



**UNIVERSIDAD DEL AZUAY**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**INSTITUTO DEL CANCER SOLCA - CUENCA**



**TESIS PREVIO A LA OBTENCION DEL TITULO DE**  
**ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA**

**TITULO:**

**FACTORES PRONOSTICOS EN PACIENTE CON DIAGNOSTICO DE CANCER**  
**CERVICO UTERINO TRATADOS CON HISTERECTOMIA RADICAL ENERO**  
**DE 1996 A DICIEMBRE DEL 2006 EN EL INSTITUTO DEL CANCER SOLCA -**  
**CUENCA**

**AUTOR:** DR. WILLIAM ORTIZ SANCHEZ

**DIRECTOR:** DR. VICENTE CORRAL

**CUENCA - ECUADOR**

## **AGRADECIMIENTO:**

De una manera muy especial para el Dr: Vicente Corral Moscoso, médico tratante del servicio de cirugía oncológica del Instituto del Cáncer Solca – Cuenca , quien gustoso aceptó encaminarme en los pasos para llegar a nuestra ansiada meta de terminar con éxito mi tesis previo a la obtención del título en la especialidad de Cirugía Oncológica.

Para el Dr. Jorge Luís Garcia, profesor de investigación del Instituto de Solca – Cuenca quien colaboró con sus conocimientos para el desarrollo del presente trabajo de investigación.

## **DEDICATORIA**

A todas aquellas personas muy especiales, que durante todo este largo camino creyeron y siempre confiaron en mí y estuvieron seguros de la feliz conclusión de mi formación como especialista. A mis padres, quienes incondicionalmente me apoyaron y me forjaron un sueño, que hoy gracias a Dios es una realidad.

EL AUTOR

## INDICE

## Pagina

|   |    |
|---|----|
| CAPITULO I  |    |
| INTRODUCCION.....   | 10 |
| CAPITULO II   |    |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                                 | 15 |
| PROBLEMA.....   | 19 |
| JUSTIFICACION.....  | 20 |
| MARCO TEORICO.....  | 22 |
| CANCER CERVICO UTERINO:   |    |
| EPIDEMIOLOGIA.....  | 23 |
| HISTORIA NATURAL Y FORMA DE DISEMINACION.....                   |    |
| PATOLOGIA:  |    |
| - NEOPLASIA INTRA EPITELIAL DEL CUELLO DEL UTERO....            | 29 |
| MANIFESTACIONES CLINICAS.....                                   | 31 |
| DIAGNOSTICO, EVOLUCION CLINICA Y ESTADIAJE:                     |    |
| - DIAGNÓSTICO.....  | 32 |
| - EVALUACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON CARCINOMA<br>INVASOR..... | 34 |
| - ESTADIAJE CLINICO.....  | 35 |
| FACTORES PRONOSTICOS.....                                       | 38 |
| TRATAMIENTO:  |    |
| - ENFERMEDAD PREINVASORA (ESTADIO 0).....                       | 43 |
| - CARCINOMA MICROINVASOR (ESTADIO<br>IA).....                   | 44 |

|  |    |    |
|--|----|----|
| - ENFERMEDAD ESTADIO IB, IIA.....  | 46 |    |
| CAPITULO III   |    |    |
| OBJETIVO GENERAL, OBJETIVOS ESPECIFICOS.....                                   | 53 |    |
| CAPITULO IV  |    |    |
| DISEÑO METODOLOGICO, AREA DE ESTUDIO, UNIVERSO Y<br>MUESTRA.....               | 54 |    |
| VARIABLES DE ESTUDIO Y OPERALIZACION .....                                     | 55 |    |
| OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES  |    |    |
| CRITERIOS DE INCLUSION   |    |    |
| CRITERIOS DE EXCLUSION   |    |    |
| SUPERVIVENCIA.....   | 56 |    |
| METODOS, TECNICAS E INSTRUMENTOS, PLAN TABULACION DE<br>DATOS Y ANALISIS ..... |    | 57 |
| PROCEDIMIENTOS.....  | 58 |    |
| CAPITULO V   |    |    |
| RESULTADOS.....  | 59 |    |
| DISCUSION.....   | 69 |    |
| CONCLUSIONES.....  | 72 |    |
| RECOMENDACIONES.....   | 74 |    |
| BIBLIOGRAFIA.....  | 75 |    |
| ANEXOS.....  | 84 |    |

## RESUMEN

**OBJETIVO:** El objetivo del presente estudio fue analizar la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino tratadas con histerectomía radical frente a factores clínicos e histopatológicos adversos en el instituto del Cáncer Solca – Cuenca.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se reviraron retrospectivamente 84 pacientes, y se determinó la supervivencia global y libre de enfermedad con respecto a los factores clínicos e histopatológicos.

**RESULTADOS:** Las pacientes incluidas en el presente estudio presentó una edad promedio de 52 años, las etapas clínicas mas frecuentes fueron la IA1 con 24 pacientes (28,6%) la etapa IB1 con 54 pacientes (28,6%), presentado una supervivencia global de 38,93%. Las pacientes con tipo histológico carcinoma epidermoide presentaron una supervivencia global a 5 años de 40,50% con una ( $p=0,026$ ), las adenocarcinoma 38,90% y adenocarcinomaescamoso 30,80%. Las pacientes que recibieron radioterapia y braquiterapia presentaron una mejor supervivencia libre de enfermedad y global con una ( $p=0,045$ ) y ( $p=0,026$ ) respectivamente. Las pacientes que presentaron invasión ganglionar, invasión del espacio linfo vascular, márgenes comprometidos e invasión a vagina presentan una supervivencia global y libre de enfermedad disminuida pero sin presentar una significancia estadística debido al gran número de pacientes perdidos que representa el 35,7%.

**CONCLUSIÓN:** Las pacientes con factores adversos clínicos e histopatológicos en el presente estudio presentan una supervivencia global y libre de enfermedad disminuida pero que no se refleja estadísticamente, las pacientes que recibieron tratamientos adyuvantes por presentar factores adversos presentaron una supervivencia disminuida pero que no fue estadísticamente significativa.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** The objective of the present study was to analyze the survival of the patients with diagnosis of cancer uterine cervico tried with radical hysterectomy in front of clinical factors and adverse histopatológicos in the institute of the Cancer Solca -Cuenca.

**PATIENT AND METHODS:** You reviraron retrospectively 84 patients, and the global survival was determined and free of illness with regard to the clinical factors and histopatológicos.

**RESULTS:** The patients included study presently presented an age 52 year -old average, the clinical stages but you frequent they were the IA1 with 24 patients (28,6%) the stage IB1 with 54 patients (28,6%), presented a global survival of 38,93%. The patients with type histological carcinoma epidermoid presented a global survival to 5 years of 40,50% with a ( $p=0,026$ ), the adenocarcinoma 38,90% and adenocarcinomaescamoso 30,80%. The patients that received radiotherapy and braquiterapia presented a better survival free of illness and global with a ( $p=0,045$ ) and ( $p=0,026$ ) respectively. The patients that presented invasion ganglionar, invasion of the space vascular linfo, committed margins and invasion to vagina present a global survival and free of diminished illness but without presenting a statistical significancia due to the great number of lost patients that represents 35,7%.

**CONCLUSION:** The patients with clinical adverse factors and histopatológicos presently study presents a global survival and free of diminished illness but that he/she is not reflected statistically, the patients that received adjuvant treatments to present adverse factors presented a diminished survival but that it was not statistically significant.

# CAPITULO I

## INTRODUCCION

El cáncer cérvico uterino, es el segundo cáncer femenino más frecuente en el mundo, cada año se diagnostican 500.000 casos nuevos, y es responsable de 230.000 muertes.

