 10 cm/s	81,5	61,1	57,8	88,3	74	10,4
CA 125	85,7	78,6	53,3	95,1	80,1	22

zación abundante de distribución central, con ondas de flujo de baja impedancia. El análisis comparativo demostró que el estudio ecográfico convencional es superior al estudio de la vascularización del tumor y la determinación del CA 125 (Canto 2001).

### 7. ¿Se puede sustituir el second-look por las técnicas de imagen ?

A pesar de que se ha propuesto que la TC podría desplazar la laparoscopia / laparotomía, varios estudios han demostrado que en el estado actual no tiene suficiente sensibilidad y especificidad.

### PUNTOS SIN DISCUSIÓN

1. La mayor parte de las tumoraciones ováricas son de naturaleza benigna y su exéresis no tiene impacto sobre la incidencia sobre el cáncer de ovario
2. No se dispone de ninguna prueba que pueda proporcionar el diagnóstico definitivo de cáncer de ovario, únicamente se puede obtener tras el estudio histológico. Las técnicas de imagen representan la mejor aportación para la correcta orientación diagnóstica ante la sospecha de una masa anexial.
3. Ante una tumoración ovárica la ecografía es la técnica de elección para una primera orientación diagnóstica pero las decisiones clínicas deben tomarse en función de un protocolo de estudio preoperatorio, integrado por la combinación de los datos clínicos, los marcadores tumorales y si en caso necesario de la RNM y la TC.
4. La precisión diagnóstica mejora mediante la combinación de los datos obtenidos. Así, la interpretación de un incremento del marcador CA 125 es más precisa si se acompaña de la impresión clínica y de una ecografía anormal.
5. Por los datos acumulados de diferentes estudios realizados se puede afirmar que el quiste unilocular, sin papilas ni partes sólidas, en las pacientes de menos de 20 años se asocia a baja malignidad (Osmers 1996,1998, Ekerhovd, 2001). En grupos de pacientes de edad más avanzada, incluso entre los quistes uniloculares de paredes lisas, diversos autores han registrado entre 0,25 - 3% de casos de carcinoma. Osmers y cols., en un estudio sobre 1.072 tumores de ovario, encontraron que de los 641 quistes uniloculares de paredes lisas, 5 (0,8%) fueron malignos, 3 de ellos de baja malignidad (Osmers 1996).
6. Con independencia de la técnica de diagnóstico utilizada, las probabilidades de malignidad aumentan cuanto más compleja es la imagen de una tumoración. La mayoría de estudios coinciden en que ciertos signos ecográficos se encuentran asociados con mayor frecuencia a procesos malignos, pero que ninguno de ellos es específico o exclusivo. Se consideran sugestivas de malignidad las tumoraciones que presentan tabiques gruesos e irregulares, con abundantes formaciones papilares o excrecencias e importante cantidad de estructuras sólidas o acompañadas de ascitis. En cambio se asocian a procesos benignos las que presentan un patrón ecográfico específico compatible con ciertas patologías como endo-

**TABLA 2. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE DIFERENTES VARIABLES MORFOLÓGICAS EN 126 PACIENTES CON TUMORACIÓN OVÁRICA, 28 DE ELLAS MALIGNAS**

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión global	OR
<b>Bilateralidad</b>	53,5	90,8	62,5	87,2	82,5	11,4
<b>Partes sólidas</b>	96,4	80,6	58,6	98,7	84,1	90,4
<b>Tabiques gruesos</b>	53,6	90,8	62,5	87,3	82,5	11,4
<b>Paredes gruesas</b>	64,3	89,8	64,3	89,9	84,1	15,8
<b>Ascitis</b>	35,7	98	83,3	84,2	84,1	26,6

metrioma, quiste hemorrágico, teratoma quístico, proceso inflamatorio. Como se puede observar en la tabla 2, en el estudio realizado en nuestro Instituto sobre 126 pacientes con tumoración ovárica, de las que 28 fueron malignas, se confirman estos resultados: la identificación de componente sólido en un quiste multilocular es el signo que con mayor frecuencia se asocia a malignidad (Canto 2001).

## PERSPECTIVAS FUTURAS

La investigación en nuevas tecnologías sobre las diferentes técnicas de diagnóstico por la imagen sigue abierta. En cuanto a la ecografía, se están iniciando estudios que analicen las ventajas de la ecografía tridimensional y en la línea del estudio de la neoangiogénesis que se instaura para mantener el crecimiento tumoral, se mantienen las expectativas en la disponibilidad de contrastes intravasculares que informen de la perfusión real del ovario, la densidad vascular e intensidad y distribución del flujo.

La RNM implementada con gadolinium-quelatos es una modalidad que se plantea como prometedora para mejorar la caracterización interna de las tumoraciones quísticas y la detección de implantes en epiplón y peritoneo.

Se está investigando la introducción de una nueva modalidad de tomografía por emisión de positrones que pueda detectar tumores relacionados con el hipermetabolismo de la glucosa por fluorine-18 deoxyglucosa (FDG-PET) con mayor

sensibilidad y especificidad, en pacientes que presenten valores elevados de los marcadores tumorales y normalidad de las técnicas de imagen convencionales.

El mayor potencial para mejorar la efectividad y resolver los problemas diagnósticos en oncología está en la “fusión de las imágenes” obtenidas mediante las diversas técnicas (3-D, RNM, TC, PET) que una vez digitalizadas (el único prerrequisito es que todas cumplan el protocolo DICOM) son transferidas a una estación de trabajo, donde siguiendo unos algoritmos automáticos establecidos se construye una imagen única que reduce las posibles deficiencias de cada una de ellas y puede significar un avance en el estudio de extensión al detectar la presencia de pequeñas metástasis ganglionares y peritoneales, que es clave para planificar la conducta clínica a seguir.

En el futuro, la fusión de imágenes de alta resolución combinada con la información bioquímica y metabólica será esencial para conseguir una precisa orientación diagnóstica, llegando a tener un papel protagonista en la planificación de las diferentes modalidades terapéuticas (radioterapia, radiocirugía, láser, etc.).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alcazar JL, Jurado M. Using a logistic model to predict malignancy of adnexal masses based on menopausal status, ultrasound morphology, and color Doppler findings. *Gynecol Oncology* 1998;**69**:146-150.

2. Alcazar JL, Zornoza A, Mínguez JA, Habinama A. Estudio comparativo de ecografía transvaginal, Doppler color y CA-125 en el diagnóstico diferencial de masas anexiales en pacientes postmenopáusicas. *Prog Obstet Ginecol* 1999;**42**:133-139.
3. Aslam N, Banerjee S, Carr JV, Savvas M, Hooper R, Jurkovic D. Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2000;**96**:75-80.
4. Bell R, Petticrew M, Sheldon TA. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;**105**:1136-47.
5. Bell R, Petticrew M, Luengo S, Sheldon TA. Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technol Assessment* 1998;**2**(2).
6. Bourne TH, Campbell S, Steer CV, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br Med J* 1989;**299**:1367-1370.
7. Bourne TH, Campbell S, Reynolds K, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, Crayford TJB, Collins WP. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br Med J* 1993;**306**:1025-1029.
8. Bourne TH, Campbell S, Steer CV, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br Med J* 1989;**299**:1367-1370.
9. Bromley B, Goodman H, Benacerraf B. Comparison between sonographic morphology and doppler waveform for the diagnosis of ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1994;**83**:434-437.
10. Brooks SE. Preoperative evaluation of patients with suspected ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;**55**:S80-90.
11. Canto MJ, Martínez JM, Puerto B, Ojuel J, Puig-Tintoré LM, Vanrell JA. Caracterización preoperatoria de las tumoraciones de ovario mediante ecografía, Doppler y determinación sérica de CA 125. Estudio comparativo. *Prog Obstet Ginecol* 2001;**44**:205-215.
12. Chapron C, Dubuisson JB, Fritel X, Rambaud D. Diagnosis and management of organic ovarian cysts: indications and procedures for laparoscopy. *Hum Reprod Upd* 1996;**2**:435-446.
13. Crade M. Ovarian cancer: Detection by transvaginal ultrasound: A practical approach for clinical practice and review of the literature. *Ultrasound Quarterly* 1994;**12**:117-126.
14. DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R, Shenson D, Kryscio R, Hunter J, Andrews SJ, van Nagell JR. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: A multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994;**55**:174-178.
15. Drescher C, Holt SK, Andersen MR, Anderson G, Urban N. Reported ovarian cancer screening among a population-based sample in Washington state. *Obstet Gynecol* 2000;**96**:70-4.
16. Ekerhovd E, Wienerroith H, Staudach A, Granberg S. Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal sonography: a comparison between sonographic morphological image and histopathological diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**184**:48-54.
17. Ferrazi E, Zanetta G, Dordoni D, Berlanda N, Mezzopane R, Lissoni G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multi-center study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;**10**:192-197.
18. Forstner R, Hricak H, Occhipinti KA, Powell CB, Frankel SD, Stern JL. Ovarian cancer: staging with CT and MRI imaging. *Radiology* 1995;**197**:619-626.

19. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, Brambs HJ, Reske SN, Kreienberg R. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;**77**: 454-9.
20. Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol* 1989;**35**:139-144.
21. Granberg S, Norström A, Wikland M. Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynecol Oncology* 1990;**37**:224-229.
22. Granberg S, Wikland M. Ultrasound in the diagnosis and treatment of ovarian cystic tumors. *Hum Reprod* 1991;**6**:177-185.
23. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;**353**(9160):1207-1210.
24. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics* 2000; **20**: 1445-70.
25. Kidron D, Bernheim J, Aviram R, Cohen I, Fishman A, et al. Resistance to blood flow in ovarian tumors: correlation between resistance index and histological pattern of vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;**13**:425-430.
26. Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B, Haller U, Steinert HC. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000;**10**:761-7.
27. Kurjac A, Predanic M, Kupesic-Urek S, Jukic S. Transvaginal color and pulsed doppler assessment of anexal tumor vascularity. *Gynecol Oncol* 1993; **50**:3-9.
28. Kurjac A, Kupesic S. Transvaginal color Doppler and pelvic tumor vascularity: lessons learned and future challenges. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; **6**:145-159.
29. Kurjac A, Kupesic S, Anic T, Kosuta D. Three-Dimensional ultrasound and Power Doppler improve the diagnosis of ovarian lesions. *Gynecol Oncol* 2000;**76**:28-32.
30. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, Wechsler RJ, Francis IR, Kuhlman JE, Siegelman ES, Mitchell DG, Silverman SG, Brown DL, Sheth S, Coleman BG, Ellis JH, Kurman RJ, Caudry DJ, McNeil BJ. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999; **212**:19-27.
31. Lerner JP, Timor-Tritsch I, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**: 81-85.
32. Meyer J, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting succes of debulking surgery. *AJR* 1995; **165**:875-8.
33. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Ovarian Cancer: Screening, Treatment and Follow-up. Proceedings of the Conference held at NIH, Bethesda, Maryland, April 5-7, *Gynecol Oncol* 1994;**55**:S4-14.
34. Osmers RG, Osmers M, von Maydell B, Wagner B, Kuhn W. Evaluation of ovarian tumors in postmenopausal women by transvaginal sonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;**77**:81-88.
35. Osmers RG, Osmers M, vonMaydell B, Wagner B, Kuhn W. Preoperative evaluation of ovarian tumors

- in the premenopause by transvaginasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**175**:428-434.
36. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;**14**: 139-43.
  37. Pascual MA, Hereter L, Tresserra F, Carreras O, Ubeda A, Dexeus S. Transvaginal sonographic appearance of functional ovarian cysts. *Hum Reprod* 1997;**12**:1246-9.
  38. Rieber A, Nüssle K, Stöhr I, Grab D, Frenche S, Kreinenberg R, Reske SN, Brambs HJ. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR* 2001;**177**:123-9.
  39. Sassone A, Timor-Tritsch I, Artner A, Westhoff C, Warren W. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;**78**:70-76.
  40. Sato S, Yokoyama Y, Sakamoto T, Futagami M, Saito Y. Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography. *Cancer* 2000;**89**:582-8.
  41. Schutter EM, Kenemans P, Sohn Ch, Kristen P, Crombach G, Westermann R, Möbus V, Kaufmann M, Caffier H, Schmidt-Rhode P, Kreienberg R, Verstraeten R, Cornillie F. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. *Cancer* 1994;**74**:1398-1406.
  42. Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Transvaginal doppler examination for the differential diagnosis of solid pelvic tumors. *J Ultrasound Med* 1995; **14**: 377-380.
  43. Stein S, Laifer-Narin S, Johnson M, Roman L, Muterspach L, Tyszka JM, Ralls P. Differentiation of benign and malignant adnexal masses: relative value of gray-scale, color doppler and spectral doppler sonography. *AJR* 1995;**164**:381-386.
  44. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH, Collins WP, Campbell S. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **10**: 41-47.
  45. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH, Collins WP, Campbell S. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using an artificial neural network. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;**106**:21-30.
  46. Tekay A, Kouppila P. Validity of pulsatility and resistance indices in classification of adnexal tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;**2**:338-344.
  47. Tekay A, Jouppila P. Controversies in assessment of ovarian tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;**75**: 316-29.
  48. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities-report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000;**215**:761-7.
  49. Timmerman D, Schwärzler P, Collins WP, Clae-hout P, Coenen M, Amant F, Vergote I, Bourne T. Subjective assessment of adnexal masses using ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **13**:11-6.
  50. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;**16**: 500-5.

51. Timmerman D, Bourne TH, Taylor A, Collins WP, Verrelst H, et al. A comparison of methods for pre-operative discrimination between malignant and benign adnexal masses: The development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**181**:57-65.
52. Valentin L, Sladkevicius P, Marsal K. Limited contribution of doppler velocimetry to the differential diagnosis of extrauterine pelvic tumors. *Obstet Gynecol* 1994;**83**:425-433.
53. Valentin L. Gray scale sonography, subjective evaluation of the color Doppler image and measurement of blood flow velocity for distinguishing benign and malignant tumors of suspected adnexal origin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;**72**: 63-72.
54. Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;**14**:338-347 .
55. Valentin L. Comparison of Lerner score, Doppler ultrasound examination, and their combination for discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;**15**: 143-147.

# Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario

Ll. Balagueró

## INTRODUCCIÓN

Aunque el tratamiento del cáncer epitelial de ovario es básicamente multidisciplinario, con una importante participación de la quimioterapia, la cirugía constituye la piedra angular de la estrategia terapéutica en todos los estadios de la enfermedad.

La importancia de la cirugía viene determinada por tres factores:

1. Posibilita la formulación de un diagnóstico histológico exacto.
2. Permite el establecimiento de un balance lesional fiable, necesario para la estadificación del tumor, de acuerdo con las normas de la actual clasificación de la FIGO.
3. Constituye la primera etapa del tratamiento integral de la enfermedad, independientemente del estadio.

El papel relevante de la cirugía, que condicionará toda la estrategia terapéutica ulterior, subraya la necesidad de que el acto operatorio sea efectuado con absoluta corrección especialmente en lo relativo a la vía de acceso, rigor en el estudio de extensión y amplitud de la exéresis.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario conlleva dos tiempos conceptualmente distintos, aunque a menudo superpuestos en la práctica:

- Diagnóstico y estadificación.
  - Exéresis tumoral propiamente dicha.
- Si bien ambos tiempos se realizan tradicional-

mente por medio de cirugía abierta, algunos centros especializados han incorporado la laparoscopia con fines de estadificación y reestadificación, tratamiento de casos iniciales muy seleccionados y valoración de las posibilidades de reseccabilidad en estadios avanzados.

## INCISIÓN ABDOMINAL

La necesidad de tener acceso al espacio supramesocólico exige la realización de una incisión media amplia. En los casos de cáncer de ovario comprobado laparoscópicamente o cuando los datos de la semiología peroperatoria sugieren la existencia de malignidad, la incisión debe prolongarse en sentido craneal. La máxima amplitud del campo operatorio, con posibilidad de acceso a todas las regiones, se obtiene con la incisión xifopubiana.

Puesto que la verificación de la naturaleza de los tumores de localización ovárica no puede establecerse más que a cielo abierto (salvo en los casos en que se haya recurrido a un acceso laparoscópico inicial), se plantea a veces el problema de la elección de vía de abordaje.

Cuando hay dudas acerca de la naturaleza de la tumoración, especialmente en mujeres jóvenes, la laparoscopia puede contribuir a la valoración preterapéutica y en consecuencia a la elección del tipo de incisión. No obstante, debe advertirse a la paciente, haciéndolo constar de forma explícita en

**TABLA 1. DIRECTRICES PARA LA ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA DEL CÁNCER DE OVARIO**

1. Histerectomía total y anexectomía bilateral
2. Lavados citológicos peritoneales
3. Inspección y palpación de la superficie peritoneal
4. Biopsia de lesiones sospechosas
5. Resección o biopsia de adherencias adyacentes al foco tumoral primario
6. Biopsias aleatorias del peritoneo vesical y fondo de saco de Douglas, ambos espacios parietocólicos y hemidiafragma derecho
7. Omentectomía infracólica
8. Apendicectomía (en tumores mucinosos)
9. Linfadenectomía pélvica (vasos ilíacos externos y comunes)
10. Linfadenectomía aortocava hasta vena renal izquierda
11. En pacientes jóvenes con deseos de conservar la fertilidad está indicada la anexectomía unilateral (estadio Ia con patrón histológico favorable, estadificación rigurosa y completa)

el consentimiento informado, sobre la posibilidad de modificar la estrategia quirúrgica inicial en función del resultado anatomopatológico.

