

Introducción al cáncer invasor del cuello uterino

- Se denomina cáncer invasor preclínico al cáncer del cuello uterino en fase temprana, con mínima invasión del estroma, a menudo sin ningún síntoma ni manifestación clínica.
- Conforme avanza la invasión del estroma, la enfermedad se vuelve clínicamente evidente y revela varios patrones de crecimiento visibles en el examen con el espéculo.
- Histológicamente, entre 90 y 95% de los cánceres invasores del cuello uterino son tumores de células escamosas; en la mayor parte de los países en desarrollo, el adenocarcinoma constituye menos del 5% de los cánceres del cuello uterino.
- El sistema de clasificación más usado para el cáncer invasor del cuello uterino se basa en el tamaño del tumor y la diseminación de la enfermedad a la vagina, el parametrio, la vejiga urinaria, el recto y los órganos distantes.
- El estadio clínico de la enfermedad en el momento del diagnóstico es el factor aislado más importante de predicción de la supervivencia en el cáncer invasor del cuello uterino.

El presente capítulo trata sobre las características clínicas y el diagnóstico del carcinoma cervicouterino invasor. Los resultados físicos anormales en el tacto vaginal y el examen con espéculo pueden sugerir el diagnóstico de carcinoma cervicouterino invasor, el cual debe confirmarse mediante el examen histológico de muestras de tejido. En algunos de estos cánceres no se presentan síntomas ni se observan manifestaciones anormales evidentes en la exploración física; es el llamado carcinoma cervicouterino invasor preclínico. La colposcopia desempeña un papel importante en el diagnóstico del carcinoma invasor preclínico en sus etapas iniciales.

Características clínicas

Las mujeres con cáncer invasor del cuello uterino a menudo tienen como manifestación inicial alguno o varios de los siguientes síntomas: hemorragias intermenstruales, hemorragias poscoitales, menstruaciones más abundantes, flujo seropurulento abundante, flujo fétido, cistitis recurrente, frecuencia y urgencia miccional, dolor de espalda y en la parte inferior del abdomen. En los estadios avanzados, los pacientes pueden presentar cansancio por anemia

intensa, uropatía obstructiva, edema de las extremidades inferiores, hematuria, obstrucción intestinal y caquexia. En la mayoría de las mujeres, la exploración vaginal con espéculo revela una masa proliferativa ulcerada.

En las fases más tempranas de la invasión estrómic, el carcinoma cervicouterino puede no causar síntomas ni manifestaciones clínicas y, por consiguiente, se le conoce como carcinoma invasor preclínico. La forma más temprana del carcinoma invasor se reconoce histológicamente como carcinoma microinvasor. Son cánceres que no han invadido más allá de 5 mm de profundidad y 7 mm de ancho hacia el estroma cervical subyacente. Los carcinomas invasores en estadios tempranos aparecen como un diminuto botón de células invasoras que han penetrado a través de la membrana basal hasta llegar al estroma subyacente (figuras 3.1 y 3.2). También pueden observarse indicios de reacción estrómic a la invasión, en forma de una colección linfocítica o aflojamiento localizado del estroma alrededor de la invasión.

Conforme avanza la invasión del estroma, la enfermedad se vuelve clínicamente evidente y revela varios patrones de proliferación, que a menudo son