De las 230 mil mujeres que cada año mueren como consecuencia de este cáncer, al menos un 80% es de países de América latina, del Sudeste asiático y de África, constituyendo un porcentaje ocho veces mayor con relación a Europa, Japón; Australia; Canadá Y EEUU.

(1)

Según el Atlas del Cáncer de los 492.000 nuevos casos diagnosticados en el mundo durante el 2002, el 83,1% corresponden a mujeres de países en desarrollo y el restante 16,9% a mujeres de países desarrollados, lo que indica la relación de esta patología con la situación socioeconómica disminuida de las poblaciones. (2)

El cáncer de cuello uterino, es una patología frecuente de comunidades en vías de desarrollo, como lo es el Cantón Cuenca. El cáncer invasor, se encuentra entre las diez primeras localizaciones, de mediana mortalidad. Este cáncer, representa el 11,9% de todos los canceres en las mujeres, lo que sugiere la alta frecuencia de esta patología. Para el período 1997-2004, el cáncer de cuello uterino, tiene una tendencia descendente tanto para el cáncer invasor como para el in situ. La tasa cruda de incidencia por 100.000 habitantes para el período 2001-2004, es para el cáncer invasor de 17,5 y para el in situ de 3,9; la tasa estándar para el cáncer invasor es de 19,3 y para el in situ de 4,4. la edad de detención del

cáncer in situ es a partir de los 25 a 29 años y, en el cáncer invasor se encuentra casos desde el grupo de los 15 a 19 años. En el caso del cáncer invasor, a partir del grupo de los 25 a 29 años de edad empieza a manifestarse la tendencia ascendente para culminar con los valores más altos en el grupo de los 75 años y más, con algunas variaciones en los diferentes grupos etareos. La tasa cruda de mortalidad por 100.000 habitantes para el período 2001-2004, alcanza el 5,2 lo que indica la baja mortalidad de esta patología. La probabilidad acumulada de supervivencia por cáncer de cuello uterino invasor es muy alentador, así al año del diagnóstico el 90,0% de los casos sobreviven y a partir de los 3 años hasta los 5 años del diagnóstico el porcentaje de supervivencia es del 80.0%. (1,2)

Se ha demostrado, mediante estudios epidemiológicos, que su principal factor de riesgo es la infección por el virus del papilomavirus humano (HPV). Los HPV son un grupo de más de 100 tipos de virus, que pueden causar verrugas o papilomas que son tumores no cancerosos; sin embargo existe un grupo de “alto riesgo” que está relacionado con lesiones cancerosas.

El cáncer cérvico uterino invasor en etapas tempranas puede ser tratado eficazmente con radioterapia externa y braquiterapia combinada o con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral. El objetivo de ambos tratamientos es destruir células malignas en el cuello del útero, y de los tejidos paracervical, y nódulos linfáticos regionales.

La supervivencia en conjunto es del 80 % y 90 %, que indica que los dos tratamientos son eficaces para pacientes con cáncer cervical en estadio IB tratado con cirugía o radiación.

Las mujeres jóvenes con tumores pequeños y nódulos negativos se pueden beneficiar de la cirugía.

Para pacientes con carcinomas escamosos estadio IB1, la elección del tratamiento está basada principalmente sobre la preferencia del paciente, anestesiólogos, preferencia del médico y los riesgos quirúrgicos, y un acuerdo de la naturaleza y el índice de las complicaciones con la radioterapia y la histerectomía. Para pacientes con tumores similares, el rango en conjunto de las complicaciones muy importantes es similar con la cirugía y radioterapia, aunque las complicaciones del tracto urinario son más frecuentes después del tratamiento quirúrgico y las complicaciones de intestino son más comunes después de la radioterapia. El tratamiento quirúrgico debe ser preferido para mujeres jóvenes con tumores pequeños porque permite la preservación de la función de ovárica. La radioterapia es seleccionada a menudo para mujeres más viejas, posmenopáusicas evita la morbilidad de un procedimiento quirúrgico muy importante.

La histerectomía radical es el principal enfoque quirúrgico para el cáncer invasor en estadios tempranos del cáncer cérvico uterino.

El cáncer cervical en estadios temprano ha asumido la importancia creciente para el ginecólogo oncólogo, debido al aumento proporcional del cáncer cervical invasor en estadios tempranos. Aunque la mayoría de los pacientes con estadio temprano son curables con histerotomía radical y linfadenectomía pélvica o con radioterapia, la mortalidad es del 20%, el rango de estos pacientes ha mejorado durante las dos últimas décadas. (3,4).

Sin embargo el pronóstico es distinto, a pesar que los pacientes tengan el mismo estadio. Para aclarar esta discrepancia, muchos investigadores han tratado de identificar los factores pronósticos obtenidos por intermedio de la cirugía. Metástasis de los nódulos pélvicos (LMN), tamaño del tumor (TS), la invasión del estroma cervical, la presencia de invasión del espacio linfo vascular (LVSI), el subtipo histológico, y la extensión directa del tumor al cuerpo uterino, vagina, parametrios, márgenes quirúrgicos de resección, son informados para obtener los factores pronósticos. (5,6)

Aunque rangos de supervivencia y control de la enfermedad pélvica en pacientes de cáncer cervical es correlacionado con el estadio de la FIGO, el pronóstico también es influido por varias características de tumor que no son incluido en el sistema de estadiaje. El diámetro de tumor clínico es correlacionado energicamente con el pronóstico de los pacientes tratados con radiación, (7) o cirugía. (8, 9) por esta razón, la FIGO modificó la categoría del estadio I recientemente con el propósito de que estos tumores se han subdividido de acuerdo con el diámetro de tumor clínico, para pacientes con la enfermedad en estado avanzado, los otros cálculos aproximados del volumen de tumor - como la presencia medial versus la participación parametrio lateral en tumores en estadio IIB de la FIGO o la presencia involucro parametrial unilateral versus bilateral o compromiso de la pared pélvica - también ha sido correlacionados con estos resultados. (10, 11) que el valor predictivo del sistema de estadiaje puede, en parte, reflejar una asociación entre las categorías del estadio y el volumen de tumor principal.

Las metástasis de nódulo linfático es también un indicador pronóstico importante. Para pacientes tratados con histerectomía radical para la enfermedad en estadio IB, el porcentaje de supervivencia es de 85 % a 95 % para pacientes con nódulos negativos y 45 % a 55 %

para aquellos con nódulos linfáticos positivos. (12,13) Inoue y colaboradores. Informó que la supervivencia fue correlacionada con el tamaño del nódulo más grande, y algunos escritores han informado sobre la correlación entre el número de nódulos linfáticos pélvicos involucrados y la supervivencia. (13) Los rangos de supervivencia para pacientes con nódulos paraaórticos tratados con radioterapia de campo ampliado varían entre 10 % y 50 % dependiendo de la extensión de la enfermedad pélvica y la participación de nódulo linfático paraaórtico.

Para pacientes tratados con la histerectomía radical, los otros parámetros histológicos que han sido relacionados con un pronóstico malo es la (LVSI) invasión al espacio linfático vascular, (14) invasión estromal (10 mm o mayor, o invasión más de 70 %) (15) y extensión parametrial, (16) Romano y colaboradores informaron sobre una correlación entre la cantidad de LVSI y el índice de metástasis de nódulo linfático. En la que la participación del cuerpo uterino es relacionada con un rango incrementado de metástasis distantes en pacientes tratados con radiación o cirugía. (17, 18).

Por tal motivo en pacientes con cáncer cérvico uterino tratados con histerectomía radical es importante, valorar los factores pronósticos, principalmente los clínicos patológicos, que nos van ayudar a decidir que tratamiento adyuvante debe recibir cada paciente y cuales pacientes tienen factores adversos que influyen en la supervivencia de los pacientes.

## **CAPITULO II.**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer cervical uterino es el séptimo cáncer más común mundialmente, y es el segundo cáncer más común entre mujeres, después de cáncer de mama.

