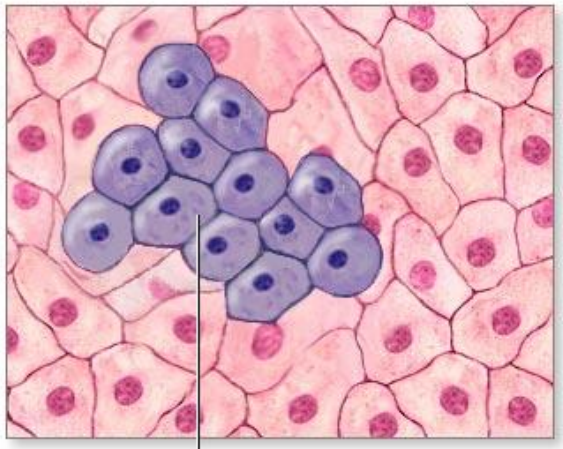
CÁNCER CERVICOUTERINO

Franklin Madrigal Sánchez (EU)
UCIMED
Febrero, 2011

¿QUE ES CÁNCER?

- Crecimiento anormal de un tejido, caracterizado por la proliferación de células anaplásicas (células que han perdido su estructura y orientación normal), y que además tiende a invadir los tejidos cercanos, o invadir por medio de la sangre o el sistema linfático tejidos distantes (metástasis).

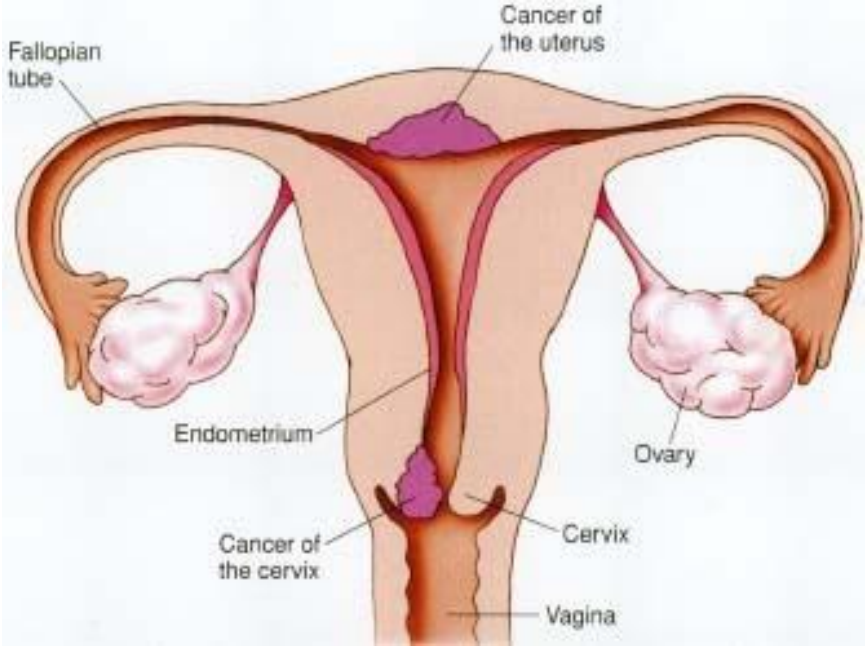


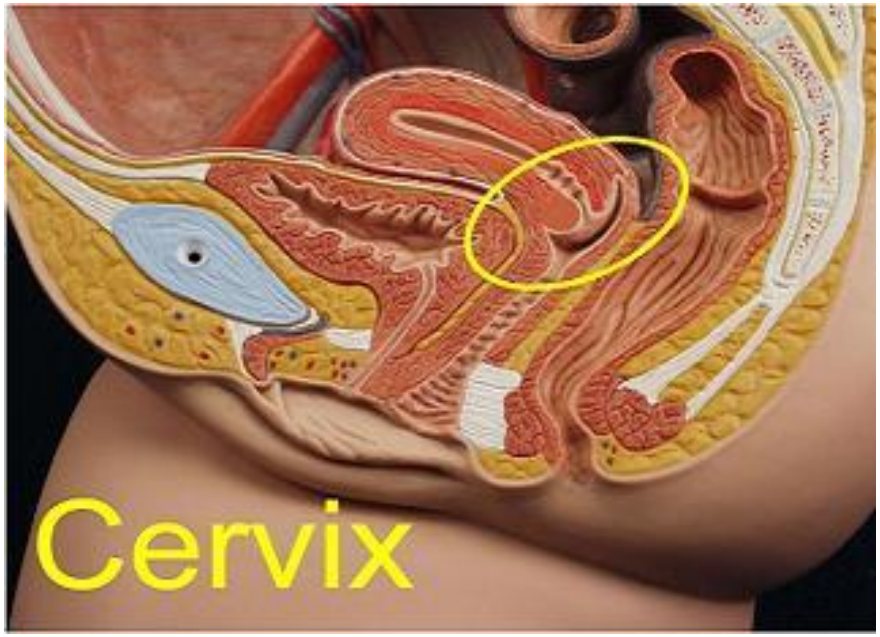
¿Cómo se origina?

- El cáncer es una enfermedad que inicia por una mutación genética ocurrida al azar en una célula madre previamente normal dando como resultado una célula maligna, es decir una célula en la que los mecanismos encargados de controlar el crecimiento normal están alterados, permitiendo su crecimiento progresivo, autónomo e irreversible.

¿QUE ES CÁNCER CERVICOUTERINO?

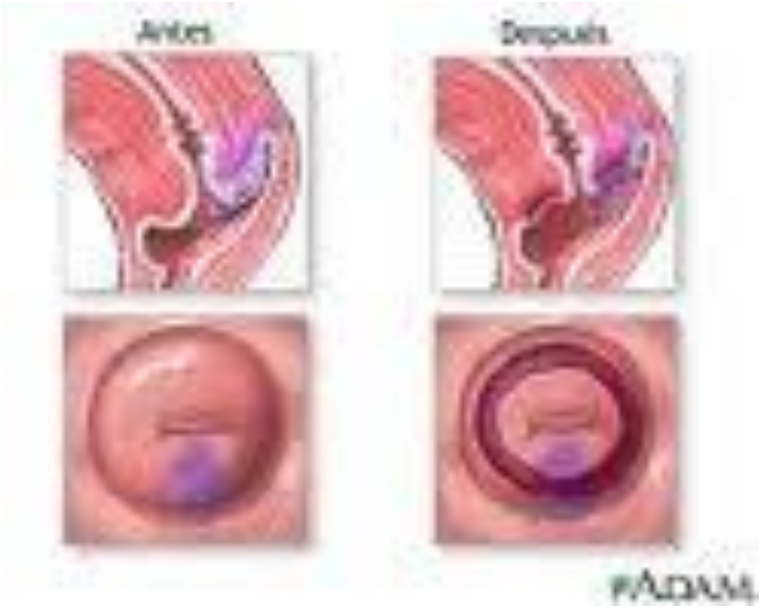
- El cáncer cervicouterino es una neoplasia (crecimiento anormal de un tejido nuevo), a partir de la proliferación de células de carácter maligno, que se ubica en el cuello uterino.