En los casos clínicamente evidentes o en las tumoraciones de alto riesgo ecográfico, la vía de acceso estándar es la incisión media, extendida secundariamente hasta el apéndice xifoides, una vez confirmada la malignidad.

Puede considerarse, como vía de acceso alternativa, sobre todo en mujeres jóvenes subsidiarias de tratamiento conservador, la incisión transversal baja tipo Meylard. La prolongación longitudinal subcutánea, previa exposición del plano fascial, puede permitir, preservando las exigencias estéticas, el control efectivo del abdomen superior y la realización de las maniobras quirúrgicas necesarias, intra y retroperitoneales.

Las dificultades para acceder al espacio supramesocólico, en especial a las cúpulas diafragmáticas, se puede subsanar utilizando el laparoscopia a cielo abierto. Con retractores adecuados resulta fácil elevar la pared y crear el espacio necesario para la visión perlaparoscópica amplia de toda la superficie peritoneal del diafragma y obtener, en su caso, muestreos biopsicos guiados.

## ESTADIFICACIÓN

Pese a los progresos habidos últimamente en el

campo del diagnóstico por la imagen, la extensión real de la enfermedad neoplásica únicamente se puede evaluar por medio de la exploración quirúrgica.

El TC proporciona una información bastante exacta del grado de difusión transcelónica y retroperitoneal de la neoplasia avanzada, pero resulta incapaz de determinar la presencia de pequeños implantes peritoneales o linfoganglionares en la región lumboaórtica.

La presencia de un carcinoma de ovario obliga a efectuar una investigación semiológica reglada, que incluya la práctica de una citología peritoneal, el examen objetivo de los distintos órganos pelviabdominales y la realización de una serie de maniobras quirúrgicas orientadas, además de a extirpar el tumor, a verificar el estado de las áreas peritoneales y retroperitoneales de riesgo (biopsias, omentectomía, apendicectomía, linfadenectomía)<sup>(1,2)</sup>.

El primer paso, en esta sucesión de maniobras, consiste en la obtención de muestras para examen citológico con el objetivo de detectar focos peritoneales subclínicos.

De existir ascitis, se debe tomar una muestra, antes de completar la abertura del peritoneo. En caso contrario, se procederá a realizar lavados peritoneales en ambos espacios parietocólicos, fondo de saco de Douglas y cúpula subdiafragmática.

Para obtener mayor celularidad en los lavados, además de instilar la solución salina, conviene efectuar una suave raspadura de la superficie peritoneal, antes de recuperar el líquido con la jeringa. Las correspondientes muestras se recogen en frascos separados y se remiten al laboratorio para estudio citológico.

La presencia de células malignas en el líquido de lavado peritoneal, en tumores de supuesta localización ovárica, implica la recalificación del estadio.

La verificación del estado de los órganos abdominales se debe hacer por palpación y *de visu*, siguiendo un orden rigurosamente prefijado. El examen se inicia en el compartimiento supramesocólico y se continúa luego hacia el abdomen inferior, para concretarse finalmente en la pelvis. Si se detecta alguna irregularidad o la presencia de implantes de características dudosas, se debe proceder a la toma de muestras para examen histológico. De no observarse ninguna irregularidad, se procederá a la realización de biopsias aleatorias múltiples de la superficie diafragmática y peritoneal.

El acceso a la cúpula diafragmática puede verse facilitado por el uso del laparoscopio y de la pinza de biopsia endoscópica. La iluminación y la magnificación de la imagen que proporciona el laparoscopio hace que la realización de esas maniobras resulte más cómoda y precisa.

Esta parte del programa quirúrgico implica también la realización de una omentectomía, extirpación de las cadenas linfoganglionares pélvicas y paraórticas y apendicectomía (en los carcinomas de tipo mucinoso).

En los estadios iniciales, la omentectomía tiene sólo valor diagnóstico, razón por la cual en la mayoría de protocolos únicamente se contempla la extirpación del epiplón menor (omentectomía infracólica).

La ampliación de la exéresis al tracto gástrico o a la expansión lateral paraesplénica del epiplón, comporta un riesgo adicional, sin que ello suponga modificar esencialmente el pronóstico.

La linfadenectomía puede ser radical o sistemática, comprendiendo todas las cadenas quirúr-

gicamente accesibles, selectiva, esto es, guiada en función del examen clínico palpatorio, o bien aleatoria, en caso de negatividad clínica<sup>(3)</sup>.

Existen grandes diferencias de opinión respecto a las indicaciones y forma de realizar la linfadenectomía. La EORTC aconseja llevar a cabo una extirpación de las cadenas ganglionares ilíacas externas, ilíacas comunes y del espacio lumboaórtico, incluyendo el nivel entre la arteria mesentérica inferior y la vena renal izquierda, en todos los casos de estadificación quirúrgica.

La exploración quirúrgica permite determinar las características del foco tumoral primario (localización, volumen, movilidad y relaciones con las estructuras anatómicas circundantes), así como verificar la presencia de metástasis y delimitar su extensión y condiciones de reseccabilidad.

El examen anatopatológico peroperatorio del tumor primario brinda la oportunidad de obtener una información inmediata que puede condicionar el ulterior desarrollo de la intervención. Sin embargo, la biopsia extemporánea, aún siendo el recurso diagnóstico más seguro si no se incurre en errores de muestreo, tiene sus limitaciones e inconvenientes. Cuando se realiza la biopsia preoperatoria (cortes por congelación) debe contarse siempre, por sus mismas condiciones de inmediatez, con una proporción variable (alrededor del 10%) de resultados inconcluyentes<sup>(4)</sup>. Ante la menor duda por parte del patólogo, se debe diferir el diagnóstico hasta disponer del preparado en cortes permanentes.

Como se ha señalado con anterioridad, todos esos pasos son absolutamente imprescindibles para evitar errores de estadificación, que conllevarían hasta un 30% de fracasos en el tratamiento de estadios iniciales, con afectación peritoneal subclínica (generalmente clasificados de manera subóptima porque no se sospecha malignidad), que son precisamente los que más pueden beneficiarse de la quimioterapia adyuvante<sup>(5-7)</sup>.

La laparoscopia constituye un procedimiento alternativo de estudio y valoración preterapéutica de los casos ya intervenidos, en los que existan dudas sobre el rigor en el procedimiento de estadificación. En tales circunstancias, la laparoscopia

pia no puede obviamente limitarse a una simple inspección visual sino que, para obtener la máxima rentabilidad clínica, deberá incluir lavados citológicos y biopsias peritoneales<sup>(8)</sup>. El acceso endoscópico a los ganglios paraórticos, aunque técnicamente factible, está todavía muy poco difundido como método de estadificación en el cáncer de ovario<sup>(9)</sup>.

## **TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS INICIALES**

Salvo en los casos excepcionales en los que está justificado un tratamiento conservador, el procedimiento quirúrgico estándar debe comprender, de una parte, la exéresis del tumor primario y del aparato genital y, de otra, la realización del estudio de extensión, mediante muestreos aleatorios, en las distintas áreas anatómicas de riesgo con el fin de establecer una estadificación anatoquirúrgica precisa de la enfermedad, según se ha expuesto ya ampliamente en el apartado anterior.

## **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PÉLVICA**

Cuando el tumor afecta las estructuras pélvicas (estadio IIb) no es infrecuente la extensión al peritoneo del fondo de saco de Douglas y, por contigüidad, a la pared anterior rectosigmoidea. En algunos casos, las características del crecimiento tumoral pueden permitir la realización de una desperitonización amplia de la pelvis, resecaando la totalidad del tejido neoplásico junto con el aparato genital interno. En el caso de que el fondo de saco de Douglas esté obliterado por el tumor, el acceso puede verse facilitado mediante la práctica de una histerectomía retrógrada, según técnica descrita por Hudson<sup>(10)</sup>.

En otras ocasiones, la exéresis tumoral completa sólo es posible a condición de resecaar el propio rectosigma, junto con el peritoneo pélvico, el útero y los anexos, en pieza monobloc<sup>(11)</sup>.

El juicio de operabilidad se basa en el grado de movilidad de las vísceras afectadas por la neoplasia. El abordaje pélvico retroperitoneal faci-

ta la movilización de la masa neoplásica, permitiendo, al mismo tiempo, una clara identificación de los uréteres y de los vasos parietales.

La prácticamente constante indemnidad del recto, por debajo del peritoneo tumoral, hace que en la mayoría de los casos pueda efectuarse una anastomosis colorrectal baja. Ante tal eventualidad, es conveniente realizar, con anterioridad a la intervención, una adecuada preparación intestinal, tanto mecánica como antibacteriana. La práctica de suturas mecánicas permite reducir el tiempo operatorio y garantizar una óptima calidad de las anastomosis.