La Sociedad Estadounidense del Cáncer (ACS) calculó que 12,200 nuevos casos de cáncer cervical invasor serían diagnosticados en los Estados Unidos en el 2003. (1) y que se esperan que 4100 pacientes morirán por esta neoplasia, y representa aproximadamente 1.6% de todas las muertes de cáncer en mujeres y el 15 % de las muertes de los cáncer ginecológicos. Sin embargo para mujeres entre 20 a 39 años de edad, el cáncer cervical ocupa el segundo lugar después del cáncer de mama como causa principal de muerte, aproximadamente el 10% de las muertes. (3)

En los Estados Unidos y en otros países desarrollados a pesar de los índices de mortalidad han disminuido, el cáncer cervical es la principal causa de muerte de cáncer para mujeres en muchos países médicamente industrializados y continúa siendo serio de salud internacional.

En un estudio realizado por Chien- sheng y colaboradores, cuales son los factores mas importantes en pacientes tratados con histerectomía radical y radioterapia posoperatoria, desde enero de 1990 a diciembre de 1995, 222 pacientes con cáncer cervical estadios IB

– IIA. El periodo de sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 76 y 82 % respectivamente. Después del análisis multivariado, nódulos linfáticos positivos ( $p=0.01$ ) tamaño del tumor voluminoso ( $p=0.02$ ), e xtensión parametrial ( $p=0.05$ ). La sobrevida libre de enfermedad en pacientes sin nódulos positivos, con uno, o mas de un ganglio positivo es de 87, 84, y 61% ( $p=0.0001$ ), respectivamente. (19)

Un estudio realizado por Yoichi Auki y colaboradores. Trataron 242 pacientes con carcinoma cervical en estadio IB, IIA, y IIB según la FIGO, tratados con histerectomía radical con disección de nódulos linfáticos pélvicos. De los cuales 59 pacientes presentaron nódulos linfáticos positivos. Los 59 pacientes fueron tratados con radioterapia postoperatoria. Además se analizó el tipo histológico, tamaño del tumor, invasión del espacio linfo - vascular, infiltración parametrial, numero de nódulos positivos, involucro de nódulos linfáticos en correlación con recurrencia del cáncer. Infiltración parametrial ( $p=0.0199$ ) y numero de nódulos positivos (dos o mas nódulos) ( $p=0.0483$ ) relacionado con el factor de correlación significativa con la sobrevida libre de enfermedad. Basado en estos dos factores, pacientes con nódulos positivos se dividen en bajo riesgo ( $n=19$ ), riesgo intermedio ( $n=29$ ), y grupo de alto riesgo ( $n=19$ ). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años en los pacientes de bajo riesgo fue del 100%, con respecto a los de alto riesgo de 39.1% ( $p=0.0012$ ). (20)

El estudio realizado por Chih-Ming Ho, y colaboradores; este estudio identifica los factores de riesgo clínicos y patológicos, que predice el periodo libre de recurrencia a 5 años, en pacientes con cáncer Cerviño uterino en etapas tempranas, tratadas con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. Se estudiaron 197 paciente entre 1990 y

1999 que fueron revisados retrospectivamente. Las variables clínicas y patológicas incluían, edad, tamaño del tumor, estadio clínico, involucro del espacio linfocelular, tipo histológico, grado del tumor, metástasis a nódulos linfáticos, invasión de los parametrios, compromiso de los márgenes quirúrgicos, y terapia adyuvante fueron analizados. La invasión del 1/3 de la vagina, la invasión del espacio linfocelular y metástasis a nódulos linfáticos, fueron identificados como factores pronósticos independientes, se identificaron 3 grupos de factores pronósticos; pacientes con buen pronóstico (n=104) pacientes con pronóstico intermedio (n=46) y pacientes con mal pronóstico (n=47), se estimó la supervivencia libre de enfermedad a 3 años, a los pacientes con invasión al espacio linfocelular, con nódulos metastásicos a recibir quimioterapia y radioterapia comparado con los que recibieron radioterapia (80% vs 59%,  $p=0.048$ , y en el grupo de pacientes con invasión linfocelular con nódulos negativos y con nódulos positivos, 87% vs 36%,  $p=0.013$ ). En el análisis multivariable de los factores pronósticos por grupos, bueno, intermedio y peor pronóstico, con periodo libre de enfermedad a 3 años de 90%, 82% y 67% respectivamente, y supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 89%, 69% y 43%, respectivamente. (21)

Shintaro Yasuda y colaboradores, estudiaron los factores pronósticos de 28 pacientes con estadio IBI con carcinoma de células adenoescamosas, comparado con los adenocarcinoma y de células escamosas. La incidencia de nódulos linfáticos metastásicos es de 21.4% para carcinoma de células adenoescamosas, adenocarcinoma 13.6%, y 15.8% para carcinoma de células escamosas, sin existir una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia a 5 años de los estadio IBI, fue de 82.4% para los carcinomas de células adenoescamosas, 92.4% para los adenocarcinomas, y 94.0% en los

carcinomas de células escamosas, existiendo en los carcinomas de células adenoescamosas un peor pronóstico, pero sin existir una diferencia estadísticamente significativa. (22)

Gallup y colaboradores, sobrevida de 20% para carcinoma de células adenoescamosas, 83% para carcinoma de células escamosas, 80% para los adenocarcinoma. Con una decreciente sobrevida para pacientes con carcinoma de células adenoescamosas. (23)

T. Irie y colaboradores; estudiaron un total de 255 pacientes con cáncer Cervico uterino en estadio IB- IIB (57 adenocarcinoma y 198 carcinoma de células escamosas) a quienes se les realizó histerotomía radical. El rango de supervivencia a 5 años, para el adenocarcinoma fue de 77.9% con respecto al carcinoma de células escamosas que fue de 91.7%. La incidencia de involucro de nódulos linfáticos fue mayor para el adenocarcinoma con respecto al carcinoma de células escamosas (31.6% vs 14.8%). El rango de supervivencia para el adenocarcinoma fue (71.1%) y para el carcinoma de células escamosas fue del (90.0%). Para los pacientes, el rango de supervivencia para el adenocarcinoma fue peor comparado con el carcinoma de células escamosas. La incidencia de ganglios metastásis y una mala respuesta a la radioterapia, se consideran factores de mal pronóstico. (24)

El presente estudio va encaminado a determinar tanto los aspectos clínicos y patológicos de las pacientes con cáncer cérvico uterino tratadas con histerectomía radical que influyen en la supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global, y la información que nos brinda desde el punto de vista patológico en las piezas quirúrgicas y determinar cuales son los aspectos y comportamiento biológico del tumor para determinar el tratamiento adyuvante y como va a influenciar el pronóstico de estos pacientes.

Se identificarán los factores clínicos e histológicos más importantes que influyen en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de estos pacientes con cáncer cérvico uterino que fueron sometidos a histerectomía radical. Y si el tipo histológico es un factor pronóstico importante en estos pacientes.

Se obtendrá información de cuáles fueron los estadios más frecuentes por lo cual se sometieron a histerectomía radical y cómo estas etapas de la enfermedad y la influyen en la supervivencia de estos pacientes, y cuáles de estos pacientes; con cáncer cérvico uterino tratados con histerectomía radical dependiendo del factor clínico y patológico, son candidatos a recibir algún tipo de tratamiento adyuvante.

**PROBLEMA:**

¿Cuáles son los factores más importantes que determinan la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, en los pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino tratados con histerectomía radical en Instituto del Cáncer SOLCA – CUENCA en el período comprendido entre enero de 1996 a diciembre del 2006?