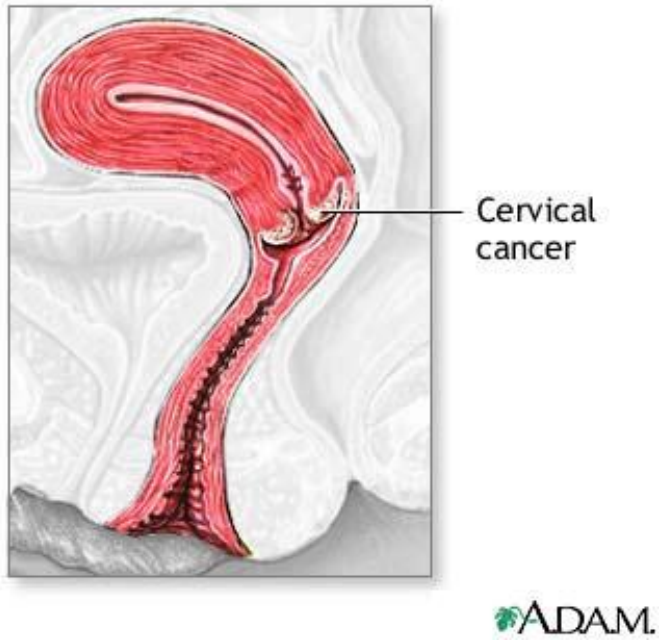




Epidemiología

- Supone el 4,5% de los tumores de la mujer.
- A nivel mundial se registran 500 mil nuevos casos al año.
- Durante los últimos 50 años la tasa de incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino han venido descendiendo en la mayor parte de los países desarrollados, gracias fundamentalmente a la aplicación de programas de prevención.



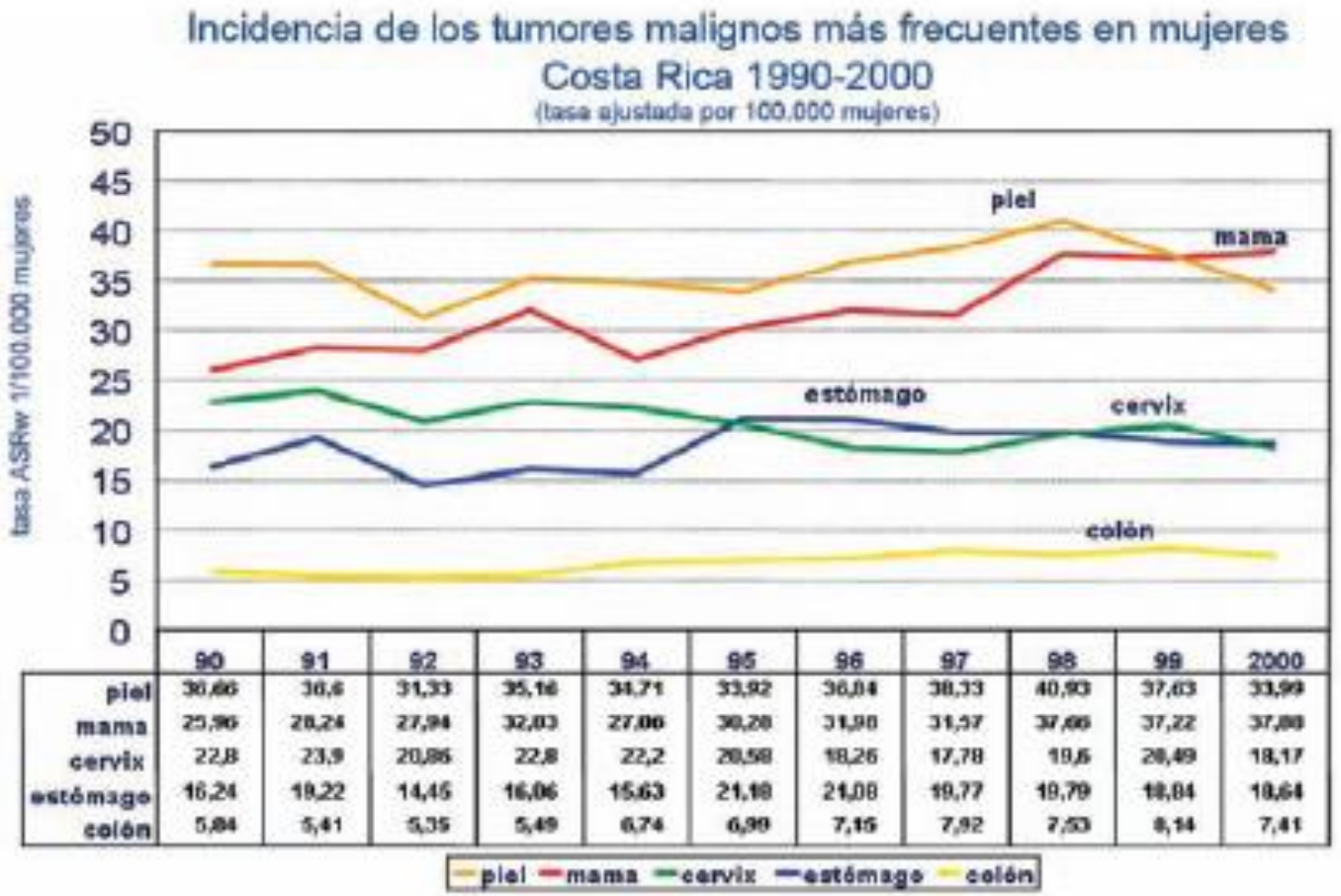


Epidemiología

- Esta patología, ocupa el primer lugar entre los cánceres ginecológicos en países en vías de desarrollo y en zonas con niveles socio culturales bajos.
- La prevalencia máxima se encuentra entre los 40 y 55 años de edad, solo el 10% son pacientes menores de 35 años.