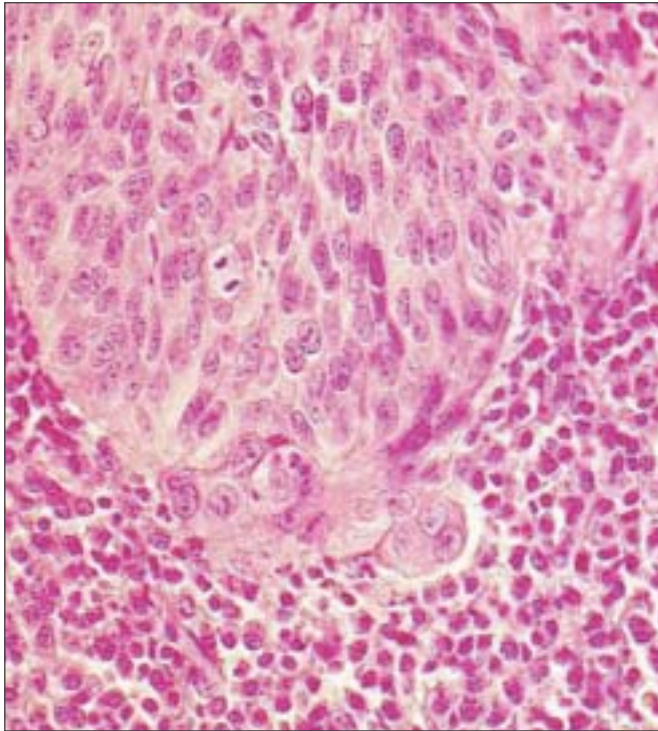


FIGURA 3.1: Histología: invasión endometrial incipiente (x 40).

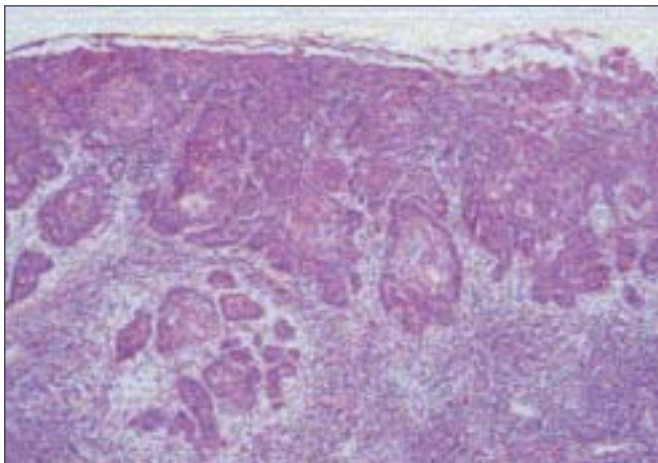


FIGURA 3.2: Histología: invasión endometrial incipiente (x 10).