## **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA**

En los casos de cáncer de ovario avanzado, con importante compromiso peritoneal o afectación de órganos abdominales, los programas de resección potencialmente curativa están indicados si la extensión de la enfermedad se limita a zonas anatómicamente resecaables y siempre y cuando el restablecimiento de la continuidad del tubo digestivo no interfiera la normal fisiología de los procesos nutricionales y las condiciones biológicas de la paciente permitan tolerar el traumatismo quirúrgico.

En la predominante implicación del peritoneo en el desarrollo y extensión de la enfermedad, se basa precisamente el planteamiento de la cirugía del cáncer de ovario, ejemplo paradigmático de una táctica y una técnica quirúrgica adaptadas a la biología del tumor.

El máximo esfuerzo quirúrgico tiene por objetivo erradicar el tumor, a ser posible sin dejar enfermedad residual macroscópicamente reconocible. Sin embargo, en términos generales, la cirugía se considera óptima cuando la masa tumoral remanente es menor de 1 cm<sup>(12-14)</sup>.

Este mismo criterio es compartido por un 60% de los miembros de la Sociedad de Ginecólogos Oncólogos, en EE.UU., encuestados por Eisenkop y Spirtos<sup>(15)</sup>.

Frecuentemente, la anatomía abdominopélvica está distorsionada y la carcinomatosis puede extenderse hasta las estructuras del abdomen supe-

rior. Por ello, la primera medida táctica consiste en realizar una valoración y palpación completa de la cavidad abdominal, incluido el espacio supramesocólico, con objeto de intentar cuantificar la extensión del tumor primario y la de los implantes metastásicos. La maniobra anterior permitirá tomar una decisión acerca de la viabilidad técnica de la citorreducción y, en caso de ser factible, definir los criterios de abordaje.

No es infrecuente constatar la existencia de una infiltración masiva del epiplón, no sólo de su parte libre, sino también de su porción gastrocólica (*omenta-cake*).

La reducción de la masa tumoral puede hacer necesaria la resección quirúrgica de los órganos abdominales involucrados en la difusión de la neoplasia<sup>(16-18)</sup>. Además de la extirpación del bloque epiploico, a veces es obligado realizar resecciones intestinales adaptadas a la extensión de las lesiones<sup>(19)</sup>.

La peritonectomía, tiempo fundamental de la estrategia quirúrgica en los casos avanzados, permite resecar los implantes o nódulos metastásicos, a menudo presentes en áreas anatómicas fácilmente accesibles: peritoneo parietal y de los espacios parietocólicos. La exéresis del de la cúpula diafragmática es, por el contrario, dificultosa y exige el previo descenso del hígado mediante sección del ligamento falciforme<sup>(20,21)</sup>.

La linfadenectomía lumboaórtica constituye el último tiempo de la intervención. Aunque no se conoce el impacto de la exéresis ganglionar sobre el pronóstico, en general se considera como una parte integrante de la cirugía citorreductora, teniendo en cuenta la elevada frecuencia del compromiso ganglionar (hasta un 60% en los estadios avanzados) y la refractariedad de los ganglios tumorales a la acción de la quimioterapia<sup>(22-25)</sup>.

La linfadenectomía es, por tanto, obligatoria si existen adenopatías retroperitoneales palpables. En caso contrario, su indicación es controvertida. En la actualidad se tiende a hacer disecciones retroperitoneales rutinarias sólo en los casos de cirugía óptima. Algunos autores, sin embargo, aconsejan realizar la linfadenectomía incluso cuando el tumor residual es mayor de 2 cm, debido a la

condición de "santuario" o de área refractaria a la acción de la quimioterapia, que tradicionalmente se atribuye a los ganglios linfáticos<sup>(23,24)</sup>.

La existencia de focalidad extraabdominal (estadio IV) no se considera una contraindicación formal para la cirugía citorreductora, siempre y cuando las condiciones anatómicas y previsiones de resecabilidad justifiquen su realización<sup>(26)</sup>.

Una encuesta realizada recientemente, entre los miembros de la Sociedad de Ginecólogos Oncólogos, en EE.UU., puso de manifiesto que la citorreducción óptima para el estadio IIIc se sitúa alrededor del 70%, siendo la presencia de metástasis irresecables en el abdomen superior la causa principal de la cirugía subóptima (84,7%). El número de procedimientos quirúrgicos requeridos para alcanzar el objetivo de radicalidad propuesto osciló entre 1 y 15, con una media de 8<sup>(15)</sup>.

## PUNTOS CONTROVERTIDOS

Las actuales controversias no conciernen tanto a los problemas técnicos derivados del acto quirúrgico en sí, como al lugar y al papel real de determinados gestos operatorios en las distintas situaciones clínicas que puedan presentarse.

El cirujano debe adecuar su conducta a la complejidad de la evolución natural de esta neoplasia, sujeta a un comportamiento mucho menos predecible que otros tumores ginecológicos.

El primer interrogante respecto al valor de la cirugía citorreductora es si el aumento de la supervivencia guarda relación más con la biología del tumor que con la experiencia y agresividad del cirujano. Dicho en otras palabras, los tumores que se benefician de una óptima citorreducción, lo hacen porque son menos agresivos, con menor capacidad de invasión y, por consiguiente, de mejor pronóstico y mayores posibilidades de supervivencia?<sup>(27,28)</sup>.

Hay que reconocer que, tras 25 años de cirugía citorreductora, el interrogante continua abierto, de manera que, al menos en los casos avanzados, el papel de la cirugía no está tan claramente definido<sup>(29)</sup>. A pesar de haberse aceptado como un paradigma, en realidad no se disponen de ensayos pros-

**TABLA 2. FACTORES DE INOPERABILIDAD EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE OVARIO**

1. Afectación intestinal masiva
2. Infiltración de la raíz del mesenterio
3. Metástasis hepáticas profundas
4. Extensión al ligamento gastroduodenal
5. Afectación porta-hepática
6. Infiltración retroperitoneal severa con riesgo de compromiso vascular

pectivos y aleatorizados que demuestren, sobre bases científicas, el valor real de la cirugía de citorreducción primaria en todos los casos. Un importante metaanálisis ha puesto de manifiesto que las grandes exéresis quirúrgicas sólo ejercen un efecto mínimo sobre la supervivencia, siendo, en cambio, el tipo de quimioterapia utilizado el principal factor en ese sentido <sup>(30)</sup>.

La actuación del cirujano ginecólogo debe ser rigurosamente ponderada, en función de la operabilidad. Las decisiones terapéuticas, no siempre fáciles de tomar, deben basarse más en la experiencia y en el sentido común que en evidencias científicas. Ante todo, es fundamental tener un conocimiento profundo de la historia natural de la enfermedad y de los objetivos que se pretenden conseguir con la citorreducción. En términos generales, la norma debe ser extirpar la máxima cantidad posible de tumor, si los hallazgos intraoperatorios sugieren beneficios para la paciente, pero sin rebasar los límites tolerables de morbilidad, inducidos por el propio procedimiento <sup>(31-33)</sup>.

En general, se consideran irreseccables aquellos casos que, independientemente de las características y el volumen de la masa tumoral, presentan nódulos secundarios confluyentes a nivel de los ganglios paraórticos, depósitos tumorales en el mesenterio del intestino delgado, nódulos intrahepáticos, o muestren afectación del pedículo esplénico, a menos que el paquete vascular de este último pueda ser convenientemente disecado <sup>(15,18)</sup> (Tabla 2).

La frecuente afectación del abdomen superior

por la neoplasia plantea la necesidad de efectuar maniobras quirúrgicas en esa región anatómica, razón por la cual el cirujano debe estar debidamente preparado para hacer frente a cualquier eventual situación o, en su defecto, recabar la colaboración de otros especialistas.

En aquellos casos en que, bien por falta de hábito o por la imposibilidad de solicitar ayuda en el acto quirúrgico, no fuera posible llevar a cabo responsablemente este tipo de intervenciones, sería aconsejable derivar la paciente a centros donde se asumiera tal patología. Como señala acertadamente Monaghan, uno de los factores más importantes que condicionan la buena calidad de un *debulking* es tener la garantía de que la paciente llegará a un departamento donde la operación pueda ser realizada <sup>(34)</sup>.