Cáncer de Cérvix en Costa Rica

- **MUJERES**



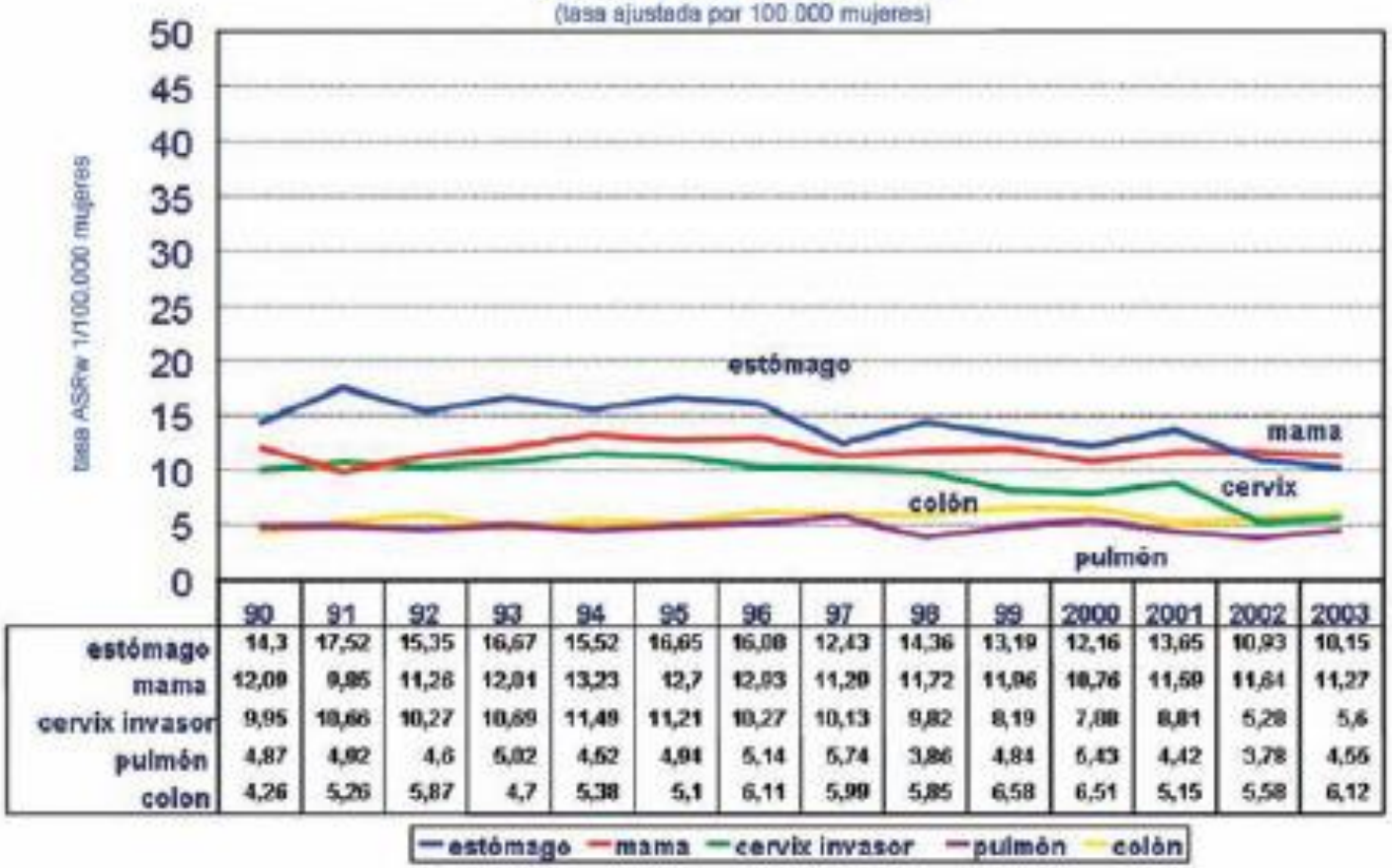
	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000
piel	36,66	36,6	31,33	35,16	34,71	33,92	36,04	38,33	40,93	37,63	33,99
mama	25,96	28,24	27,94	32,03	27,06	30,28	31,96	31,57	37,66	37,22	37,89
cervix	22,8	23,9	20,86	22,8	22,2	20,58	18,26	17,78	19,6	20,49	18,17
estómago	16,24	19,22	14,45	16,06	15,63	21,18	21,08	19,77	19,79	19,04	18,64
colón	5,84	5,41	5,35	5,49	6,74	6,99	7,15	7,92	7,53	8,14	7,41

Fuente: Ministerio de Salud, Unidad de Estadística, Registro Nacional de Tumores.

- **MUJERES**

Mortalidad por los tumores malignos más frecuentes en mujeres Costa Rica 1990-2003

(tasa ajustada por 100.000 mujeres)



	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	2001	2002	2003
estómago	14,3	17,52	15,35	16,67	15,52	16,65	16,08	12,43	14,36	13,19	12,16	13,65	10,93	10,15
mama	12,09	9,85	11,26	12,01	13,23	12,7	12,03	11,29	11,72	11,96	10,76	11,59	11,64	11,27
cervix invasor	9,95	10,66	10,27	10,69	11,49	11,21	10,27	10,13	9,82	8,19	7,88	8,81	5,28	5,6
pulmón	4,87	4,92	4,6	5,02	4,52	4,94	5,14	5,74	3,86	4,84	6,43	4,42	3,78	4,56
colon	4,26	5,26	5,87	4,7	5,38	5,1	6,11	5,99	5,85	6,58	6,51	5,15	5,58	6,12

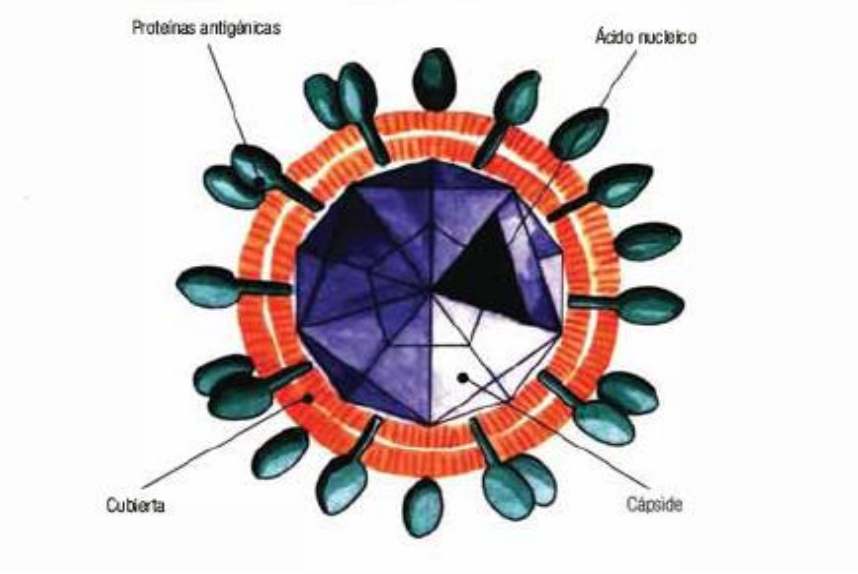
Fuente: INEC - Ministerio de Salud, Unidad de Estadística, Registro Nacional de Tumores.

FACTORES DE RIESGO

- Primera relación sexual a edades tempranas (menor de 16 años).
- Múltiples compañeros sexuales.
- Tabaquismo.
- Inmunosupresión (VIH, Trasplante renal).
- Raza Negra.
- Alta paridad.
- Displasias cervicales.
- Anticonceptivos orales???.
- Infección con el virus del papiloma humano (99% Ca de células escamosas). Es el principal factor de riesgo.
- Infección con el virus del herpes tipo II se considera un promotor de esta enfermedad.