FIGURA 3.3: Carcinoma cervicouterino invasor incipiente



FIGURA 3.4: Carcinoma cervicouterino invasor

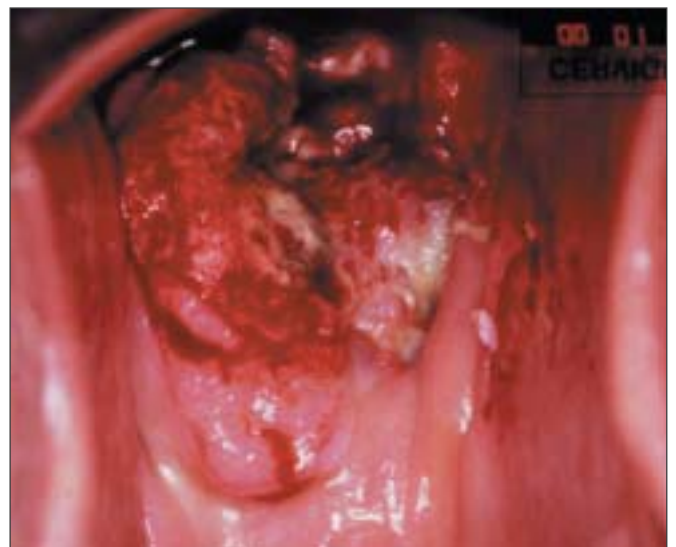


FIGURA 3.5: Carcinoma cervicouterino invasor

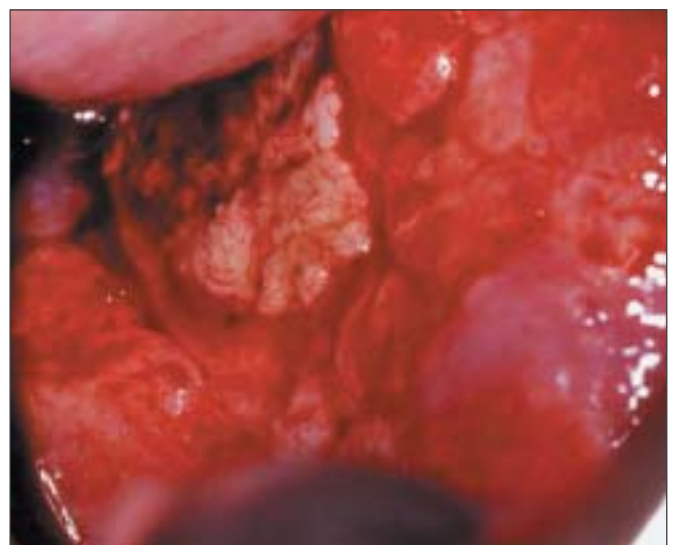


FIGURA 3.6: Carcinoma cervicouterino invasor avanzado, con crecimiento proliferativo ulcerante

visibles en el examen con el espéculo. Las lesiones muy tempranas pueden presentarse como una zona de superficie rugosa, rojiza y granulosa que sangra al tacto (figura 3.3). Los cánceres más avanzados pueden ser exofíticos, endofíticos o una combinación de ambos (figuras 3.4 a 3.6). Los carcinomas exofíticos por lo general invaden superficialmente, y la mayor parte de su masa se proyecta hacia la luz vaginal como un hongo o una protuberancia proliferativa similar a una coliflor, con excrecencias polipoideas o papilares. Los cánceres endofíticos pueden infiltrar ampliamente el estroma, distorsionando el cuello uterino, con poco crecimiento visible en la superficie. Estas lesiones pueden extenderse hacia el endocérnix al tiempo que dejan intacto el epitelio escamoso del cuello uterino hasta que la lesión rebasa los 5 ó 6 cm de diámetro. Dan lugar a un cuello sumamente aumentado de tamaño, irregular y en forma de barril, con una superficie rugosa, papilar o granulosa. Tales cánceres pueden mantenerse asintomáticos durante mucho tiempo. Los tumores que son a la vez exofíticos y endofíticos generalmente están ulcerados, con infiltración profunda del estroma subyacente. En todos los tipos, la hemorragia al tacto y la necrosis son las características clínicas predominantes. También es común el flujo maloliente, debido a la infección agregada del tejido necrótico por anaerobios.

Al proseguir la invasión, puede afectar directamente a la vagina, el parametrio, la pared lateral de la pelvis, la vejiga urinaria y el recto. La compresión de los uréteres por afección local avanzada provoca obstrucción ureteral, hidronefrosis (aumento del volumen de los riñones) y, a la larga, insuficiencia renal. Además de la invasión local se produce metástasis de los ganglios linfáticos regionales. El cáncer metastásico de los ganglios paraaórticos puede

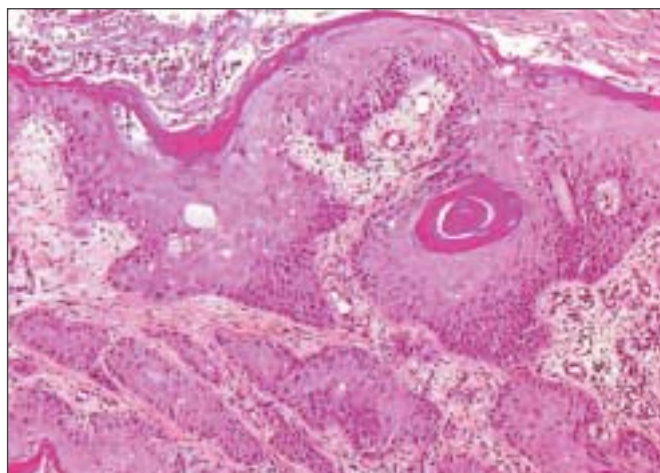


FIGURA 3.7: Histología: carcinoma queratinizante invasor de células escamosas bien diferenciadas (x 10).

atravesar la cápsula de los ganglios e invadir directamente las vértebras y las raíces nerviosas. La invasión directa de ramas de la raíz del nervio ciático provoca dolor de espalda; la compresión sobre las venas de la pared pélvica y los vasos linfáticos causa edema de los miembros inferiores. Puede ocurrir diseminación hematogena en las vértebras lumbares y en el músculo psoas sin invasión ganglionar. En las etapas avanzadas de la enfermedad se presentan metástasis a distancia, que suelen afectar a los nódulos paraaórticos, los pulmones, el hígado, los huesos y otro tipo de estructuras.