## JUSTIFICACION

El siguiente trabajo de investigación lo considero importante ya que después de una revisión exhaustiva de la literatura el cáncer cérvico uterino ocupa el séptimo lugar en frecuencia a nivel mundial, y el segundo en frecuencia en las mujeres, después del cáncer de mama, la tasa de incidencia en el Instituto del Cáncer SOLCA - CUENCA, con una tasa de incidencia ajustada en Cuenca es del 22.1 x 100.000 hab., y que además afecta en el 80 x 100.000 hab. En los países en desarrollo.

Los casos considerados para tratamiento quirúrgico son las etapas IB1 y en casos seleccionados las etapas IIA menores de 4 cm. y que aproximadamente el 11.4% de los pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino se benefician de la cirugía radical (histerectomía radical mas linfadenectomía pélvica ), y que el resto de las etapas son pacientes candidatos a recibir tratamiento adyuvantes ya sea radioterapia, quimioterapia o una combinación de las dos, y en casos muy seleccionados de pacientes tratados con radioterapia y que presentan recurrencia central pueden ser candidatos a recibir como tratamiento histerectomía radical o excenteración pélvica.

Son candidatos a histerectomía radical como tratamiento quirúrgico estándar los pacientes con etapas clínicas IA2, IB1, IIA, a los cuales se realiza histerectomía radical con linfadenectomía pélvica.

Identificar los aspectos clínicos y patológicos como: la edad de los pacientes, etapa clínica (FIGO), tipo histológico, grado histológico, el tamaño del tumor, profundidad de la invasión, la invasión linfovascular del tumor, metástasis a nódulos linfáticos, invasión

parametrial, involucro de los márgenes quirúrgicos, invasión a la vagina, y la utilización de la radioterapia, quimioterapia y braquiterapia como tratamientos adyuvantes en los pacientes con factores adversos y como esto influye en la sobrevida de estos pacientes es de suma importancia puesto que en el Instituto no existe un trabajo con respecto a los factores pronósticos de los pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino, el mismo tendría un gran aporte para el tratamiento posterior y seguimiento de estos pacientes después del tratamiento quirúrgico radical como un pilar fundamental en el tratamiento de esta neoplasia en estadio temprano. .

## **MARCO TEORICO**

## CANCER CERVICO UTERINO

### EPIDEMIOLOGIA:

Cervical cáncer es el séptimo cáncer más común mundialmente, y es el segundo cáncer más común entre mujeres, Después de cáncer de mama. En 2000 el porcentaje de prevalencia a 5 años fue de 1 401 400, la incidencia de 4 706 000, y la mortalidad se evaluó en 2 334 000.

La Sociedad Estadounidense del Cáncer (ACS) calculó que 12,200 nuevos casos de cáncer cervical invasor serían diagnosticados en los Estados Unidos en el 2003 . (33) y que se esperan que 4100 pacientes morirán por esta neoplasia; esto representa aproximadamente 1.6 % de todas muertes de cáncer en mujeres y el 15 % de las muertes de los cáncer ginecológicos. Sin embargo para mujeres entre 20 a 39 años de edad, el cáncer cervical ocupa el segundo lugar después del cáncer de mama como causa principal de muerte, aproximadamente el 10% de las muertes . (25)

En los Estados Unidos y en otros países desarrollados a pesar de los índices de mortalidad han disminuido, el cáncer cervical cáncer es la principal causa de muerte de cáncer para mujeres en muchos países médicamente industrializados .

Los estudios moleculares y epidemiológicos han demostrado una relación estrecha entre papiloma humano virus (HPV) con la neoplasia intraepitelial del cuello del útero (CIN), y carcinomas invasores del cuello del útero.

La infección por HPV es aceptada como una causa del cáncer cervical de útero , (26) el ADN del HPV puede ser identificado en más de 95 % de transcripciones del ADN del HPV de carcinomas del cuello del útero . (27)

Más de 100 subtipos de HPV han sido identificados, (11) al menos 35 subtipos son propios de la mucosa del tracto genital. Los tipos 6 y 11 generalmente causan verrugas genitales benignas (condiloma acuminado) pero son relacionados con lesiones del cuello del útero invasoras ocasionalmente. Los tipos 16, 18, 31, 33, y 45 son asociados con alto riesgo de neoplasia cervical (CIN) y cáncer cervical invasor (Tabla 32.1-1). (28) el HPV-18 han sido asociados con adenocarcinomas y carcinomas poco diferenciados y con un incremento en la incidencia de metástasis a nódulos linfáticos y de enfermedad recurrente; HPV-16 es asociado con tumores de células grandes queratinizantes y con un porcentaje bajo de recurrencias. (29,30).

Table 32.1-1: Relationship between Human Papillomavirus Type and Cervical Pathology

| Viral Type                                    | Cervical Diagnosis     |  |   |            | Total (%)   |
|---|------------------------|--|---|------------|-------------|
|   | Normal Mild Atypia (%) | Low-Grade Squamous Invasive Lesion (%) | High-Grade Squamous Invasive Lesion (%) | Cancer (%) |             |
| HPV negative                                  | 1671 (91.0)            | 115 (30.5)                             | 33 (12.6)                               | 16 (10.5)  | 1835 (69.8) |
| HPV-6, 11, 42, 43, 44, two unclassified types | 80 (4.4)               | 111 (29.4)                             | 26 (10.0)                               | 8 (5.2)    | 225 (8.6)   |
| HPV-16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58    | 85 (4.6)               | 151 (40.1)                             | 202 (77.4)                              | 129 (84.3) | 567 (21.6)  |
| Total   | 1836 (100)             | 377 (100)                              | 261 (100)                               | 153 (100)  | 2627 (100)  |

HPV, human papillomavirus.

(Modified from Loricoz AL, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79:328.)

Las pruebas de sensibilidad y precisión del ADN del HPV han mejorado, se ha puesto cada vez más evidente la asociación de la infección del HPV es transmitida por las relaciones sexuales. El riesgo del cáncer cervical es incrementado en prostitutas y en mujeres que tienen su primer coito a una edad joven, en las que tienen compañeros sexuales múltiples, y un aumento incrementado en machos promiscuos. (31) Castellsague y colaboradores, (32) han informado una incidencia baja de la infección de HPV en hombres circuncidados, en consecuencia una incidencia baja de cáncer cervical en sus parejas de sexo femenino.

## **HISTORIA NATURAL Y FORMA DE DISEMINACIÓN.**

La mayoría de los carcinomas del cuello del útero aparecen en la unión entre el epitelio principalmente de forma columnar del endocervix y el epitelio escamoso del ectocervix. En este sitio es un cambio interrumpido de metaplasia, este cambio es mas activo en el útero, a la pubertad, y durante el primer embarazo, y desciende después de la menopausia.

El riesgo más grande de transformación neoplásica coincide con los períodos de actividad metaplásica más grande.