Virus del papiloma humano (VPH)

- EL VPH es un ADN virus, de la familia Papoviridae, que se caracteriza por ser epiteliotrofo, es decir que tiende a invadir las células epiteliales del cuello uterino situadas en la zona de transformación, que es la zona más activa en cuanto a replicación celular.



Virus del papiloma humano (VPH)

- Las cepas oncogénicas más prevalentes entre la población general son la 16 y la 18.
- Otras cepas oncogénicas son (45,31,33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 y 73)
- Las cepas no oncogénicas o de bajo riesgo (como la 6 y la 11) son las causantes de otras patologías no malignas como los condilomas acuminados del periné (lesiones sobreelevadas en las zonas perineales de máxima fricción durante el coito sin capacidad de progresión hacia la malignización).

Virus del papiloma humano (VPH)

- **Cofactores de adquisición**

- Conducta sexual de riesgo: edad joven al primer coito, promiscuidad sexual, no utilización de métodos barrera.

- Tener como pareja a una "varón de riesgo elevado": promiscuo sexual, no circuncidado, malos hábitos higiénicos.

Virus del papiloma humano (VPH)

- **Cofactores de progresión**

- Virales: infección por cepas oncogénicas (HPV 16 y 18), carga viral elevada.
- Genéticos: respuesta inmune de cada individuo, susceptibilidad genética a la infección.
- Medio-ambientales (de mucha importancia porque son los únicos factores de riesgo **modificables**): tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, inmunosupresión (en especial coinfección de HPV y VIH), coexistencia de otras ETS (Chlamydia trachomatis,VHS etc.).

Vacuna contra el papilomavirus

- La **vacuna contra el papilomavirus** es una vacuna tetravalente recombinante no infecciosa, preparada a partir de partículas similares a proteínas de los virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18. Ha demostrado proteger frente a la aparición de lesiones preneoplásicas (NIC 2 y 3) asociadas a los tipos incluidos en la vacuna.

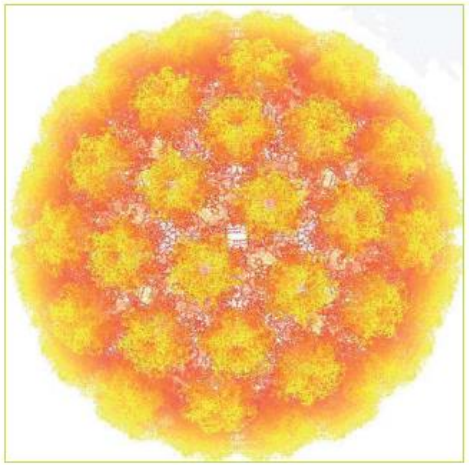
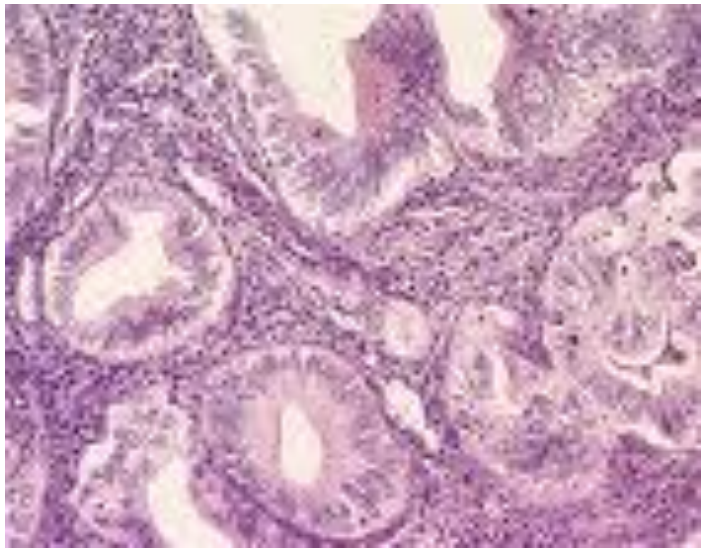


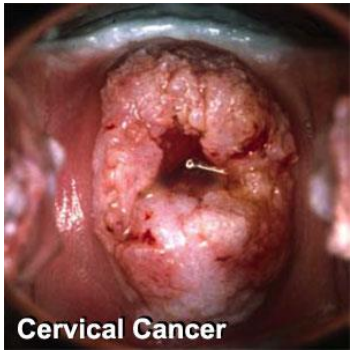
Figura 1. El virus del papiloma humano (HPV) es el agente etiológico del cáncer de cérvix.

Tipos histológicos de cáncer cervicouterino.

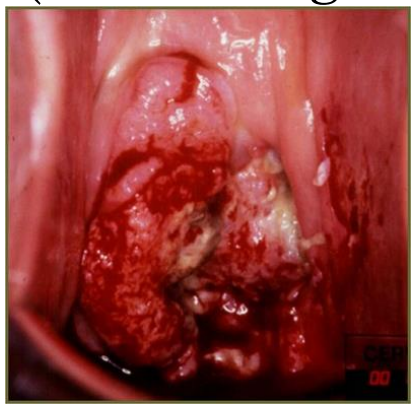
- Casi el 90% de los carcinomas de cuello son del tipo epidermoide: las dos variedades de carcinoma epidermoide mas frecuentes son el carcinoma de células grandes queratinizado y el de células grandes no queratinizado Actualmente, la frecuencia de adenocarcinoma es alrededor del 10-15 %, aunque esta va en aumento, mientras que otros tumores malignos como el sarcoma, melanoma, y linfoma continúan siendo muy raros.



SÍNTOMAS



- En las etapas más tempranas las pacientes pueden estar asintomáticas.
- El síntoma más frecuente que experimentan las pacientes con cáncer de cérvix, es la hemorragia vaginal , principalmente luego de tener relaciones sexuales (poscoito).
- También hemorragias vaginales irregulares (metrorragias) y hemorragia posmenopáusica.



OTROS SÍNTOMAS

- Leucorrea (flujo color blanquecino).
- Flujo de “agua de lavar carne” (blanco-sanguinolento).
- Secreciones vaginales malolientes (enfermedad avanzada).
- Pérdida de peso.
- Dolor pélvico.
- Hematuria (sangre en la orina)
- Estreñimiento.
- Uropatía obstructiva (Obstrucción del flujo urinario, que ocasiona acumulación de orina y lesión de uno o ambos riñones).

Detección temprana

¿Qué es citología cervicovaginal o test de Papanicolau?

- Es un examen donde el médico hace una triple toma de células (el fondo del saco vaginal, el exocervix, y del endocervix), estas muestras se analizan con el fin de buscar lesiones premalignas (displasias).