Citopatología

En los países en desarrollo, entre el 90 y 95% de los cánceres invasores que se originan en el cuello uterino corresponden histológicamente a carcinomas de células escamosas (figuras 3.7 y 3.8) y entre el 2 y 8% son adenocarcinomas (figura 3.9).

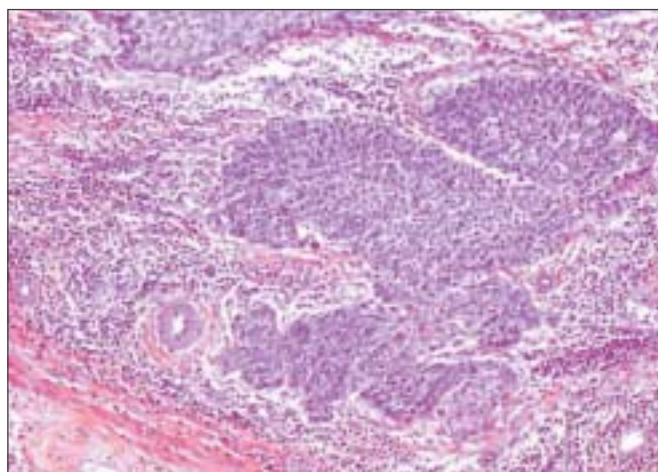


FIGURA 3.8: Histología: carcinoma invasor de células escamosas no queratinizante (x 10).

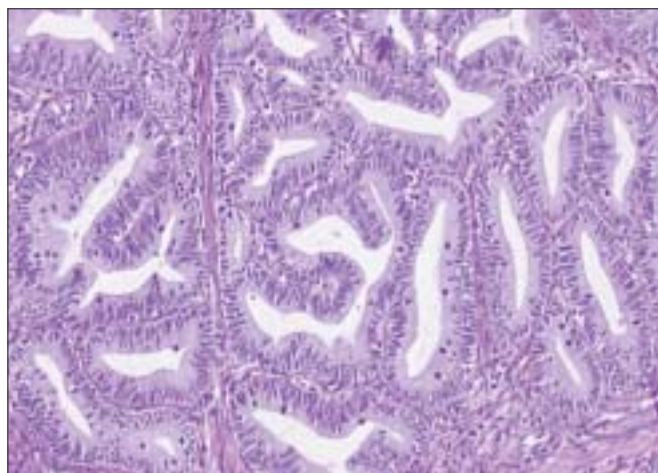


FIGURA 3.9: Histología: adenocarcinoma invasor bien diferenciado (x 20).

Microscópicamente, la mayoría de los carcinomas escamocelulares aparecen como redes infiltrantes de bandas de células neoplásicas separadas por estroma, con una gran variación en los patrones de crecimiento, tipos de células y grado de diferenciación. El estroma cervical que separa las bandas de células malignas muestra infiltración por linfocitos y células plasmáticas. Las células malignas pueden subdividirse en dos tipos, queratinizantes y no queratinizantes. Los tumores pueden ser carcinomas bien diferenciados, moderadamente diferenciados o mal diferenciados. Entre el 50 y 60% son carcinomas moderadamente diferenciados y los restantes se distribuyen por igual entre las categorías bien y mal diferenciadas.

El carcinoma escamocelular queratinizante está compuesto por unas espirales características de células epidermoides que contienen nidos centrales de queratina (perlas de queratina) (figura 3.7). Los núcleos son grandes e hipercrómicos, con cromatina gruesa. Hay puentes intercelulares visibles, junto con gránulos queratohialinos y queratinización citoplasmática. Las figuras mitóticas visibles son escasas.