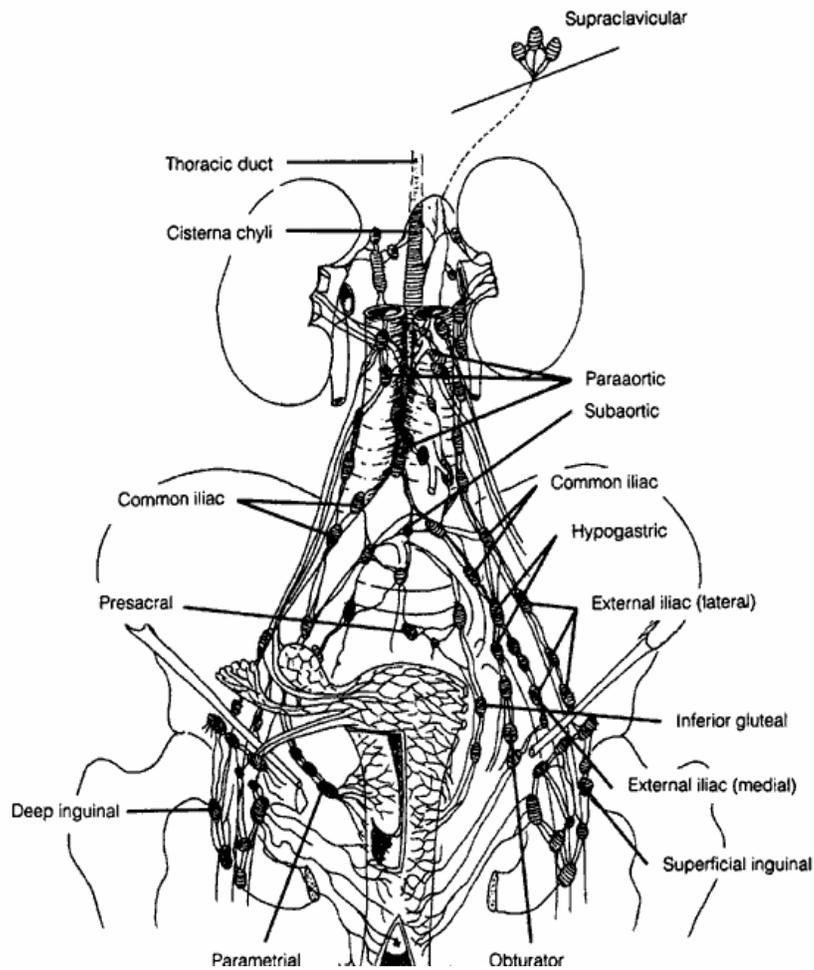
La edad media de mujeres con CIN es aproximadamente 15 años más joven que las mujeres con cáncer invasor, que indica una evolución lenta de la CIN a carcinoma invasor . (33) En un estudio observacional de 13 años, que se realizó a mujeres con CIN, Millar (34) descubrió que la enfermedad avanzó en solamente 14 %, mientras que se quedaba estática en el 61 % y desapareció en los otros restantes. Syrjanen y colaboradores. (43) informó sobre la regresión espontánea en 38 % de SILs asociado por HPV de alto grado. Sin embargo, en un posible estudio grande, Richart y Barron (36) informaron sobre el tiempo medio de desarrollo del carcinoma in situ de 58, 38, y 12 mes para pacientes con displasia leve, moderada y grave, respectivamente, y predijeron que 66 % de todas las displasias avanzaría al carcinoma in situ dentro de 10 años.

En cuanto al tumor que ha estropeado completamente la membrana de basal, podría atravesar el estroma del cuello del útero directamente o por canales vasculares. Los tumores invasores podrían desarrollarse como brotes exofíticos sobresaliendo entre el cuello del útero y la vagina o como lesiones endocervical que pueden causar la expansión

enorme del cuello del útero a pesar de un cuello del útero relativamente normal. El tumor podría extenderse al segmento uterino inferior, a la vagina, o en los espacios de paracervicales superiores hacia los ligamentos útero sacro. El tumor puede fijar a la pared pélvica en forma directa o por la unión del tumor central con adenopatías regionales. Aunque el cuello del útero es separado de la vejiga solamente por una capa fina de fascia y tejido conectivo celular, el involucro extenso de la vejiga es poco común; menos de 5 % de pacientes presentan pruebas de cistoscopia con invasión de la mucosa de la vejiga. El tumor también podría extenderse posteriormente al recto, aunque la participación de mucosa rectal es una conclusión infrecuente en la presentación inicial.

El cuello del útero tiene un suministro de abundantes linfáticos organizado en tres plexos anastomosados que drenan a las capas de la mucosa, muscular y serosa. Los linfáticos del cuello útero también se anastomosan exhaustivamente en la parte más baja del segmento uterino, explica la alta frecuencia de la extensión uterina posiblemente de los tumores endocervicales principalmente. Los grupos linfáticos más importantes se retiran lateralmente del istmo uterino en tres grupos (figura. 32.1 - 2). (37) Las ramas superiores, que se originan en la parte anterior y lateral del cuello del útero, siguen a la arteria uterina, son detenidos por un nódulo a veces cuando cruzan el uréter, y terminan en los nódulos hipogástricos. Las ramas medias drenan a los nódulos hipogástricos profundos (obturador). Las ramas más bajas persiguen un curso a los nódulos glúteos posteriores, superiores e inferiores, la iliaca común, presacraos, y nódulos subaórticos. Las ramas linfáticas posteriores adicionales que surgen de la pared posterior del cuello del útero podrían drenar a los nódulos rectal superior o poder continuar hacia arriba al espacio retrorectal a los nódulos subaórticos que recubren el promontorio del sacro. El ramo

anterior pasa entre el cuello del útero y la vejiga a lo largo de la arteria de vesical superior y terminan en los nódulos iliacos internos.



**Figure 32.1-2 The lymphatic system of the female genital organs. ( with permission; adapted from Meigs JV, ed. *Surgical treatment of cancer of the cervix* . New York: Grune & Stratton, 1954:90)**

El índice de compromiso de nódulos pélvicos y paraaórticos es correlacionado con el estadio del tumor y con las otras características de tumor como el tamaño de tumor,

características histológicas, la profundidad de la invasión, y la presencia de invasión al espacio linfvascular. Se ha informado la incidencia de nódulos pélvicos positivos entre 15 % a 20 % para pacientes con estadio I de la enfermedad tratados con histerotomía radical; el índice de nódulos paraaórticos positivos es generalmente del 1 % a 5 %.

(39,40)

El cáncer cervical sigue a una forma relativamente ordenado en la evolución de las metástasis, inicialmente a nódulos principalmente a nivel de la pelvis y luego a nódulos paraaórticos y a sitios distantes generalmente. Incluso pacientes con enfermedad loco regionalmente avanzada tienen metástasis hematógenas detectables rara vez en la diagnóstico inicial del cáncer cervical. Los sitios más frecuentes de metástasis a distancia son el pulmón, extra pélvico, hígado, y hueso. Aunque estudios tempranos indicaron que la columna dorso lumbar era un sitio relativamente frecuente de metástasis. (40).

## **PATOLOGIA:**

### **NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DEL CUELLO DEL ÚTERO.**

Algunos sistemas han sido desarrollados para clasificar las conclusiones de la citología del cuello del útero (tabla. 32.1 - 2). Aunque los criterios para la diagnóstico de la CIN varían entre los patólogos, las características importantes de esta lesión son inmadurez celular, la desorganización celular, las anormalidades nucleares, y la actividad mitótica incrementada. El grado de neoplasia es determinado a base de la extensión de la actividad mitótica, la proliferación celular inmadura, y la atípia nuclear. Si la mitosis y células inmaduras están presentes solamente en el tercio inferior del epitelio, la lesión es designada CIN 1 generalmente. Lesiones que involucran el tercio intermedio o superior son diagnosticadas como CIN 2 o CIN3 respectivamente.

El término de neoplasia intraepitelial del cuello del útero, propuesto por Richart, (41) referida solamente a una lesión que puede avanzar al carcinoma invasor. Aunque CIN 1 y CIN2 son referidas a veces como displasia leve o moderada, CIN es ahora referido sobre displasia. Porque la palabra displasia significa " maduración a normal", la metaplasia proliferativa sin la actividad mitótica ha sido llamada a veces displasia erróneamente.

El sistema de clasificación de Bethesda, diseñado para normalizar el señalamiento de las conclusiones citológicas del cuello del útero, fue desarrollado después de una conferencia de consenso del Instituto Nacional del Cáncer en 1988 y modificado en 1991. (42) que este sistema definía SILs para incluir todas alteraciones escamosas en la zona de transformación del cuello del útero que son producidas por HPV; abarcan todas las lesiones que fueron clasificadas como cóndilomas, displasias, o CIN en sistemas previos. El sistema de Bethesda divide SILs en dos grupos - de baja grado y de alto grado. SILs de bajo grado (LSILs); estas lesiones son relacionadas con subtipos de HPV de generalmente de bajo riesgo y tienen una probabilidad baja de avanzar a cáncer invasor. Éstos deben ser distinguidos de SILs de alto grado (HSILs), que tienen atípia nuclear en las capas del epitelio inferior y superior, anormalidades mitóticas, cromatina gruesa, y déficit de la polaridad. HSILs son relacionados con tipos de HPV de alto riesgo y un riesgo más alto de evolución a cáncer invasor. (43, 44).