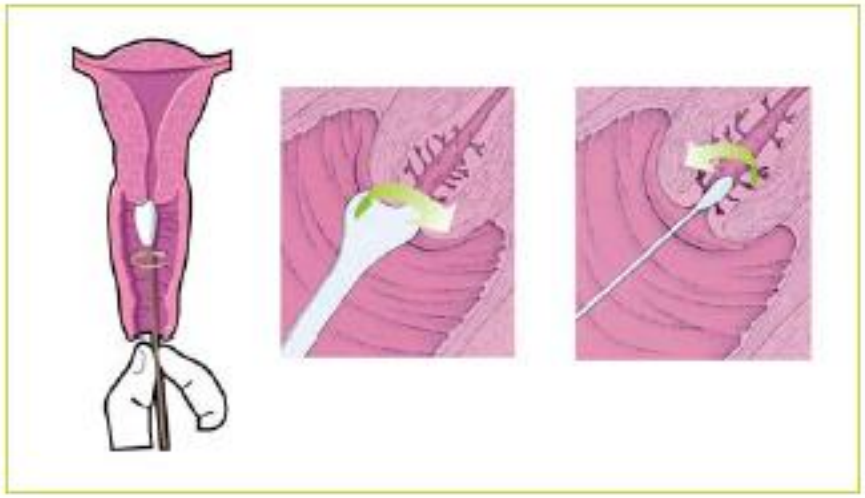
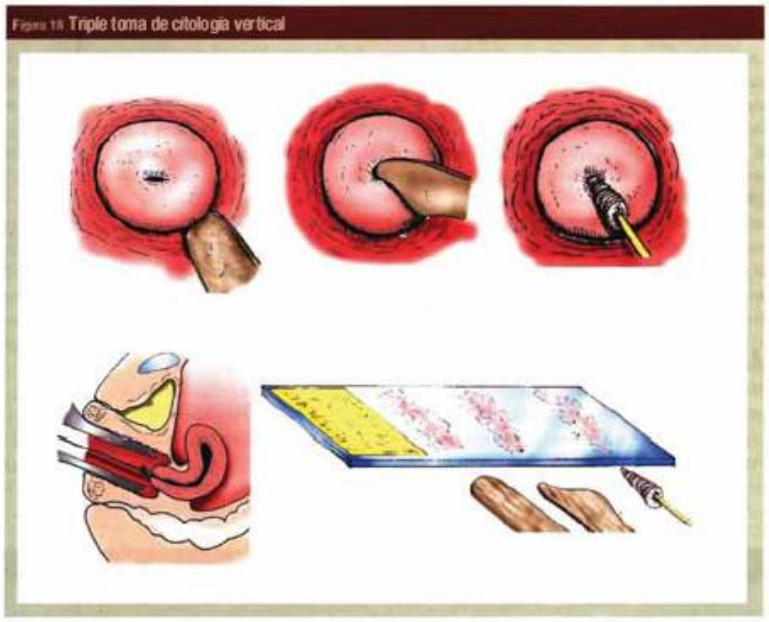


Figura 2. Triple toma del test de Papanicolau.

Detección temprana

¿Que tan útil es el Papanicolau en la detección temprana?

- La sensibilidad es baja (50-60%), fundamentalmente por errores en la toma y errores de laboratorio.
- Los falsos negativos (prueba con resultado negativo, pero que si padecen la enfermedad) pueden llegar al 30%.
- En el adenocarcinoma la sensibilidad disminuye.



Detección temprana

Otras técnicas de detección temprana:

- Citología en medio líquido: Consiste en diluir la prueba en una solución fijadora y procesarla. Esto disminuye el número de citologías no valorables, y permite realizar técnicas adicionales como detección del HPV.

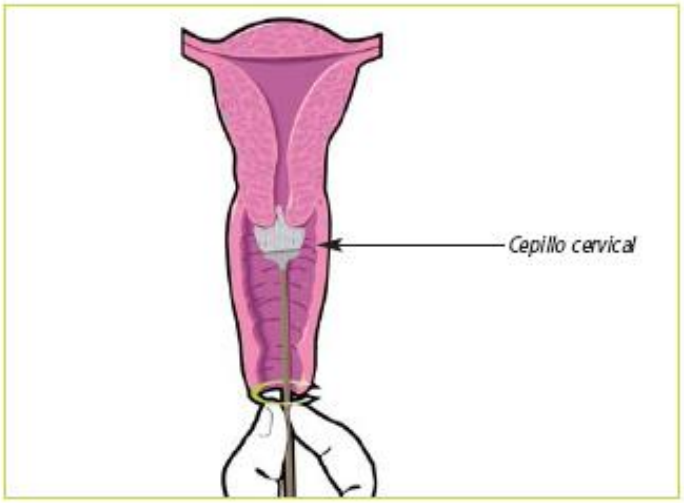
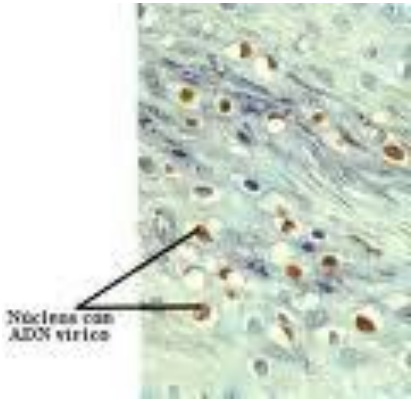


Figura 3. La citología en medio líquido es más rápida (con un solo cepillo y en un solo gesto permite tomar muestra endo y exocervical) y tiene una mejor lectura para el anatomopatólogo. Está sustituyendo a la triple toma de Papanicolau.

Detección temprana

Otras técnicas de detección temprana:

- Determinación del HPV: no detecta lesiones, sino la presencia del virus en la muestra recolectada. Es muy sensible y poco especifica, solo se aplica a pacientes que tienen algún tipo de lesión como ASCUS o displasia, para así determinar el genotipo del HPV (los mayor riesgo son los genotipo 16 y 18).



Detección temprana

- **Lesiones subclínicas (mayoría asintomáticas) : lesiones escamosas intraepiteliales (SIL)**

La nomenclatura actual procede de una modificación de la clasificación de Bethesda y habla de SIL (squamous intraepithelial lesion):

- SIL de bajo grado (L-SIL, de “low”): equivale a la antigua NIC 1. Son cambios celulares leves provocados generalmente por infecciones autolimitadas del HPV.
- SIL de alto grado (H-SIL, de “high”): equivale a las antiguas NIC 2 y NIC3. Son cambios premalignos.