## PROBLEMAS DE INTERÉS ESPECIAL

### Cirugía conservadora

Aunque la mayoría de neoplasias epiteliales de ovario se presentan en mujeres de edad avanzada, para las cuales la histerectomía y la anexectomía bilateral es el tratamiento estándar, en las pacientes jóvenes, con deseo reproductivo, puede estar justificado un enfoque conservador (Tabla 3). La salpingo-ovariectomía unilateral se considera adecuada en los estadios IaG1 (a parte de, naturalmente, en los tumores borderline), a condición de que la estadificación quirúrgica se haya realizado de forma reglada y completa. En relación a este punto y en aras a no comprometer la futura fertilidad, la mayoría de autores desaconsejan la práctica de la biopsia sistemática del ovario contralateral <sup>(2)</sup>.

En el estadio Ia, se puede considerar también, con las lógicas reservas derivadas del riesgo de rotura capsular, la opción laparoscópica <sup>(35)</sup>.

Un punto especialmente debatido es la conducta que debe seguirse después del embarazo. En general, se considera la cirugía conservadora como un método de tratamiento temporal y, en consecuencia, se recomienda extirpar el útero y el ovario restante una vez completado el deseo genésico <sup>(36)</sup>.

**TABLA 3. CRITERIOS PARA LA CIRUGÍA CONSERVADORA**

1. Edad reproductiva
2. Paciente con deseos de conservar la fertilidad (o indecisa)
3. Salpingo-ovariectomía unilateral
4. Estadificación quirúrgica completa
5. Ovario contralateral normal\*
6. Biopsia de endometrio negativa
7. Carcinomas epiteliales
  - Bajo potencial de malignidad: estadio I o II (no residual)
  - Carcinoma invasor: estadio Ia, G1-G2\*\*
8. Tumores germinales: todos los estadios\*\*\*
9. Tumores de células estromales: estadio Ia
10. Posibilidad de vigilancia postoperatoria rigurosa y estrecha
11. Extirpación del ovario contralateral (en carcinomas epiteliales) una vez completada la descendencia
12. Disponibilidad de consentimiento informado

\* Puede conservarse el útero (previa verificación del endometrio) para futura fertilización con donación de ovocitos, si ambos ovarios están afectados.

\*\* Indicación controvertida y no aceptada por todos los autores.

\*\*\* Puede conservarse el ovario con pequeñas metástasis superficiales.

Por otra parte, el advenimiento de las técnicas de fertilización *in vitro*, han tenido un importante impacto en el enfoque terapéutico de las pacientes jóvenes. Clásicamente se aceptaba la histerectomía complementaria, como un tiempo adicional obligatorio a la práctica de una anexectomía bilateral. Sin embargo, la posibilidad de donación de ovocitos y de soporte hormonal durante la gestación, permiten en la actualidad que se considere la conservación del útero como una alternativa válida al tratamiento convencional<sup>(2,37)</sup>.

### Cirugía de citorreducción de intervalo y secundaria

Sobre un total de 1.777 casos en estadio III y IV, correspondientes a 7 series revisadas por Hoskins, sólo un 33% quedaron con un tumor residual menor de 2 cm, después de la cirugía<sup>(38)</sup>. Quiere esto significar que, en términos generales, la mayo-

**TABLA 4. CIRUGÍA DE CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA. CONCEPTO**

1. Enfermedad clínicamente oculta resecable, detectada en el *second-look*
2. Enfermedad clínicamente aparente después de completar el tratamiento con cirugía y quimioterapia
3. Enfermedad progresiva tras el tratamiento de citorreducción primaria comprobada durante el régimen de quimioterapia inicial

*Las pacientes pertenecientes al primer grupo, así como las que forman el de la cirugía de intervalo, se consideran las candidatas idóneas para los procedimientos de citorreducción secundaria.*

ría de pacientes con enfermedad avanzada inician la quimioterapia de primera línea en presencia de enfermedad intraabdominal voluminosa. Esta circunstancia, junto con la buena respuesta a los modernos agentes quimioterápicos, ha hecho que, en algunos centros la cirugía primaria quede restringida a los casos que se presumen resecables de entrada de manera óptima.

El carácter generalizado de la enfermedad o la existencia de lesiones cuya extirpación implica una excesiva mutilación o un grave riesgo quirúrgico, ha inducido a modificar la estrategia y a posponer la cirugía, como recurso curativo, dentro de programas integrales en los que la quimioterapia constituye el primer tiempo del proceso terapéutico<sup>(39-41)</sup>.

Aunque los beneficios de la cirugía de intervalo son difíciles de evaluar, los trabajos de Ng y cols.<sup>(39)</sup> y el estudio de la EORTC<sup>(41)</sup> parecen indicar que la cirugía citorreductora de intervalo contribuye a aumentar tanto el período libre de enfermedad, como la tasa global de supervivencia. El análisis de los datos disponibles se presta, sin embargo, a interpretaciones equívocas y más todavía si se tiene en cuenta que las series no son estadísticamente comparables.

El valor real de la quimioterapia neoadyuvante y de la cirugía de intervalo en el cáncer de ovario, así como la cirugía de citorreducción secundaria propiamente dicha, cuyo concepto viene expresado en la tabla 4, no están en la actualidad

bien definidos. Sin embargo, se considera que la cirugía de citorreducción secundaria tiene su principal indicación en el rescate quirúrgico de las recidivas tardías, con focalidad única y desarrollada en zonas que la hagan técnicamente resecable<sup>(42)</sup>. Antes de aceptarse como una práctica rutinaria, los nuevos enfoques terapéuticos deberían ser sometidos a control, mediante ensayos randomizados y prospectivos, al igual que se hace con las nuevas drogas<sup>(43,44)</sup>.

En la actualidad, se están llevando a cabo varios estudios cuyo objetivo es definir el papel de la quimioterapia como tratamiento primario en el cáncer de ovario. En tanto no se cuente con evidencias científicas directas que demuestren la efectividad de esta estrategia, la quimioterapia primaria debería reservarse para los casos inicialmente no resecables, reevaluando tras 2-3 ciclos de inducción, la posibilidad de realizar, en un segundo tiempo quirúrgico, una citorreducción óptima.

Por el momento, no existe suficiente información como para conocer el valor real de estos tratamientos alternativos. Mientras no dispongamos de datos que nos lleven a un cambio de paradigma, en cuanto al enfoque terapéutico global de la enfermedad, está claro que la cirugía citorreductora debe ser el primer eslabón en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Busschbaum HJ, Brandy MF, Delgado G, Miller A, Hoskins WJ, Manetta A. Surgical staging of carcinoma of the ovaries. *Surg Gynecol Obstet* 1989; **169**:226-232.
2. SEGO. *Grupo de Consenso sobre Cáncer de Ovario* (coordinador: R. Lanzón). Madrid, 1998.
3. Cass I, Li AJ, Runowicz D, Fields AL, Goldberg GL, Lenchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001; **80**:56-61.
4. Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, Hunter RE, Reale FR. Accuracy of frozen section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Amer J Obstet Gynecol* 1994; **71**:823-826.
5. Mc Gavan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Mistaging of ovarian cancer. *Obst Gynecol* 1985; **65**: 568-572.
6. Soper JT, Johnson V, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992; **80**:949-953.
7. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Beller V, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HYS, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the ovary. Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer vol 24, 1993-1995. *J Epidemiol Biostat* 2001; **6**:107-138.
8. Childers JM, Lang J, Surwit EA, Hatch KD. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; **59**:25-53.
9. Querleu D, Leblanc E. Laparoscopic infrarenal para-aortic lymph node dissection for restaging of carcinoma of the ovary or fallopian tube. *Cancer* 1994; **73**:1467-1471
10. Hudson CN. Surgical treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1973; **1**:370.
11. Bridges JE, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. En bloc resection of epithelial ovarian tumors with concomitant rectosigmoid colectomy: the KEMH experience. *Int J Gynecol Cancer* 1993; **3**: 199.
12. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1992; **47**: 167-171.
13. Hoskins WJ, McGuire WP, Brandy MF. The effect

- of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:974-980.
14. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;**82**:532-537.
  15. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001;**82**:489-497.
  16. Clarke-Pearson DL, Kohler MF, Hurteau JA, Elbendary A. Surgery for advanced ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1994;**37**:439-460.
  17. Hoskins WJ, Rubin SC. Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991;**18**:213-221.
  18. Lee-May Ch, Lenchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. Splenectomy and surgical cytoreduction for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;**77**:362-367.
  19. Kauffman P, Le Bonède G, Danplat J. Exérèses digestives dans les cancers de l'ovaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993;**22**:501.
  20. Montz FS, Schhlaert JB, Berek JS. Resection of diaphragmatic peritoneum and muscle: role in cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989;**35**:338-340.
  21. Sugarbaker PH. Complete parietal and visceral peritonectomy of the pelvis for advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 1996;**81**:75-87.
  22. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;**155**:315.
  23. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campaguetta E. Systemic pelvic and paraaortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* 1995;**56**:328-337.
  24. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, Ballon SC. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;**56**:345-352.
  25. Parazzini F, Valsecchi G, Balis G, Guarnerio P, Reina S, Polverino G, Silvestri D. Pelvic and paraaortic lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival. *Gynecol Oncol* 1999;**74**:7-11.
  26. Curtin J, Malik R, Venkatraman E. Surgical debulking of patients with stage IV ovarian cancer: impact on survival. *Gynecol Oncol* 1995;**56**:129-132.
  27. Naik R, Nordin A, Cross PA, Hemming D, de Barros Lopes A, Monaghan JM. Complete cytoreduction: is epithelial ovarian cancer confined to the pelvis biologically different from bulky abdominal disease? *Gynecol Oncol* 2000;**78**:176-180.
  28. Eisenkop SM, Spirtos NM. Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with "biological aggressiveness" and surgical? *Gynecol Oncol* 2001;**82**:435-441.
  29. Heintz APM, Hacker NP, Berek JS. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol* 1986;**67**:783.
  30. Hunter RW, Alexander DNE, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;**166**:504-511.
  31. Potter ME, Partridge EE, Hatch KD. Primary surgical of ovarian cancer: how much and when. *Gynecol Oncol* 1991;**40**:195.