El sistema de Bethesda también introduce el término de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). En los estados Unidos el 1.6 % al 9 % de los Papanicolau son informados de tener ASCUS. Aunque la mayoría de los casos reflejan un proceso benigno, 5 % a 10 % son relacionados con HSIL subyacente, y un tercio o mayor cantidad de HSILs son anunciados por una conclusión de ASCUS. Hay una controversia considerable sobre la evaluación y dirección de los pacientes con ASCUS.

Table 32.1-2: Comparison of Cytology Classification Systems

| Bethesda System                                      | Dysplasia/CIN System           | Papanicolaou System |
|--|--------------------------------|---------------------|
| Within normal limits                                 | Normal                         | Class I             |
| Infection (specify organism)                         | Inflammatory atypia (organism) | Class II            |
| Reactive and reparative changes                      |                                |                     |
| Squamous cell abnormalities                          |                                |                     |
| Atypical squamous cells of undetermined significance | Squamous atypia                | Class IIR           |
| Low-grade squamous intraepithelial lesion            | Human papillomavirus atypia    | Class IIR           |
|  | Mild dysplasia                 | CIN 1 Class III     |
| High-grade squamous intraepithelial lesion           | Moderate dysplasia             | CIN 2 Class III     |
|  | Severe dysplasia               | CIN 3 Class III     |
|  | Carcinoma <i>in situ</i>       | CIN 3 Class IV      |
| Invasive squamous carcinoma                          | Invasive squamous carcinoma    | Class V             |

CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad preinvasora es detectada durante la revisión generalmente rutinaria en citologías del cuello del útero. La enfermedad invasora temprana puede ser relacionada con ningún síntoma y tampoco es detectado durante los exámenes de revisión generalmente. El síntoma del cáncer cervical invasor es generalmente la hemorragia vaginal anormal, a menudo después del coito o duchas vaginales. Esto puede ser relacionado con una descarga vaginal clara o de mal olor. El dolor pélvico podría ser como resultado de enfermedad invasora loco regional o de enfermedad inflamatoria pélvica coexistente. El dolor en el flanco podría ser un síntoma de hidronefrosis, a menudo complicado con pielonefritis. La tríada de dolor ciático, edema de pierna,

hidronefrosis es casi siempre relacionado con la participación extensa a la pared pélvica por el tumor. Pacientes con tumores en estado muy avanzado podrían tener hematuria o incontinencia, fístula vesicovaginal causado por la extensión directa del tumor a la vejiga. La compresión externa del recto por un tumor principal grande podría causar estreñimiento, pero la mucosa de rectal no está involucrada en el diagnóstico inicial.

## **DIAGNOSTICO, EVALUACION CLINICA Y ESTADIAJE.**

### **DIAGNÓSTICO.**

En los Estados Unidos, el examen citológico del cuello del útero ha resultado en un decrecimiento de más de 70 % en la tasa de mortalidad del cáncer cervical desde 1940. (45) solamente las naciones con programas de revisión bien desarrollados han experimentado los decrecimientos sólidos en los índices de mortalidad del cáncer cervical durante este período.

En 2001, el ACS convocó una conferencia de consenso para examinar sus recomendaciones de 1988 con respecto a la revisión del cáncer cervical en el contexto de nuevas tecnologías e información sobre la etiología y la epidemiología de cáncer cervical. En su declaración en 1988, el ACS recomendó la prueba de Papanicolau anual comenzar a la edad de 18 años o con el inicio de la actividad sexual y añadió que, después de las conclusiones normales sobre tres o los más exámenes anuales consecutivos, la evaluación citológica podía ser llevada a cabo con menor frecuencia en sus nuevas pautas, el ACS recomendó que la proyección de cáncer cervical empieza aproximadamente 3 años después del inicio de relaciones sexuales, pero después de los 21 años de edad. La revisión debe ser llevada a cabo anualmente usando prueba citológica del cuello del útero convencional o cada 2 años usando prueba de citología de Papanicolau hasta la edad de

30 años. Empezando a la edad 30 años, mujeres que han tenido tres resultados de prueba en forma consecutivos y técnicamente satisfactorios pueden ser realizados cada 2 a 3 años. Mujeres más viejas de 70 años que cumplen con estos criterios y que han tenido ningún resultado de prueba anormal dentro de 10 años y mujeres que han tenido una histerectomía total para la enfermedad de ginecológica benigna pueden cesar la revisión citológica. Las mujeres con una historia de CIN 2 o CIN 3 como una señal para la histerectomía deben ser sometido a revisión hasta que han tenido tres resultados de prueba normales consecutivos y no resultados de prueba anormales durante 10 años.

El rango de conclusiones de respuesta de falsos negativos sobre la prueba de Pap es del 20 % a 30 % en mujeres con CIN de alto grado y 10 % a 15 % en mujeres con cáncer invasor. (46,47) sin embargo, la sensibilidad de un programa de revisión es incrementada por la prueba anual repetida generalmente. La sensibilidad de pruebas individuales puede ser mejorada asegurando la muestra suficiente a nivel intercambio escamocolumnar y el canal de endocervical. Porque AIS se origina cerca o sobre la zona de transformación. La detección de lesiones endocervicales altas puede ser mejorada cuando las muestras son obtenidas con un citobrush. Porque las hemorragia, necrosis, y la inflamación intensa pueden oscurecer los resultados, la prueba de Pap es una manera mala de diagnosticar lesiones groseras; una biopsia debe ser llevado a cabo sobre estas lesiones siempre.

Pacientes con las conclusiones anormales sobre el examen citológico que no tienen una lesión del cuello del útero grosera deben ser valorados por colposcopia y biopsias dirigidas. Después de la aplicación de una solución de ácido acético al 3 %. El colposcopista especializado puede distinguir entre displasia de nivel baja y alto grado con exactitud, (48) pero la enfermedad microinvasora no pueden ser distinguida en lesiones intraepiteliales por colposcopia constantemente. (49, 50)

En un paciente con un resultado de Papanicolau atípico, si n ninguna anormalidad encontrada en el examen de colposcopia o si la zona escamocolumnar no puede ser visualizado, el raspado endocervical debe ser llevado a cabo. Algunas autoridades propugnan la adición rutinaria del raspado de endocervical al examen de colposcopia para minimizar el riesgo del cáncer oculto dentro del canal endocervical. (49) sin embargo, es probablemente razonable omitir este paso en mujeres antes sin tratar si el cruce escamocolumnar es visible como un anillo completo de epitelio en forma de columna inalterado en el canal más bajo.

La biopsia del cuello del útero es usado para diagnosticar lesiones endocervicales ocultas y es un paso esencial en la diagnóstico y la dirección del carcinoma microinvasor del cuello del útero.

### **EVALUACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON CARCINOMA INVASOR**

Todos pacientes con cáncer cervical invasor deben ser valorados tomando una historia detallada y llevar a cabo un examen físico, con la atención especial en la inspección y palpación de los órganos pélvicos con exámenes rectovaginal bimanual. Los estudios del laboratorio usuales deben incluir un recuento de célula sanguínea completo y función renal y función de hígado hacen pruebas. Todos pacientes deben tener radiografía de tórax para descartar metástasis de pulmón y pielografía intravenoso tomografía computarizada (CT)] determinar la ubicación de los riñones y descartar el obstáculo de los uréteres por tumor. Cistoscopia y proctoscopia o un estudio de enema de bario deben ser realizados en pacientes con tumores voluminosos.