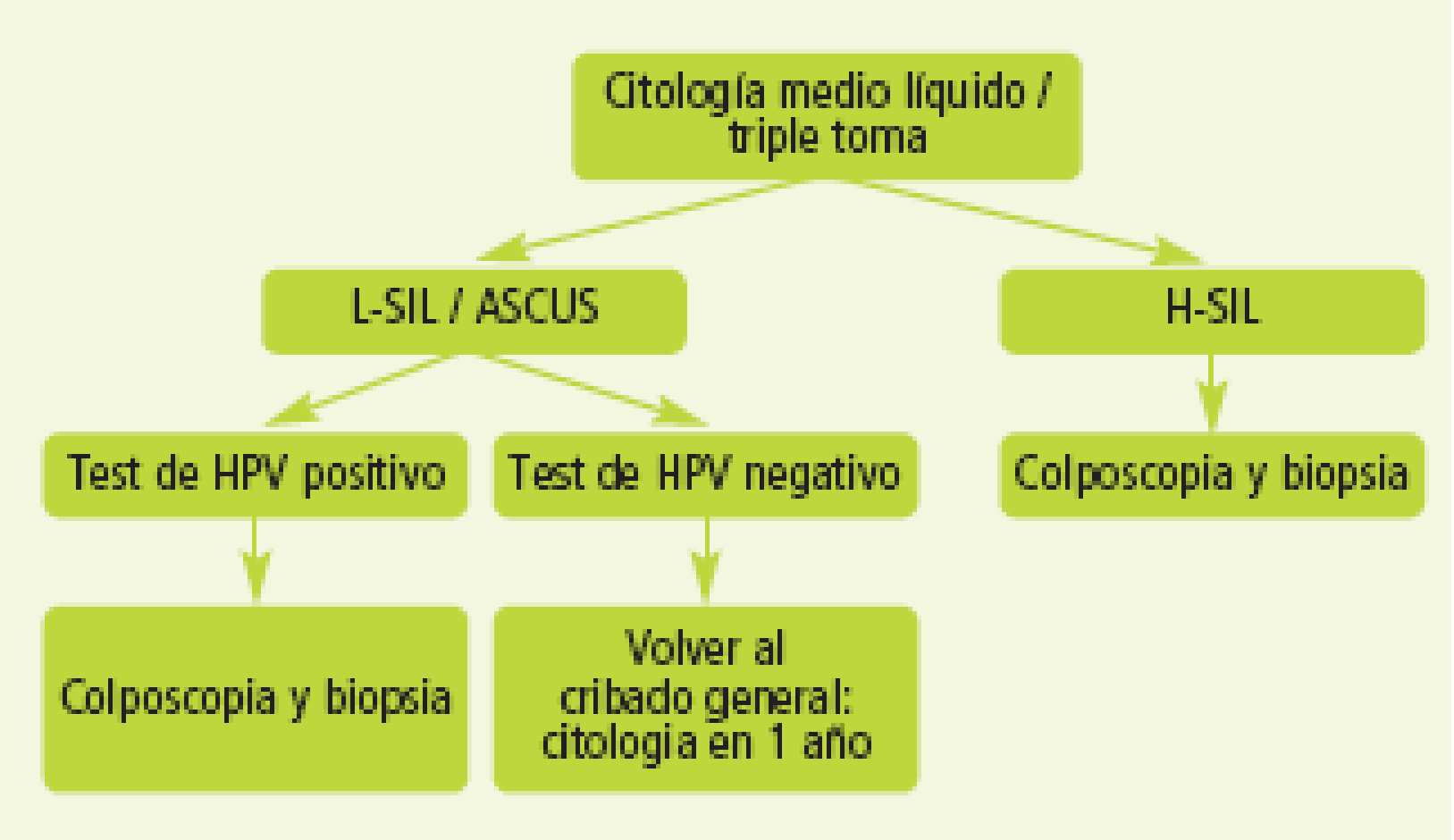
Detección temprana

- **Lesiones subclínicas (mayoría asintomáticas) : lesiones escamosas intraepiteliales (SIL)**

- ASCUS: (adenosquamous cells of uncertain significance): el patólogo ve en el frotis células que no sabe a ciencia cierta si son malignas o no.

- AGC (atypic glhandular cells): son lesiones originadas en las células glandulares en lugar de en las células escamosas.

Detección temprana



Diseminación del cáncer cervicouterino.

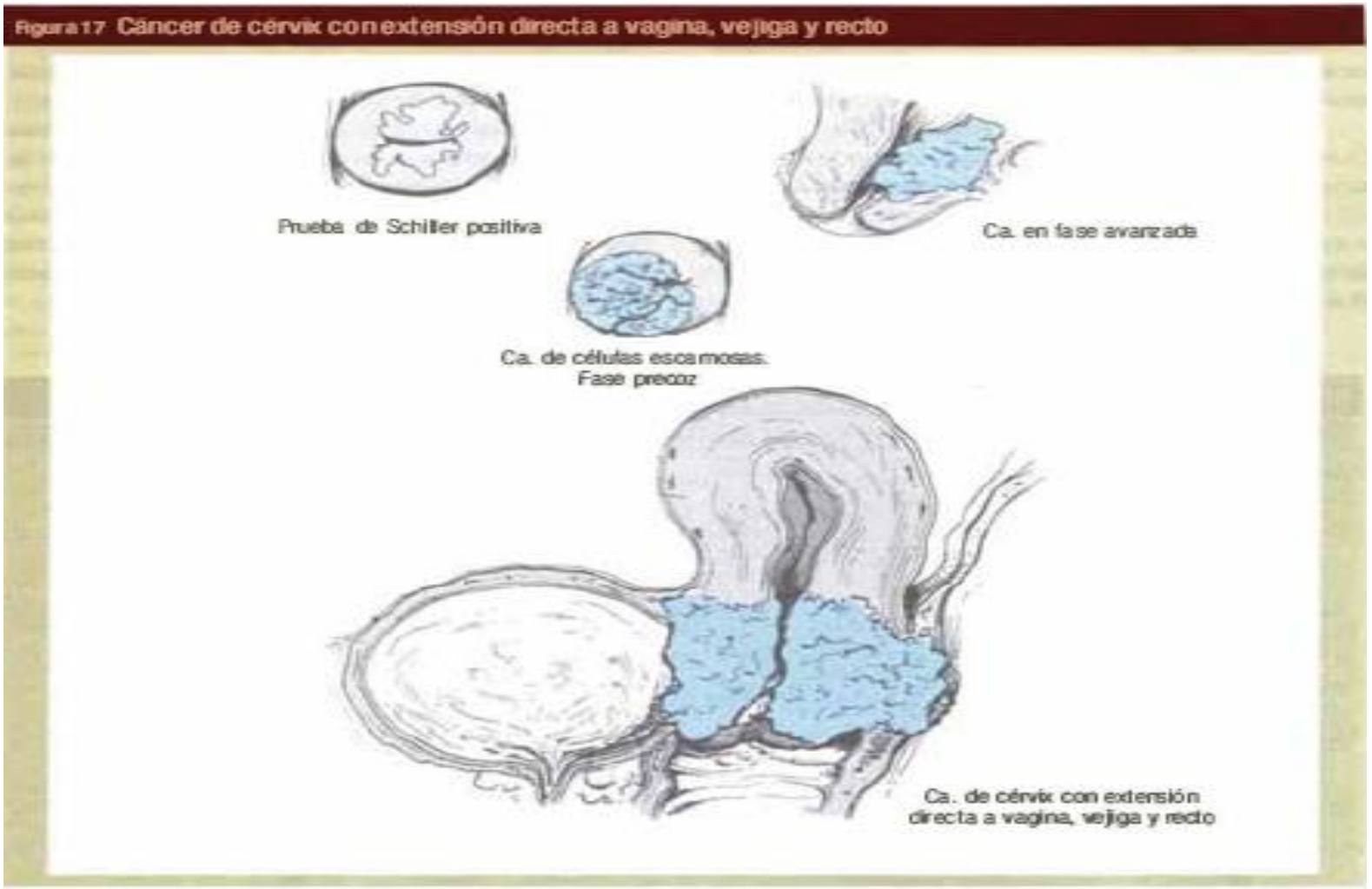
- A) Invasión directa (vía más frecuente), hacia el estroma, cuerpo uterino, vagina y parametrio (tejido que se une al útero, ligamentos uterosacros, cardinales).
- B) Metástasis linfáticas.
- C) Metástasis hematógenas (pueden dar metástasis pulmonares, en 5% de la enfermedad en estadios avanzados).
- D) Implantes intraperitoneales.