32. Heintz APM. Surgery in ovarian cancer: the concept of cytoreductive surgery. *Curr Op Obstet Gynecol* 1996;**8**:8.
33. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;**78**: 269-274.
34. Monaghan JM. *The feasibility of optimal debulking surgery in ovarian cancer, en Ovarian Cancer. Biological and therapeutic challenges* (F. Sarp, WP Mason, RE Leake, Eds) pp 409-412. Chapman and Hall Medical. London, 1990.
35. Surwit EA, Childers JM. *Laparoscopic surgery in the management of gynecological cancers: cancer of the ovary, en Laparoscopic Surgery in Gynecological Oncology* (D. Querleu, JM Childers, D. Dargent, Edit) pp. 155-159. Blakwell Science Ltd. Oxford, 1999.
36. Soper JT. Management of early-stage epithelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1994;**37**:423-438.
37. Colombo N, Chari S, Maggioni A, Bocciolone L. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1994;**55**: 47-52.
38. Hoskins WJ. The influence of cytoreductive surgery on progression-free interval and survival in epithelial ovarian cancer. *Baillière's Clin Obstet Gynecol* 1983;**3**:59.
39. Ng LW, Rubin SC, Hoskins WJ. Aggressive chemosurgical debulking in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;**38**:358.
40. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Eng J Med* 1995;**332**:629-634.
41. Berek JS. Interval debulking of epithelial ovarian cancer: an interim measure. *N Eng J Med* 1995; **332**: 675-677.
42. Gadduci A, Iaconi P, Cosi S, Fanucchi A, Crstofani R, Gennazzani AR. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;**79**:344-349.
43. Heintz APM. Secondary cytoreductive surgery: how benefits from it? *Gynecol Oncol* 1997;**66**:169.
44. Rubin SC, Benjamin I, Berek JS. *Secondary cytoreductive surgery, en Ovarian Cancer. Controversies in management* (DM Gershenson, WP Mc Guire, Eds) pp 101-103. Churchill Livingstone New York, 1988.

# Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario

B. Mellado

En la última década el tratamiento con quimioterapia en cáncer de ovario ha experimentado importantes cambios. Entre los más importantes, la utilización de los taxanos en el tratamiento de primera línea, que se ha traducido en una mejoría de la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado, y la introducción de nuevos fármacos que amplía las opciones terapéuticas en enfermas enfermedad recidivante. Cuestiones sin resolver aún son el papel de la quimioterapia en estadios iniciales, de las dosis altas de quimioterapia o de la quimioterapia intraperitoneal.

## QUIMIOTERAPIA EN ESTADIOS INICIALES DE ALTO RIESGO

Se consideran estadios iniciales de alto riesgo los estadios IA y IB de alto grado o histología tipo células claras, IC y II. Con tratamiento quirúrgico únicamente, el 45-50% de las enfermas presentan recidiva de la enfermedad. La quimioterapia complementaria posquirúrgica se ha administrado con el fin de disminuir el riesgo de recidiva y aumentar la supervivencia de las enfermas.

Estudios iniciales no aleatorizados de quimioterapia basada en cisplatino posquirúrgico mostraron mejores resultados de supervivencia respecto a grupos históricos control. Dos estudios aleatorizados han demostrado un beneficio en la supervivencia libre de progresión a favor de quimioterapia basada en cisplatino frente a la abs-

tención terapéutica o fósforo radioactivo intraperitoneal, pero no han mostrado beneficio en la supervivencia global. La ausencia de diferencias en cuanto a supervivencia podrían estar justificada por el hecho de que las pacientes que no recibían quimioterapia posquirúrgica, se trataba con platino a la recidiva. Existen en la actualidad tanto en Europa como en Estados Unidos estudios de quimioterapia, en algunos de los cuales se ha incorporado el paclitaxel. Los resultados de dichos estudios deberán definir por fin el papel de la quimioterapia en este grupo de enfermas. Pendientes de estos resultados, una actitud ampliamente aceptada y justificada, dado el mal pronóstico de estas enfermas tratadas únicamente con cirugía, es la administración de 3-4 ciclos de carboplatino-paclitaxel.

## QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

El 70-80% de las pacientes con cáncer de ovario se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad (estadios III y IV). La quimioterapia, junto a la cirugía citorréductora, juega un papel fundamental en el tratamiento de estas pacientes. A mediados de los años noventa, a partir de la publicación de un estudio del Gynecology Oncology Group que comparaba tratamiento con cisplatino y ciclofosfamida (PC), la pauta considerada estándar hasta entonces, frente a cisplatino y paclitaxel

(135 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas) (TC), esta última combinación se convirtió en la pauta estándar en el tratamiento de estas pacientes. En este estudio, que incluyó 400 pacientes con estadios III y IV con cirugía subóptima, el grupo de pacientes tratadas con paclitaxel presentó una supervivencia 14 meses superior que las pacientes que no recibieron este fármaco. La supervivencia fue 24 meses en el grupo de recibió PC frente a 38 meses en el grupo tratado con TC. Estos resultados se confirmaron posteriormente por un estudio canadiense y europeo, en que se utilizó el paclitaxel a dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas. Estudios posteriores han ido a buscar pautas igualmente activas, de más fácil administración y menor toxicidad. En este sentido, la sustitución de cisplatino por carboplatino, proporciona resultados similares en cuanto a actividad, pero con menor toxicidad que el cisplatino (fundamentalmente, neurotoxicidad, nefrotoxicidad y emesis). En la actualidad, la combinación de carboplatino y paclitaxel se considera el tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado.

La introducción de nuevas drogas activas en el tratamiento del cáncer de ovario refractario, como gemcitabina, topotecan o adriamicina liposomal, ha llevado a utilizar estos fármacos en la primera línea de tratamiento del cáncer de ovario avanzado, en asociación con platino-paclitaxel. Estudios iniciales fase I y II de combinación de tres fármacos han mostrado elevadas tasas de respuestas, de hasta el 100% en algunas series. Queda por demostrar si el incremento en la tasa de respuestas tiene en realidad un impacto en la supervivencia global de las enfermas. Tampoco está claro si la administración debe ser concomitante o secuencial. Están en marcha múltiples estudios multicéntricos internacionales aleatorizados diseñados con el objetivo de responder a estas cuestiones.

Otra cuestión sin resolver es el papel de las dosis altas de quimioterapia en cáncer de ovario. Dada la elevada quimiosensibilidad de este tumor y en base al efecto dosis-respuesta (a mayor dosis mayor respuesta antitumoral) de algunos agentes quimioterápicos, se ha investigado si la administración de dosis más altas es superior que la quimioterapia a dosis convencionales. Desde un punto

de vista teórico, la exposición del tumor a dosis elevadas de fármacos podría superar la resistencia a las dosis convencionales, que es en definitiva la responsable de la recidiva y muerte de las pacientes. Niveles elevados de dosis pueden conseguirse administrando dosis más altas de citostáticos, aumentando la intensidad de dosis (mg/m<sup>2</sup>/semana) o mediante la administración regional de quimioterapia (quimioterapia intraperitoneal).

Estudio de dosis altas o de aumento de intensidad de dosis, sin soporte de células progenitoras hematopoyéticas, no ha demostrado beneficio alguno en la supervivencia de las pacientes. La quimioterapia a dosis altas con trasplante autólogo de médula ósea o células progenitoras de sangre periférica, podría beneficiar a un subgrupo de pacientes con pequeño volumen tumoral y respuesta a la quimioterapia convencional, según resultados de estudios no aleatorizados. Existen en marcha estudios en Europa y Estados Unidos que comparan la quimioterapia convencional con quimioterapia a dosis altas más trasplante de médula ósea, cuyos resultados probablemente definirán el papel de esta estrategia en cáncer de ovario.