El carcinoma escamocelular no queratinizante (figura 3.8) aparece como nidos irregulares y dentados de células poligonales hinchadas que invaden el estroma cervical. Puede haber disqueratosis y puentes intercelulares. El polimorfismo celular y nuclear es más obvio y las figuras mitóticas son muy numerosas. No suele haber perlas de queratina.

Otros tipos poco comunes de carcinoma escamocelular son el carcinoma escamocelular condilomatoso (también llamado carcinoma verrucoso), el carcinoma escamocelular papilar, el carcinoma linfoepitelioide y el carcinoma de células escamotransicionales.

En muchos países en desarrollo, el adenocarcinoma constituye menos del 5% de todos los carcinomas cervicouterinos. En general, se origina en el conducto cervical a partir del epitelio glandular. La forma más común de adenocarcinoma es el tipo de células endocervicales, en el cual las glándulas anormales presentan diversas formas y tamaños, con yemas y ramificaciones (figura 3.9). La mayoría de estos tumores son moderados o bien diferenciados. Los elementos glandulares se organizan en un patrón complejo. Pueden asomar papilas de la superficie, hacia la luz de la glándula. Algunas de las células pueden contener mucina en cantidad moderada o abundante.

Otros tipos de adenocarcinoma son el de tipo intestinal, el adenocarcinoma de células en anillo de sello, el adenoma maligno, el adenocarcinoma papilar

velloglandular, el adenocarcinoma endometrioide y el adenocarcinoma seroso papilar. El carcinoma adenoescamoso incluye a los tumores con patrones de crecimiento glandulares y escamosos.

La presencia de células tumorales dentro de la luz de un capilar demuestra una capacidad de proliferación agresiva, tanto en el adenocarcinoma cervicouterino como en el carcinoma de células escamosas, y se le ha correlacionado con un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Ocasionalmente se produce invasión de los vasos sanguíneos, signo de pronóstico particularmente desfavorable, que se relaciona con metástasis hematógenas a distancia. Aunque están bien descritas las características citológicas del carcinoma escamocelular invasor del cuello uterino, la citología no es un método confiable para diagnosticar las lesiones invasoras. Identificar estas lesiones en los frotis de citología requiere de una vasta experiencia, ya que el frotis cervical a menudo contiene apenas unas cuantas células malignas entre gran cantidad de restos celulares diversos y glóbulos rojos. Los citólogos a menudo tampoco reconocen el adenocarcinoma del cuello uterino; un citólogo experimentado puede reconocerlo cuando las características celulares muestran una variación extrema respecto de lo normal. El reconocimiento individual de los tipos de células es todavía más complejo. En consecuencia, el diagnóstico definitivo de confirmación de un cáncer invasor siempre se basa en el estudio histopatológico. Para el diagnóstico se prefiere una muestra de tejido tomada de la periferia de la lesión, ya que es más probable que contenga tejido tumoral morfológicamente intacto, mientras que una biopsia tomada del centro de una lesión puede contener material necrótico que puede afectar la precisión del diagnóstico histológico.

Clasificación

La planificación terapéutica y la evaluación del pronóstico requieren de una evaluación detallada del estado general de salud de la paciente y de la determinación del estadio clínico del cáncer invasor. En el cuadro 3.1 se presenta el sistema de clasificación más difundido para el carcinoma cervicouterino, elaborado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Se trata básicamente de un sistema de clasificación clínica basado en el tamaño del tumor y la extensión del cáncer en la pelvis. El grado de crecimiento del cáncer se evalúa tanto clínicamente como mediante diversos estudios para determinar el estadio de la enfermedad, del I al IV (cuadro 3.1 y figura

Cuadro 3.1: Clasificación de la FIGO (véase la figura 3.10)**Estadio I**

El estadio I se refiere al carcinoma limitado estrictamente al cuello uterino; ya no lo es si hay afectación del cuerpo uterino. El diagnóstico de los estadios IA1 y IA2 debe basarse en el examen microscópico del tejido extirpado, de preferencia un cono, que debe incluir la lesión completa.