Diseminación linfática del cáncer cervicouterino.

Tabla 34-3 Incidencia, por estadios, de metástasis en ganglios pélvicos y paraaórticos

Estadio	*N.º de pacientes*	*Ganglios pélvicos positivos (%)*	*Ganglios paraaórticos positivos (%)*
Ia1 (≤ 3 mm)	179[a]	0,5	0
Ia2 (> 3-5 mm)	84[a]	4,8	< 1
Ib	1.926[b]	15,9	2,2
IIa	110[c]	24,5	11
IIb	324[c]	31,4	19
III	125[c]	44,8	30
IVa	23[c]	55	40

Diseminación por continuidad.



CLASIFICACION Y ESTADIAJE

El estadiaje (es decir el grado de extensión de un tumor maligno) se realiza con el fin de

- **Escoger el mejor tratamiento para cada paciente.**
- **Pronosticar el resultado de los diferentes tratamientos.**
- **Sirve como lenguaje común en los distintos centros hospitalarios y países.**
- **Establecer la evolución del paciente de acuerdo al estadiaje.**
- **Los parámetros básicos utilizados en el estadiaje anatómico son:**

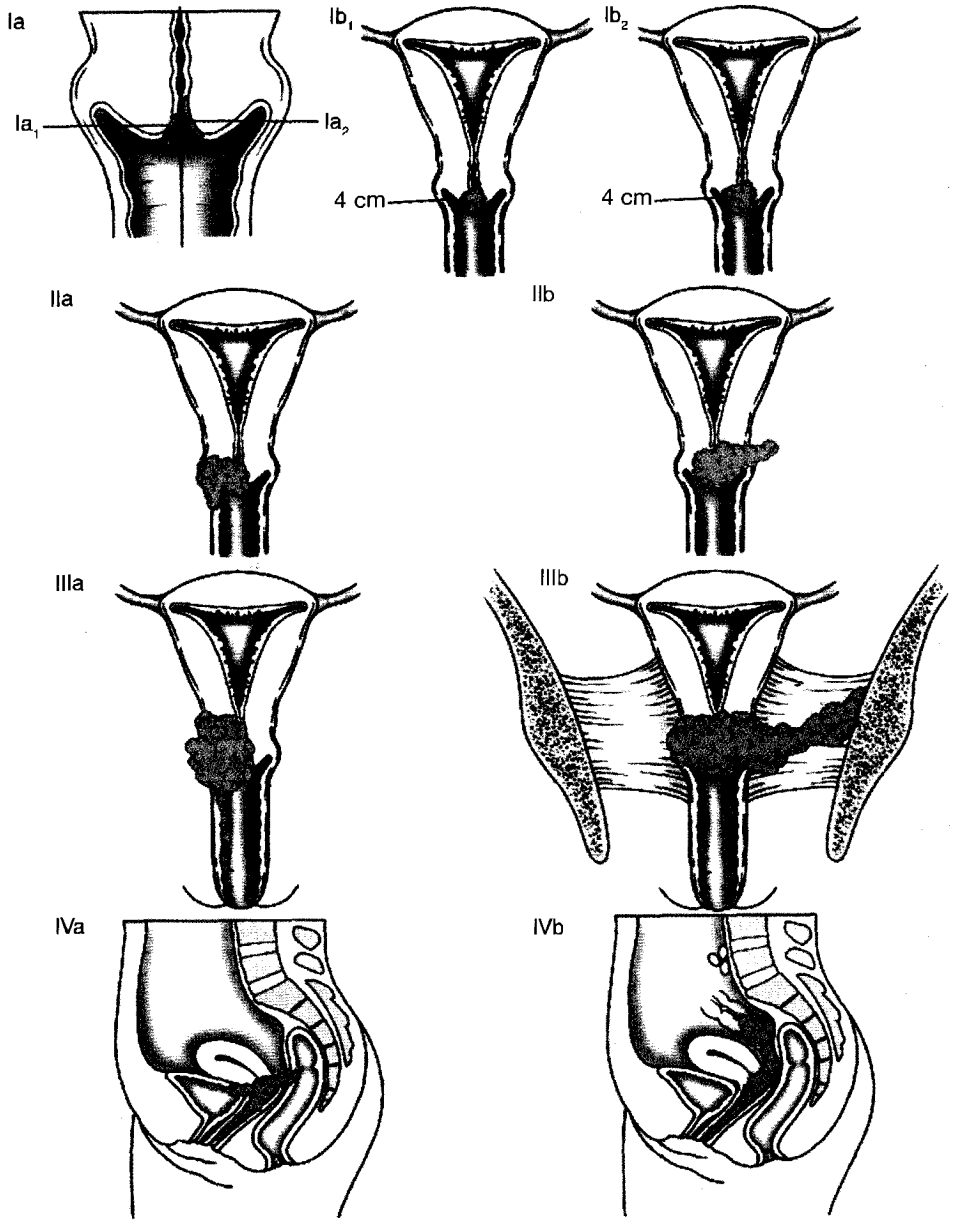
T = Tamaño y extensión local del tumor.

N = Diseminación regional a ganglios linfáticos.