La administración intraperitoneal de quimioterapia permite exponer a las células tumorales del peritoneo a dosis muy altas del fármaco, con menor toxicidad sistémica. La administración de cisplatino intraperitoneal en pacientes con enfermedad sensible al platino, pero con persistencia o recidiva de enfermedad peritoneal con un volumen inferior a 5 mm, proporciona un 35% de respuestas completas. En un estudio aleatorizado en pacientes con enfermedad residual < 2 cm en que se compara quimioterapia sistémica frente platino intraperitoneal, se observa un beneficio de la supervivencia a favor de la administración intraperitoneal. También se ha demostrado que el paclitaxel puede administrarse vía intraperitoneal con una toxicidad aceptable, y que es activo en pacientes con poco volumen tumoral. A pesar de los resultados prometedores, la quimioterapia intraperitoneal no es un tratamiento que se considere en la actualidad estándar en el tratamiento de primera línea de cáncer de ovario avanzado. Ello es

debido a la complejidad de su administración, toxicidad local y que no trata la enfermedad ganglionar retroperitoneal o a distancia.

### QUIMIOTERAPIA EN ENFERMEDAD RESISTENTE O RECIDIVANTE

A pesar de la elevada tasa de respuestas a la quimioterapia de primera línea, muchas de las pacientes con cáncer de ovario avanzado presentan recidiva de la enfermedad. Toda paciente resistente o que recidive al tratamiento de primera línea se considera incurable. El tratamiento de segunda línea tiene un efecto paliativo. En algunas pacientes, con tumores resistentes lentamente progresivos o con múltiples recidivas sensibles, puede conseguirse una larga supervivencia. En los últimos años, múltiples agentes quimioterápicos, en monoterapia o en combinación, se han demostrado activos en esta situación clínica.

Las posibilidades de respuesta al tratamiento y la elección terapéutica se verán condicionadas fundamentalmente a la respuesta al tratamiento previo y al tiempo transcurrido entre la quimioterapia de primera línea y la recidiva (intervalo libre de progresión, ILP). En diversos estudios, pacientes tratadas con pautas de quimioterapia basada en platino que recidivaban en menos de 6 meses, la reintroducción del platino inducía respuestas en < 10% de los casos. La posibilidad de respuesta aumentaba a mayor ILP: 6-12 meses, 22%; 12-24 meses, 31%; >24 meses, 59%. Similares resultados se han observado con la combinación de platino-placlitaxel. En un estudio, el re-tratamiento con carboplatino-placlitaxel en pacientes sensibles a esta pauta terapéutica, indujo un 70% de remisiones completas. En base a estos resultados se recomienda que las pacientes con ILP a la primera línea superior a 6 o 12 meses, se traten de nuevo con platino a la recidiva, mientras que las pacientes resistentes o con ILP inferior a 6 meses deben recibir diferentes estrategias terapéuticas.

Diversos agentes citostáticos, expuestos en la tabla 1, han demostrado actividad en el tratamiento de segunda línea en cáncer de ovario refractario. En general, proporcionan tasas de respuesta de

TABLA 1. ACTIVIDAD DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS DE SEGUNDA LÍNEA EN CÁNCER DE OVARIO

	Porcentaje de respuestas
Paclitaxel	22
Topotecan	17
Adriamicina liposomal	18
Altretamina	18
Etopósido	22
Gemcitabina	18
Docetaxel	31
Epirubicina	14
Oxaliplatino	23
Vinorelbina	23

alrededor del 20% con una mediana de duración de 5 a 9 meses. Un estudio que compara topotecan frente a adriamicina liposomal, muestra beneficio a favor de este último en pacientes sensibles a la primera línea de tratamiento. Agentes hormonales, como tamoxifeno o agonistas de LHRH han mostrado también cierta actividad. La elección entre un fármaco u otro, la secuencia más óptima, la administración en monoterapia o en combinación, son cuestiones a resolver.

Nuevos fármacos no quimioterápicos están en la actualidad en investigación clínica (ensayos fase I y II en cáncer de ovario). Se trata de tratamientos biológicos, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir procesos o vías alterados en las células neoplásicas. Entre ellos se encuentran los inhibidores de la farnesiltransferasa, de las metaloproteinasas, de la angiogénesis, anticuerpos anti-Her2-neu (Herceptin) o anti-EGFR. El OSI-774, inhibidor de tirosinasas de la vía de transducción de EGFR, induce un considerable porcentaje de respuestas en cáncer de ovario. El desarrollo de estos tratamientos, en monoterapia o en combinación con quimioterapia, se plantea como una potencial vía de progreso en el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; **334**:1-6.
2. Piccart MJ, Bertelsen K, James K et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer. *J Nat Cancer Inst* 2000; **92**:669-708.
3. Bois G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate. *Ann Oncol* 1993; **6**:887-889.
4. Young RC, Brady NF, Nieberg RM et al. Randomized trial of adjuvant treatment of women with early (I-IIA high risk) ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**:357<sup>a</sup> (abstr).
5. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. *Ann Med* 1996; **28**:293-296.
6. Albert DS, Liu PYT, Hannigan EV et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; **335**:1950-1955.
7. Stiff PJ, Veujm-Stone K, Lazarus HM, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 2000; **133**:504-515.
8. Eisenhauer EA, Vermoken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer. A multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997; **8**:963-968.
9. Francis P, Scheneider J, Hann L et al. Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; **12**:2301-2308.
10. Swisher EM, Mutch DG, Rader JS, et al. Topotecan in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; **66**:480-486.
11. Gordon AN, Fleage JT, Guthrie D, et al. Interim analysis of a phase III randomized trial of caelix versus topotecan in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; **19**:1504a.
12. Rose PG, Blesing JA, Mayer AR, et al. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: A GOG study. *J Clin Oncol* 1998; **16**(2):405-410.
13. Silver DF, Piver MS. Gemcitabine salvage chemotherapy for patients with gynecologic malignancies of the ovary, fallopian tube and peritoneum. *Am J Clin Oncol* 2000; **18**:3093-3100.
14. Ozols R, Schwartz PE, Eifel PJ. Ovarian Cancer, fallopian tube and peritoneal carcinoma. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 6th edition Ed. Lippincott Williams and Wilkins.
15. Burger RA, DiSaia PJ, Roberts JA et al. Phase II trial of vinorelbine in recurrent and progressive epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; **72**:148-153.

# Tumores germinales del ovario

X. García del Muro Solans

Los tumores germinales malignos del ovario (TGO) son neoplasias poco frecuentes, que poseen, sin embargo, una importancia muy superior a la que numéricamente les correspondería. Ello es debido a que afectan generalmente a pacientes jóvenes, y a que los avances terapéuticos recientes han permitido que la mayoría de pacientes sobrevivan a su enfermedad. Debido a su infrecuencia, gran parte de los conocimientos actuales se basan en la experiencia procedente del tratamiento de los tumores germinales testiculares.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

El disgerminoma es el TGO maligno más frecuente, y se caracteriza por su elevada radio y quimiosensibilidad. En el momento del diagnóstico hasta un 75% de los casos se encuentran en estadio I. Puede ser bilateral hasta en un 15% de casos, a diferencia del resto de TGO, que lo son muy raramente. En un pequeño número de casos puede asociarse a la producción de  $\beta$ -HGC (BHGC) y nunca a la de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP). La elevación sérica de AFP en un tumor que histológicamente sea un disgerminoma aparentemente puro, obliga a considerarlo como un tumor no disgerminoma. El tumor del seno endodérmico (TSE) es altamente agresivo, y se presenta sobretodo en la adolescencia y edades infantiles. Siempre puede demostrarse la presencia de AFP en el tumor por inmunohistoquímica y detectarse niveles eleva-

dos en suero. La mayoría de pacientes presentan tumores confinados al ovario en el momento del diagnóstico, con frecuencia formando grandes masas. El teratoma inmaduro contiene desordenadamente tejidos derivados de las tres capas embrionarias, con rasgos de inmadurez en al menos uno de los componentes. Se clasifican en un sistema de grados, del 1 al 3, en relación a la cantidad de tejido inmaduro que contienen y al grado de diferenciación de éste. Esta graduación, propuesta por Norris, posee una estrecha correlación con el pronóstico. Pueden asociarse a elevación tanto de AFP como BHGC, o no producir ninguna de las dos. El carcinoma embrionario es raro en su forma pura, pero forma parte con cierta frecuencia de TGO mixtos, y puede producir BHGC y AFP. El coriocarcinoma requiere para su diagnóstico la presencia de sincitiotrofoblasto, que produce BHGC, y citotrofoblasto. Es raro como forma pura. Por último, son frecuentes los tumores germinales mixtos que representan hasta un 10% de los TGO. La asociación más frecuente es disgerminoma y TSE, si bien pueden encontrarse combinaciones de prácticamente todos los tipos.