Estadio IA:	Cáncer invasor identificado sólo microscópicamente. Hay una invasión medida del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y un diámetro no mayor de 7 mm.
Estadio IA1:	Invasión medida del estroma no mayor de 3 mm de profundidad y 7 mm de diámetro.
Estadio IA2:	Invasión medida del estroma mayor de 3 mm, pero menor de 5 mm de profundidad y no mayor de 7 mm de diámetro.
Estadio IB:	Lesiones clínicas limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas mayores que en el estadio IA. Todas las lesiones evidentes a simple vista, aun con invasión superficial, se consideran cánceres en estadio IB.
Estadio IB1:	Lesiones clínicas no mayores de 4 cm.
Estadio IB2:	Lesiones clínicas mayores de 4 cm.

Estadio II

El estadio II se refiere al carcinoma que se extiende más allá del cuello uterino, pero que no invade la pared pélvica. El carcinoma afecta a la vagina, pero no llega hasta el tercio inferior de esta.

Estadio IIA:	No hay invasión obvia del parametrio, pero sí invasión en los dos tercios superiores vagina.
Estadio IIB:	Invasión obvia del parametrio, pero no de la pared pélvica lateral.

Estadio III

El estadio III se refiere al carcinoma que ha invadido la pared pélvica lateral. En el tacto rectal, no hay ningún espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica lateral. El tumor llega al tercio inferior de la vagina. Todos los casos con hidronefrosis o un riñón abolido se consideran cánceres en estadio III.

Estadio IIIA:	No hay extensión a la pared pélvica lateral, pero sí hay invasión del tercio inferior de la vagina.
Estadio IIIB:	Extensión a la pared pélvica lateral, hidronefrosis o un riñón abolido.

Estadio IV

El estadio IV se refiere al carcinoma que se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha invadido clínicamente la mucosa de la vejiga urinaria, del recto o de ambos.

Estadio IVA:	Diseminación del tumor a los órganos pélvicos adyacentes.
Estadio IVB:	Diseminación a órganos distantes.

Es imposible evaluar clínicamente si un cáncer cervicouterino ha invadido el cuerpo del útero. Por consiguiente, se omite toda la determinación de la extensión a este último.

3.10). El estadio I representa un tumor limitado al cuello uterino, en tanto que el estadio IV corresponde a la fase de crecimiento en la cual el cáncer se ha diseminado por metástasis en los órganos distantes.

El estadio según la clasificación de la FIGO se evalúa por métodos como inspección y palpación mediante tactos vaginal y rectal, colposcopia, cistoscopia, legrado endocervical, histeroscopia, urografía

intravenosa y radiografías torácica y ósea. La linfangiografía, la ultrasonografía, la tomografía computada (TC), las imágenes obtenidas por resonancia magnética (RM) y la laparoscopia pueden proporcionar información adicional, pero dicha información no debe usarse para evaluar el estadio clínico según la FIGO, pese a que tales investigaciones pueden ofrecer información útil para planificar el tratamiento. Sin