M = Metástasis a distancia

Tabla 34-1 Estadificación de la FIGO del cáncer de cuello del útero

Carcinoma preinvasor			
Estadio 0	Carcinoma *in situ*, carcinoma intraepitelial (no se deben incluir en las estadísticas terapéuticas los casos en estadio 0)		
Carcinoma invasor			
Estadio I[a]	**Carcinoma estrictamente confinado al cuello del útero** (no debe considerarse la extensión al cuerpo uterino)		
	Estadio Ia	Carcinomas preclínicos del cuello del útero, esto es, aquellos diagnosticados sólo mediante microscopía	
		Estadio Ia1	Lesiones ≤ 3 mm de invasión
		Ia2	Lesiones detectadas microscópicamente, que pueden medirse. El límite superior de la medida debe mostrar una profundidad de invasión > 3-5 mm tomada desde la base del epitelio, de superficie o glandular, desde el que se origina; y una segunda dimensión, la diseminación horizontal, no debe exceder los 7 mm. Las lesiones de mayor tamaño deben estadificarse como Ib
	Ib	Lesiones invasivas > 5 mm	
		Estadio Ib1	Lesión ≤ 4 cm
		Ib2	Lesiones > 4 cm
Estadio II[b]	**El carcinoma se extiende más allá del cuello del útero, pero no alcanza la pared**		
	El carcinoma afecta a la vagina, pero no a su tercio inferior		
	Estadio IIa	Ausencia de afectación parametrial obvia	
	IIb	Afectación parametrial obvia	
Estadio III[c]	**El carcinoma se ha extendido a la pared pélvica.** En la exploración rectal no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared de la pelvis. El tumor afecta al tercio inferior de la vagina. Todos los casos con hidronefrosis o riñón no funcionante		
	Estadio IIIa	Ausencia de extensión a la pared pélvica	
	IIIb	Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcionante	
Estadio IV[d]	**El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado clínicamente a la mucosa de la vagina o del recto.** El edema bulloso, como tal, no permite que un caso se asigne al estadio IV		
	Estadio IVa	Diseminación a órganos adyacentes	
	IVb	Diseminación a órganos distantes	



Carcinoma cervical uterino: estadificación cáncer de cuello del útero (tumor primario y metástasis). (De Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix. J Epidemiol Biostat 2001;6:5-44, con permiso.)

Tabla 34-2 Procedimientos de estadificación	
Exploración física[a]	Palpar los ganglios linfáticos
	Explorar la vagina
	Exploración rectovaginal bimanual (recomendada bajo anestesia)
Estudios radiológicos[a]	Pielografía intravenosa
	Enema de bario
	Radiografía de tórax
	Radiografía ósea
Procedimientos[a]	Biopsia
	Conización
	Histeroscopia
	Colposcopia
	Legrado endocervical
	Cistoscopia
	Proctoscopia
Estudios opcionales[b]	Tomografía computarizada
	Linfangiografía
	Ecografía
	Resonancia magnética
	Tomografía de emisión de positrones
	Gammagrafía
	Laparoscopia

[a]Permitidos por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).
[b]Información no permitida por la FIGO para cambiar el estadio clínico.

Tratamiento de acuerdo a la estadificación.

- Estadio IA: Conización en caso de mujer joven con deseo genésico o histerectomía simple con/sin doble anexectomía dependiendo de la edad.
- Estadio IB y IIA: histerectomía radical (Wertheim Meigs) + linfadectomía pélvica + radioterapia.
- Estadio IIB: no se realiza tratamiento quirúrgico. Radioterapia externa y endocavitaria.
- Estadio III y IVA: radioterapia y braquiterapia. Quimioterapia.
- Estadio IVB: Radioterapia +/- quimioterapia si la enfermedad está diseminada.

Histerectomía radical tipo Wertheim-Meigs

- Es una histerectomía radical con extirpación de parametrios (tejido que se une al útero, ligamentos uterosacros, cardinales) y rodete de cúpula vaginal junto a linfadenectomía pélvica (cadenas iliacas primitiva, externa, interna y de la fosa obturatriz) y paraaórtica.
- El cáncer de cuello deja de ser quirúrgico cuando afecta los parametrios.

Tratamiento inicial con Radioterapia

- Radioterapia externa/braquiterapia (radioterapia intravaginal).
- La radioterapia puede utilizarse para tratar todos los estadios del cáncer de cuello del útero, con tasas de curación del 70% en el estadio 1, del 60% en el estadio II, del 45% en el estadio III y del 18% en el estadio IV.
- Radioterapia en tumores grandes para disminuir el tamaño tumoral; parece que aumenta la supervivencia.

Tratamiento inicial con Radioterapia

Tabla 34-5 Comparación de la cirugía frente a la radioterapia para el cáncer de cuello del útero en estadio Ib/IIa

	Cirugía	*Radioterapia*
Supervivencia	85 %	85 %
Complicaciones serias	Fístulas urológicas 1-2 %	Constricciones y fístulas intestinales y urinarias 1,4-5,3 %
Vagina	Inicialmente acortada pero puede aumentar con las relaciones sexuales regulares	Fibrosis y posible estenosis, sobre todo en pacientes posmenopáusicas
Ovarios	Pueden conservarse	Se destruyen
Efectos crónicos	Atonía vesical en el 3%	Fibrosis actínica del intestino y de la vejiga en el 6-8 %
Aplicabilidad	Las mejores candidatas son menores de 65 años, < 95 kg y en buen estado de salud	Todas las pacientes son candidatas potenciales
Mortalidad quirúrgica	1 %	1 % (por embolias pulmonares durante el tratamiento intracavitario)

Radioterapia adyuvante

- Para intentar mejorar las tasas de supervivencia, se ha recomendado la radioterapia posquirúrgica en pacientes con factores de riesgo intermedios o altos de metástasis en ganglios linfáticos pélvicos, infiltración de tejido paracervical, infiltración cervical profunda o márgenes quirúrgicos positivos.

Quimioterapia

- La quimioterapia se reserva para determinados casos de estadios III y IV, para disminuir las metástasis a distancia.
- Los fármacos más usados son: Cisplatino, 5-fluoracilo, bleomicina, e ifosfamida.
- La quimioterapia neoadyudante (previa a la cirugía) parece mejorar las tasas de sobreviva.

Detección del ganglio Centinela

- La detección de este ganglio es parte integrante de la estrategia para el tratamiento del cáncer de mama y el melanoma, y actualmente esta tomando importancia en el estudio de otras patologías malignas como el cáncer de cérvix.
- Es un ganglio concreto o varios que son los primeros en recibir el drenaje de una patología maligna y el sitio de metástasis ganglionar.
- Estos se detectan mediante la inyección de tecnecio-99.
- En teoría un ganglio centinela negativo debería eximir al paciente de la linfadenectomía de un compartimento determinado.
- Los ganglios centinelas pueden detectarse en el 80-100% de los casos de cáncer cevicouterino.

Pronóstico

- El estadiaje clínico es el factor pronóstico más importante. Los factores de mal pronóstico son: la profundidad de la invasión tumoral, el tamaño del tumor (a mayor tamaño, peor pronóstico) y la presencia de adenopatías.

Bibliografía

- Berek, J. "Ginecología de Novak"14ª edición. Editorial Lippincott Williams & Wilkins 2008. pág. 1459-1500.
- Bereck, J. Adams, H. Hadáis, E. Hengst, T. "Ginecología de Novak" 13ª edición, editorial Mcgraw-hill interamericana editors. 2003. pág. 959- 987.
- Lorenzo, E. Nieto, O. Asenjo, M. Molina, M. "Manual AMIR de ginecología y Obstetricia". 3ª edición. Academia de estudios MIR, SL.2006. pág. 60-62.
- Instituto nacional del cáncer. Online: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es> consultado el 4 de febrero del 2011.
- Arauzo, G. "Epidemiología del carcinoma de cuello uterino" Online: <http://www.geosalud.com/Cancerpacientes/epicancercervical.htm >. Consultado el 4 de febrero del 2011.