La diseminación de los TGO se produce a través de la superficie peritoneal, dando lugar a implantes peritoneales, y también por vía linfática a los ganglios retroperitoneales. Estos últimos están afectados con mucha más frecuencia que en los tumores epiteliales de ovario. Hay algunas dife-

rencias según el tipo histológico: el disgerminoma produce muy a menudo adenopatías retroperitoneales cuando se disemina, mientras que el teratoma raramente las produce. Las metástasis hematógenas a pulmón e hígado son menos frecuentes que en los tumores testiculares.

## DIAGNÓSTICO

La ecografía y la tomografía computarizada (TC), junto a la edad y estado menstrual de las pacientes, y sobretodo la presencia de marcadores tumorales séricos cuando éstos están elevados, sugieren un diagnóstico de sospecha. Deben determinarse siempre marcadores tumorales preoperatorios (BHGC, AFP y LDH) en las mujeres jóvenes con masa ovárica que vayan a ser intervenidas. Su determinación es útil en el diagnóstico, en la monitorización de la respuesta y, sobretodo, en la detección precoz de la recidiva. Tras la cirugía inicial, deben practicarse determinaciones seriadas de marcadores en espera de su negativización, para determinar si el tumor ha sido completamente extirpado o persiste enfermedad residual.

Una parte fundamental del diagnóstico de extensión es la laparotomía. El diagnóstico de extensión se realiza según las categorías de la FIGO, al igual que en los tumores epiteliales del ovario. La distribución por estadios, sin embargo, es diferente entre ambos tipos de tumores. En los TGO dos tercios de los casos son estadios I, siguiendo en frecuencia los estadios III que suceden en un 25-30% de casos, mientras que los estadios II y IV son relativamente infrecuentes.

## TRATAMIENTO

### Cirugía primaria y estadificación quirúrgica

El tratamiento quirúrgico inicial de las pacientes con sospecha de TGO tiene como objetivos la obtención de muestras para diagnóstico patológico, la realización de un estudio de extensión intraabdominal completo y la resección, completa o parcial, de la enfermedad neoplásica. La incisión

de laparotomía adecuada debe ser media, supra e infraumbilical. El tratamiento local es la salpingo-ooforectomía unilateral con preservación de útero y ovario contralateral. Es importante la inspección del ovario contralateral, que debe ser biopsiado en los casos de alteraciones macroscópicas, o, aunque éstas no existan, si se trata de un disgerminoma puro.

Para una correcta estadificación, debe efectuarse una inspección de la pelvis y de la totalidad de la cavidad peritoneal, con biopsias regladas y de las lesiones sospechosas, y omentectomía. Si existe ascitis, debe ser evacuada y examinada citológicamente, y en su ausencia debe efectuarse lavado citológico peritoneal. Es importante la inspección de las regiones ganglionares retroperitoneales y pélvicas, incluyendo biopsia de las adenopatías sospechosas, aunque no se considera necesaria la práctica de linfadenectomía de estadificación. Las resecciones de gran agresividad, especialmente de adenopatías retroperitoneales voluminosas, no están indicadas en los TGO, dada su gran quimiosensibilidad. Con frecuencia las pacientes son referidas para valoración terapéutica tras una intervención no reglada, que no permite determinar adecuadamente la extensión. En general, no se considera justificada una reintervención exploradora en los casos que deben recibir quimioterapia, pues se trata de una enfermedad sensible a este tratamiento, y es importante iniciarlo lo antes posible.

### Quimioterapia

El tratamiento posterior a la cirugía inicial se encuentra en función de la histología (disgerminoma o no disgerminoma), y de la estadificación y cirugía practicada. Según esto, las pacientes pueden dividirse en dos categorías: estadios I a III completamente resecaos y estadios III y IV con enfermedad residual.

En el tratamiento del disgerminoma, la radioterapia ha sido progresivamente desplazada por la quimioterapia (QT), pues la fertilidad queda comprometida en la mayor parte de las mujeres irradiadas, y porque ha sido descrita una incidencia aumentada de segundas neoplasias en pacientes

irradiados por tumores curables. La QT es de elección como tratamiento adyuvante tras la exéresis completa en estadios I-III, como tratamiento de la enfermedad avanzada inicial o tras la exéresis incompleta, y como tratamiento de las recidivas tras RT o seguimiento. El tratamiento recomendado son 3 o 4 ciclos de QT con esquema EP o BEP (etopósido y cisplatino, con o sin bleomicina), con lo que se consigue con frecuencia la preservación de la fertilidad.

En los tumores no disgerminomas, tanto en los estadios I a III completamente resecaos como tratamiento adyuvante, como en los estadios III y IV con resección incompleta, la terapéutica de elección es la QT. La utilización de QT tipo BEP, 4 ciclos, ha permitido obtener unos buenos resultados, con tasas de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en torno al 95-100% en el tratamiento adyuvante y al 80% en la enfermedad avanzada. La experiencia del Hospital de Sant Pau con QT alternante POMB-ACE-PAV en 20 pacientes con TGO mostró una supervivencia libre de enfermedad del 100% en el tratamiento adyuvante y del 90% en la enfermedad avanzada. La toxicidad hematológica fue escasa y la menstrual fue reversible.

## OBSERVACIÓN

En pacientes en estadio Ia correctamente estadiificados, con disgerminoma o teratoma inmaduro grado I exclusivamente, la observación estrecha tras la ooforectomía es una alternativa válida, pues las recidivas pueden ser curables con QT en prácticamente todos los casos, si son detectadas en fases tempranas. El tratamiento con QT se reserva para aquellas pacientes que recidivan durante el seguimiento.

## LAPAROTOMÍA DE “SECOND LOOK” Y CIRUGÍA SECUNDARIA

La laparotomía de “*Second look*” (LSL) tiene como finalidad evaluar el estado de la enfermedad tras el tratamiento con quimioterapia. Desde que se incorporó este procedimiento al tratamiento

de los tumores epiteliales de ovario, sus indicaciones y resultados se han intentado extrapolar a los TGO. En estos tumores, la disponibilidad de los marcadores tumorales séricos, que en muchos casos son indicativos de la evolución tumoral, y también una mayor sensibilidad a la quimioterapia, hacen que la utilidad del “*second look*” por laparotomía o laparoscopia, esté menos clara que en los tumores epiteliales. La LSL puede obviarse en los casos en que existe resección completa inicial, y únicamente podría desempeñar un papel en los casos que presentan anomalías radiológicas con marcadores negativos tras el tratamiento. En ocasiones, las masas residuales postquimioterapia compuestas por teratoma maduro pueden tener tendencia a crecer, y pueden provocar fenómenos compresivos, o también puede malignizarse alguno de sus componentes. Ello apoya la conveniencia de proceder a la resección de estas masas.

## TOXICIDAD TARDÍA DEL TRATAMIENTO

Por el hecho de tratarse de tumores curables en un alto porcentaje de casos, un objetivo prioritario en los TGO es la reducción de la toxicidad crónica asociada al tratamiento. La cirugía, en ocasiones múltiple, puede asociarse a infertilidad, ya sea por una innecesaria extirpación de útero y anejos, o por adherencias postquirúrgicas. La radioterapia en el disgerminoma se asocia generalmente a infertilidad. La QT puede producir infertilidad en algunos casos, si bien la mayoría de pacientes recuperan la menstruación en los meses siguientes a la finalización del tratamiento, y con frecuencia la capacidad reproductiva. Son factores adversos respecto a su recuperación: la edad avanzada, dosis acumulativas importantes y una prolongada duración del tratamiento.

Como conclusión, en la actualidad, utilizando el abordaje multidisciplinario descrito que integra la QT y la cirugía, se puede afirmar que casi el total de las pacientes con TGO en las que se ha practicado una cirugía de resección completa, y el 70-90% de las que debutan como enfermedad

avanzada sobrevivirán a su enfermedad con mínimos efectos secundarios, pudiendo preservar en la mayoría de casos la fertilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Low JJH, Perrin LC, Crandon AJ, et al. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 2000; **89**:391-398.
2. Williams DS, Blessing JA, Hatch KD et al. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991; **9**:1950-1955.
3. Williams SD, Blessing JA, Liao SY et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; **12**:701-6.
4. Germá JR, Izquierdo MA, Seguí MA et al. Malignant ovarian germ cell tumors: the experience of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. *Gynecol Oncol* 1992; **45**:153-159.
5. Dark GG, Bower M, Newlands ES et al. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; **15**:620-624.
6. Culine S, Lhomme C, Michel G et al. Is there a role for second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary? Experience at the Institut Gustave Roussy. *J Surg Oncol* 1996; **62**:40-45.
7. Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; **6**:270-274.
8. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu MG, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; **19**:1015-1020.