También la utilización de tomografía (TAC) y de la resonancia magnética es controversial, ya que muchas lesiones metastásicas pequeñas, no pueden ser visualizadas por este estudio, y que van a alterar la sensibilidad de los estudios.

### **ESTADIAJE CLINICO:**

La valoración preoperatoria correcta de la extensión de la enfermedad es esencial en los pacientes con cáncer cervical ya que la elección de la modalidad del tratamiento depende principalmente del estadio de la enfermedad.

### **CLASIFICACIÓN DE LA FIGO:**

**ETAPA I:** La etapa I es el carcinoma estrictamente limitado al cérvix; no se debe tener en cuenta la extensión al cuerpo uterino.

**ETAPA IA:** Carcinoma invasor sólo diagnosticados por microscopio. Todas las lesiones de gran magnitud aún con invasión superficial se consideran como cáncer en etapa Ib. La invasión se limita a la invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm\* y no más de 7 mm de ancho. [Nota: \*La profundidad de la invasión no debe ser mayor de 5 mm desde la base del epitelio, ya sea en la superficie o en las glándulas. La invasión del espacio vascular, ya sea venoso o linfático, no debe alterar la clasificación.

**ETAPA IA1:** Invasión medida del estroma es de no más de 3 mm de profundidad y no más de 7 mm de diámetro.

**ETAPA IA2:** Invasión medida del estroma de más de 3 mm pero no más de 5 mm de profundidad y no más de 7 mm de diámetro.

**ETAPA IB:** Lesiones clínicas limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas de mayor extensión que la etapa IA.

**ETAPA IB1:** Lesiones clínicas de no más de 4 cm de tamaño.

**ETAPA IB2:** Lesiones clínicas de más de 4 cm de tamaño.

**ETAPA II:** En la etapa II el carcinoma se extiende más allá del cérvix uterino, pero no se ha extendido a la pared pélvica. El carcinoma afecta la vagina, pero no llega al tercio inferior.

**ETAPA IIA:** No hay complicación obvia del parametrio, hasta dos tercios de la parte superior de la vagina se encuentran afectados.

**ETAPA IIB:** Complicación obvia del parametrio, pero sin llegar a la pared pélvica lateral.

**Etapa III:** La etapa III implica que el carcinoma se ha extendido a la pared pélvica. Acorde al examen rectal, no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Se deben incluir todos los casos con hidronefrosis o con insuficiencia renal, a menos que se sepa que se deben a otras causas.

**ETAPA IIIA:** Sin extensión a la pared pélvica, pero sí al tercio inferior de la vagina.

**ETAPA IIIB:** Extensión a la pared pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal.

**ETAPA IV:** La etapa IV implica que el carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis misma o ha afectado clínicamente la mucosa vesical o rectal.

**ETAPA IVA:** Propagación del tumor a órganos adyacentes a la pelvis.

**ETAPA IVB:** Propagación a órganos distantes.

**\*\*\*\*\*Shepherd JH: Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. Br J Obstet Gynaecol 103 (5): 405-6, 1996.**

El cáncer cervical está planteado de acuerdo con FIGO (federación internación de gineco - obstetricia).

La FIGO plantea el sistema de estadiaje, de acuerdo al examen físico, obtención de imágenes del tracto renal, examen recto vaginal es llevado a cabo bajo anestesia general, Y la valoración podría incluir cistoscopia y/o sigmoidoscopia si existe la probabilidad de compromiso de vejiga o intestino. Es reconocido que hay un riesgo importante de sub estadiaje de la enfermedad con el examen físico, tradicionalmente, un urograma intravenoso era realizado para valorar una posible participación de tracto renal, aunque formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) o Tomografía (CT) es usado ahora de preferencia. Estas modalidades pueden proveer la información sobre nódulos

linfáticos pélvicos y para aórticos tanto como las dimensiones del tumor. Para el estadio temprano del cáncer cérvico uterino, la presencia de involucro de nódulos linfáticos es de pobre pronóstico y es un factor importante en la supervivencia de estos pacientes, aunque no se contempla en la clasificación de la FIGO el involucro de los nódulos linfáticos.

### **FACTORES DE PRONÓSTICOS.**

Desde el principio del último siglo la histerectomía radical (tipos 3 - 4) ha sido considerado el tratamiento vigente y seguro para pacientes con cáncer cérvico uterino en estadios tempranos. (51,52)

Las mujeres afectadas por el carcinoma del cuello del útero según estadio de la FIGO IA2 - IB1 es curado por la cirugía radical en aproximadamente en el 80 - 95 % de casos (51). Sin embargo, debe ser notado ese 70 -80 % de pacientes con estadio IA2 -IB1 de la enfermedad no existe involucro de nódulos linfático ni de los parametrios en la evaluación final de patología. (52,53).

Por otro lado la histerectomía radical es asociada a las complicaciones de perioperative graves (10 % - 15 % de pacientes) (54), y disfunciones rectales y urológicas tempranas o tardías (20 % - 30 % de pacientes) (55).

El cáncer Cervical en estadios temprano ha asumido la importancia creciente para el ginecólogo oncólogo, debido al aumento proporcional del cáncer cervical invasor en estadios tempranos. Aunque la mayoría de los pacientes con estadio temprano son curables

con histerotomía radical y linfadenectomía pélvica o con radioterapia, la mortalidad es del 20%, el rango de esto paciente ha mejorado durante las dos últimas décadas. (3,4).

Sin embargo el pronóstico es distinto a pesar que los pacientes tengan el mismo estadio. Para aclarar esta discrepancia, muchos investigadores han tratado de identificar los factores pronósticos obtenidos por intermedio de la cirugía. Metástasis de los nódulos pélvicos (LMN), tamaño del tumor (TS), la invasión del estroma cervical, la presencia de invasión del espacio linfo vascular (LVSI), el subtipo histológico, y la extensión directa del tumor al cuerpo uterino, vagina, parametrios, márgenes quirúrgicos de resección, son obtenidos para determinar los factores pronósticos. (5,6)

Aunque rangos de supervivencia y control de la enfermedad pélvica en pacientes con cáncer cervical es correlacionado con el estadio de la FIGO, el pronóstico también es influido por varias características de tumor que no son incluido en el sistema de estadiaje. El diámetro de tumor clínico es correlacionado energicamente con el pronóstico de los pacientes tratados con radiación, (7) o cirugía. (8, 9) por esta razón, la FIGO modificó la categoría del estadio I recientemente con el propósito de que estos tumores eran subdivididos de acuerdo con el diámetro de tumor clínico, para pacientes con la enfermedad en estado avanzado, los otros cálculos aproximados del volumen de tumor, involucro de los parametrios en tumores en estadio IIB de la FIGO o la presencia involucro parametrial unilateral versus bilateral o compromiso de la pared pélvica, también ha sido correlacionados con estos resultados. (10, 11) El valor predictivo del sistema de estadiaje puede, en parte, reflejar una asociación entre las categorías del estadio y el volumen de tumor principal.

Las metástasis de nódulo linfático es también un indicador importante pronóstico. Para pacientes tratados con histerectomía radical para la enfermedad en estadio IB, el porcentaje de supervivencia son informados de 85 % a 95 % para pacientes con nódulos negativos y 45 % a 55 % para aquellos generalmente con nódulos linfáticos metastáticos. (12,13) Inoue y colaboradores. Informó que la supervivencia fue correlacionada con el tamaño del nódulo más grande, y algunos escritores han informado sobre la correlación entre el número de nódulos linfáticos pélvicos involucrados y la sobrevida. (13) Los rangos de supervivencia para pacientes con nódulos paraaórticos tratados con radioterapia de campo ampliado varían entre 10 % y 50 % dependiendo de la extensión de la enfermedad pélvica y la participación de nódulo linfático paraaórtico.