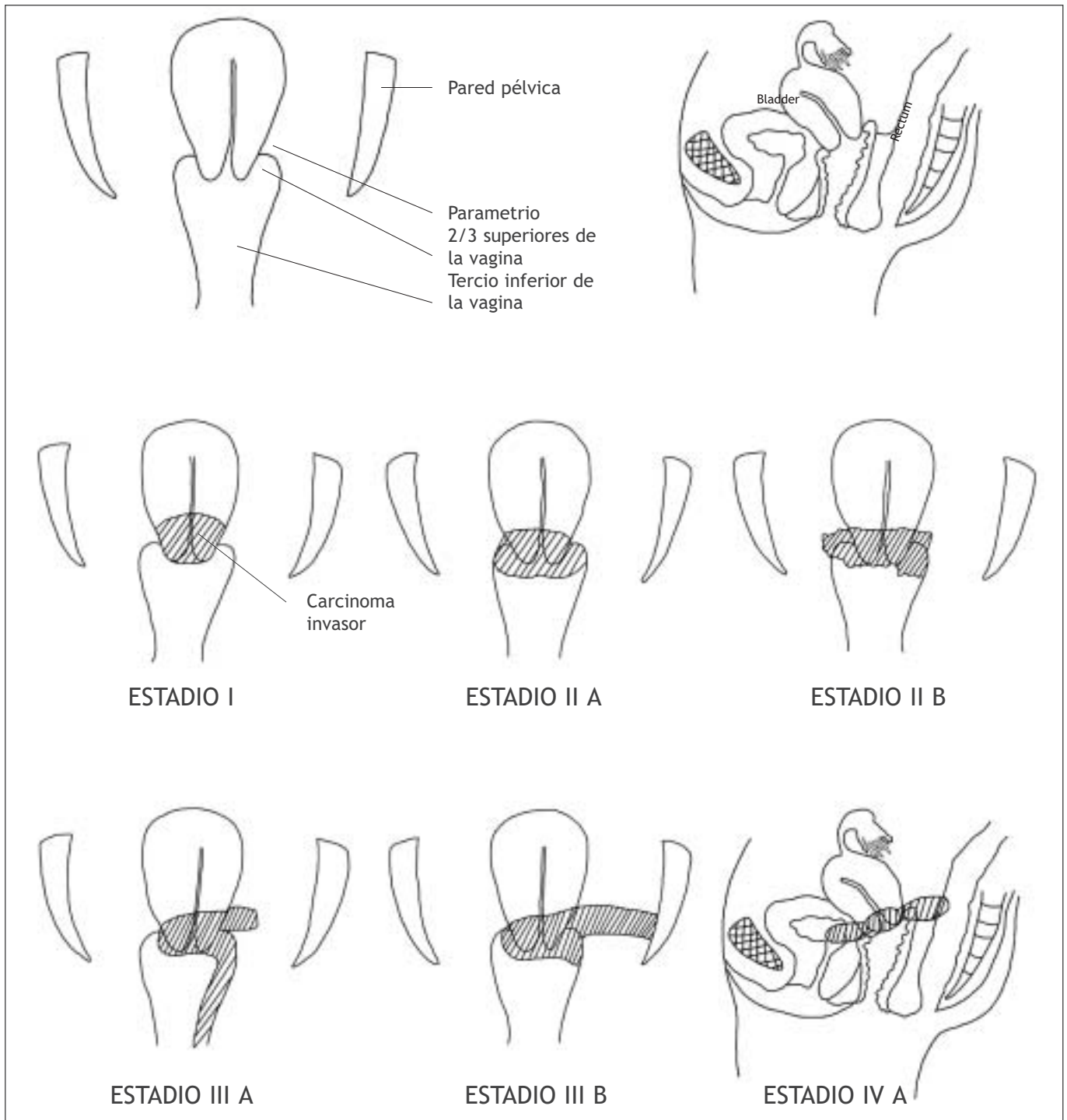


FIGURA 3.10: Diagrama esquemático de los estadios clínicos del carcinoma cervicouterino invasor.

embargo, en muchos medios de escasos recursos, el examen con espéculo y los tactos vaginal y rectal son los métodos disponibles para la clasificación. Si es posible, pueden efectuarse además cistoscopia, evaluación radiográfica torácica y ósea y urografía intravenosa. Siempre que se descubra un cáncer invasor del cuello uterino debe llevarse a cabo una clasificación sistemática, que se asentará en el expediente médico con un diagrama descriptivo. También deben describirse los estudios y procedimientos en los cuales se basó la clasificación.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento convencional del carcinoma cervicouterino puede incluir cirugía, radioterapia o una combinación de ambas. Los carcinomas cervicouterinos tempranos (estadios I y IIA) pueden tratarse con alguna de las dos opciones. La radioterapia es el tratamiento preferido una vez que la enfermedad se ha extendido más allá de los límites del cuello uterino y los fondos de sacos vaginales, cuando la cirugía no es eficaz. El tratamiento del carcinoma cervicouterino con radioterapia a menudo puede incluir una combinación de radioterapia externa (para toda la pelvis) y radiación intracavitaria (para la parte central de la enfermedad). En caso de neoplasias localmente avanzadas, como los estadios IIB y III, combinar la radiación intracavitaria y la externa ofrece un mejor control de la enfermedad y mejora la supervivencia, en comparación con la radioterapia externa por sí sola.