Para pacientes tratados con la histerectomía radical, los otros parámetros histológicos que han sido relacionados con un pronóstico malo es la invasión al espacio linfo vascular (LVSI) (tabla 32.1 - 4), (14) invasión estromal (10 mm o mayor, o invasión más de 70 %) (15) y extensión parametrial, (16) Romano y colaboradores informaron sobre una correlación entre la cantidad de LVSI y el índice de metástasis de nódulo linfático. En involucro del cuerpo uterino es relacionada con un rango incrementado de metástasis distantes en pacientes trataron con radiación o cirugía. (17, 18)

**Table 32.1-4: Relationship between Lymph-Vascular Space Invasion, Pelvic Node Involvement, and Recurrence Rate in Patients Treated with Radical Hysterectomy**

| Reference                        | Positive Lymph Nodes (%) |         | Recurrence Rate (%) |         |
|----------------------------------|--------------------------|---------|---------------------|---------|
|                                  | LVSI                     | No LVSI | LVSI                | No LVSI |
| Chung et al. <sup>130</sup>      | 63                       | 13      | 50                  | 6       |
| Fuller et al. <sup>131</sup>     | 40                       | 14      | —                   | —       |
| Nahhas et al. <sup>132</sup>     | 22                       | 8       | 20                  | 12      |
| Boyes et al. <sup>133</sup>      | 32                       | 6       | 36                  | 4       |
| Burke et al. <sup>134</sup>      | —                        | —       | 38                  | 9       |
| Delgado et al. <sup>125</sup>    | —                        | —       | 23                  | 11      |
| Kamura et al. <sup>129</sup>     | —                        | —       | 18                  | 9       |
| Sevin et al. <sup>118</sup>      | —                        | —       | 38                  | 15      |
| Kristensen et al. <sup>117</sup> | —                        | —       | 29                  | 9       |

LVSI, lymph-vascular space invasion.

Algunos investigadores han informado sobre los rangos de supervivencia similares para pacientes con carcinomas escamoso y aquellos con adenocarcinomas.(56) a quienes sin embargo, muchos otros investigadores han llegado a una conclusión opuesta, observando rangos de recaída pélvicos inusualmente alto en pacientes tratados quirúrgicamente para adenocarcinomas y rangos de supervivencia más pobres entre pacientes tratados con cirugía o irradiación para adenocarcinomas del cuello uterino, en un análisis multivariable en 1767 pacientes tratados con radiación para la enfermedad en estadio IB de FIGO, Eifel y colaboradores (57) informaron sobre una correlación independiente muy importante entre las características histológicas y la supervivencia. Usando el análisis de regresión de Cox, el respectivo riesgo de la muerte para 106 pacientes con adenocarcinomas con diámetro de tumor de 4 centímetros o más de diámetro fue de 1.9 veces para pacientes con tumores escamosos (<.01 de P). Rangos de control de la enfermedad pélvicos era similar para los pacientes con carcinomas escamosos y aquellos con adenocarcinomas, pero había

una incidencia significativamente más alta de metástasis a distantes en pacientes con adenocarcinomas.

Algunos estudios han demostrado una relación entre el nivel de hemoglobina y el pronóstico en estos pacientes. (58) en un estudio en 1978 randomizado pequeño dirigido en el Hospital Princes Margaret, el nivel de hemoglobina fue mantenido en menos 10 g / dL., pero en pacientes en el brazo de tratamiento, la hemoglobina fue mantenida, a través del uso de transfusiones, a nivel 12.5 gr / dL. El rango de repetición loco regional era significativamente más alto para pacientes que cursaron con anemia.

## **TRATAMIENTO.**

### **ENFERMEDAD PREINVASORA (ESTADIO 0).**

Los pacientes con lesiones escamosas no invasoras pueden ser tratados con terapia de ablativa superficial (criocirugía o rayo láser) o escisión con asa de la zona de transformación ha sido visualizada por colposcopia, las conclusiones sobre muestras de biopsia dirigidos son compatibles con los resultados de Papanicolau, las conclusiones del raspado endocervical son negativas, y no hay sospecha de invasión oculta en citología o examen de colposcópico. Si los pacientes no cumplen con estos criterios, una conización debe ser llevada a cabo.

El uso de la terapia ablativa ha disminuido en los últimos años porque las displasias de bajo grado son seguidos a menudo sin tratamiento y las lesiones de alto grado son tratadas con escisión (59)

Muchos profesionales consideran escisión con asa diatérmica como el tratamiento de elección para lesiones escamosas no invasoras. Este tratamiento mantiene la fertilidad. Aunque los porcentajes de recurrencia son bajos (10 % a 15 %) y la evolución a la invasión es infrecuente (menos del 2 % en la mayoría de las series) la vigilancia de toda la vida de estos pacientes debe ser mantenido. El riesgo de recurrencia podría ser incrementado en mujeres infectadas por HPV del tipo 16 y 18. (60) el tratamiento con histerectomía vaginal o abdominal es reservado para pacientes que tienen otras afecciones ginecológicas que justifican el procedimiento.

### **CARCINOMA MICROINVASOR (ESTADIO IA).**

El tratamiento usual para pacientes con la enfermedad en estadio IA1 es la histerectomía total (tipo I) o histerectomía vaginal. Porque el riesgo de metástasis a nódulos linfáticos pélvicos de estos tumores es del 1% y la disección de los nódulos linfáticos pélvicos no es generalmente recomendada.

Pacientes seleccionados con tumores (enfermedad en estadio IA1 de la FIGO sin LVSI) y quienes desean mantener la fertilidad pueden ser tratados suficientemente con conización del cuello del útero, si los márgenes son negativos. Sin embargo, pacientes que tienen este tratamiento conservador deben ser seguidos estrictamente con una evaluación citológica periódica, colposcopía, y curetaje endocervical.

Romano y colaboradores, informó sobre las conclusiones quirúrgicas en 87 pacientes que pasaron por conización que mostraron carcinoma escamoso microinvasor, seguido por conización o la repetición con histerectomía. La invasión residual estaba presente en 22 % de las mujeres que tenían displasia en el margen del cono inicial versus 3 % de aquellos con márgenes negativos ( $p < .03$ ). La invasión residual fue encontrada en solamente 4 % de pacientes con márgenes negativos para la invasión y conclusiones negativas en el raspado endocervical. La invasión residual fue encontrada en 13 % y 33 % de mujeres en las que los conos tenían uno o ambos de estas características, respectivamente ( $p < .015$ ), que indican la necesidad para un segundo procedimiento en cualquier paciente para el que una de estas conclusiones está presente. Los investigadores no encontraron ninguna correlación

entre la invasión residual y la profundidad de la invasión o en el número de focos invasores.

La conización diagnóstica o terapéutica para la enfermedad microinvasora es llevada a cabo con bisturí frío o rayo láser de dióxido de carbono sobre una paciente bajo anestesia general o espinal. Porque una valoración exacta de la profundidad máxima de la invasión es crítica, el espécimen entero debe ser seccionado y manejado cuidadosamente para mantener su orientación original para la valoración microscópica. Las complicaciones existen en el 2 % al 12 % de las pacientes, están relacionado con la profundidad del cono, y incluyen hemorragia, sepsis, esterilidad, estenosis, e incompetencia del cuello del útero , (61) el ancho y la profundidad del cono debe ser adaptado para causar el mínimo de lesión, y proveer márgenes quirúrgicos libres.

Para pacientes cuyos tumores invaden 3 a 5 mm del estroma (estadio IA2 de la FIGO), el riesgo de metástasis a los nódulos es de aproximadamente 5 %.(62) Por lo tanto, una linfadenectomía pélvica bilateral debe ser llevada a cabo durante la histerectomía radical modificada (tipo II). (figura. 32.1 - 6).