Las mujeres con cáncer microinvasor (estadio IA) pueden ser tratadas mediante conización, histerectomía o histerectomía ampliada. Las pacientes con cáncer en estadios IB y IIA puede ser tratadas mediante histerectomía radical (de Wertheim) y linfadenectomía pélvica o mediante radioterapia intracavitaria, o bien con una combinación de radioterapia externa y radioterapia intracavitaria. En casos específicos de carcinoma pequeño (<2 cm) en estadio IB, puede realizarse cervicectomía radical combinada con linfadenectomía laparoscópica, para conservar la función reproductora de la paciente. La radioterapia y la cirugía ofrecen resultados similares en el cáncer invasor en los estadios iniciales (estados IB y IIA). Los cánceres en estadios IIB y III se tratan con una combinación de radioterapia externa e intracavitaria. En las mujeres con neoplasias en estadio IV se da tratamiento paliativo con radioterapia externa, quimioterapia o ambas.

La quimioterapia coadyuvante con cisplatino ha

mejorado los resultados de la radioterapia en el carcinoma cervicouterino avanzado. Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado una mejoría significativa en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad con el tratamiento a base de cisplatino administrado en forma concomitante con la radioterapia (Thomas, 2000; Verde *et al.*, 2001). Se ha observado un beneficio significativo al combinar quimioterapia con radiación para disminuir la recurrencia, tanto local como distante. El beneficio absoluto del tratamiento combinado sobre la supervivencia global fue de 16%. En base a estas pruebas, la quimioterapia coadyuvante de la radioterapia está surgiendo como la nueva norma terapéutica para el carcinoma cervicouterino avanzado.

El estadio clínico de la enfermedad en el momento del diagnóstico es el factor aislado más importante de predicción de la supervivencia a largo plazo; las tasas de supervivencia también disminuyen a mayor edad. Otros factores que influyen en la supervivencia son las condiciones generales de salud y el estado nutricional. Las pacientes anémicas tienen una mala respuesta al tratamiento, lo mismo que aquellas seropositivas al VIH. Varios estudios clínicos y de poblaciones han demostrado una supervivencia a 5 años uniformemente alta (>75%) en relación con las neoplasias en estadio I; las tasas de supervivencia declinan rápidamente conforme avanzan los estadios de la enfermedad (<10% en el estadio IV) (Delgado *et al.*, 1990; Fagundes *et al.*, 1992; Kosary *et al.*, 1994; Gatta *et al.*, 1998; Sankaranarayanan *et al.*, 1998; Denton *et al.*, 2000). En una serie extensa de pacientes con carcinoma cervicouterino tratadas con radioterapia, se demostró que la frecuencia de metástasis a distancia (principalmente extendida a los ganglios linfáticos paraaórticos, pulmones, cavidad abdominal, hígado y aparato digestivo) aumentaba al avanzar el estadio de la enfermedad, de 3% en el estadio IA a 75% en el estadio IVA (Fagundes *et al.*, 1992). En un estudio de 1.028 pacientes tratadas con cirugía radical, las tasas de supervivencia guardaron una relación uniforme con el volumen tumoral (Burghardt *et al.*, 1992). Las tasas de supervivencia a 5 años variaron de 91% para las pacientes con tumores < 2,5 cm³ a 70% para aquellas con tumores de entre 10 y 50 cm³. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años varió de 94,6% para los tumores en estadio I < 5 mm a 59,5% para los tumores en estadio I ≥ 21 mm (Delgado *et al.*, 1990). Los estadios clínicos avanzados se relacionan con una frecuencia mayor de invasión vascular, con diseminación a los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos y metástasis a distancia.