UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

FACTORES PRONOSTICO Y QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CARCINOMA DE CERVIX UTERINO

F. JAVIER GARCIA SANTOS

TRABAJO PRESENTADO PARA LA OBTENCION
DEL GRADO DE DOCTOR

DIRECTORES:
PROFESOR MANUEL ESCUDERO FERNANDEZ
PROFESOR JOSE ANTONIO VIDART ARAGON

MADRID
1.999

BIBLIOTECA

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

DON MANUEL ESCUDERO FERNANDEZ,CATEDRATICO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, Y DON JOSE ANTONIO VIDART ARAGON,PROFESOR TITULAR DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.C.DE MADRID,

HACEN CONSTAR: Que el trabajo titulado "Factores Pronóstico y Quimioterapia Neodyuvante en el Carcinoma de Cervix" ha sido realizado por D.FRANCISCO JAVIER GARCIA SANTOS bajo mi dirección y lo creemos apto para ser presentado como tesis doctoral.

Vº Bº
EL TUTOR (2)

Fdo.:_____
(Fecha y firma)

DNI

El Director de la Tesis

Fdo.Prof.J.A.Vidart
DN.I.1062768-F

Fdo.:Prof.Manuel Escudero
(Fecha y firma)

DNI 728.370 22/10/99

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

REUNIDA LA COMISION PERMANENTE DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA ACUERDA INFORMAR FAVORABLEMENTE LA PRESENTACION DEL TRABAJO PARA TESIS DOCTORAL TITULADO "FACTORES PRONOSTICO Y QUIMIOTERAPIA NEODYUVANTE EN EL CARCINOMA DE CERVIX UTERINO" QUE PRESENTA D.FRANCISCO JAVIER GARCIA SANTOS.

Fecha reunión
Consejo Departamento
26/10/99

El Director del Departamento

Fdo.Prof.Manuel Escudero
(Fecha y firma) 26/10/99

A Pilar, mi mujer, por el gran apoyo prestado y a mi futuro hijo.

AGRADECIMIENTOS.

Mi más sincero agradecimiento al Prof. Escudero, ya que sin su confianza en mi cuando depositó la elaboración de este trabajo nada hubiera salido hacia adelante.

A todas las personas que forman parte del Servicio de Oncología Ginecológica, y en especial al Prof. Vidart, sin cuyo constante estímulo no hubiera podido realizar este proyecto de Tesis Doctoral; especial mención al Dr. Herraiz, por su orientación en la confección del trabajo y por las enseñanzas de él recibidas.

Quiero agradecer a todos mis compañeros de Cátedra, por la comprensión y el apoyo prestado en todos aquellos momentos en los que precisé de ayuda y tiempo para la elaboración de este trabajo.

Agradecer por último al Dr. Hérnández y al Dr. Cristobal su gran amistad y su gran ayuda en el manejo, elaboración y presentación de la estructura iconográfica.

Mi más sincero agradecimiento también, a los componentes del Servicio de Medicina Preventiva, por su ayuda en la realización del complejo estudio estadístico.

INDICE.

- **AGRADECIMIENTOS..... 2.**
- **INTRODUCCION..... 8.**
- **PUESTA AL DIA DEL TEMA..... 14-231.**

- EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO..... 15-34.

Incidencia..... 16.
Factores personales: edad, paridad, conducta sexual..... 19.
Factores étnicos y raciales..... 23.
Factores socioeconómicos..... 23.
Factores genético-hereditarios..... 24.
Factores etiológicos: tabaco, alcohol, anticonceptivos, infecciones por VPH, otras ETS..... 25.

- BIOLOGIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO..... 35-51.

Círculo escamocolumnar..... 36.
Fundamentos de la oncogénesis vírica..... 37.
Proto-oncogenes, Oncogenes y Genes supresores ..... 41.
Factores de crecimiento celular.....46.
Hormonas esteroideas y cáncer de cuello..... 49.

- HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE CUELLO UTERINO..... 52-84.

Lesiones preinvasivas precursoras (CIN-SIL)..... 53.
Carcinoma *in situ* ..... 59.

Cáncer invasor..... 64.

Crecimiento local del tumor (cuello-parametrio)..... 68.

Extensión tumoral a vagina y útero.....72.

Afectación de ganglios locoregionales (pélvicos y para-aórticos)..... 74.

Metástasis ováricas y peritoneales..... 81.

Metástasis a distancia..... 83.

- CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA..... 85-95.

- ESTADIFICACION..... 96-102.

Estadificación clínica..... 97.

Estadificacion quirúrgica..... 102.

- CLINICA Y DIAGNOSTICO DEL CANCER DE CUELLO UTERINO.. 104-146.

Sintomatología clínica..... 105.

Hallazgos exploratorios..... 106.

Diagnóstico precoz..... 107-128.

Inspección y palpación..... 107.

Citología..... 109.

Colposcopia..... 122.

Biopsia..... 126.

Microcolpohisteroscopia..... 127.

Diagnóstico de extensión de la enfermedad ..... 129.

- FACTORES PRONOSTICOS DEL CANCER DE CUELLO UTERINO..147-172.

Criterios morfométricos..... 150-157.

Grado de invasión del estroma cervical..... 150.

Tamaño/volumen tumoral..... 153.

Criterios de extensión..... 157-163.

Afectación del espacio linfo-vascular (CSL)..... 157.

Afectación parametrial..... 158.

Número de ganglios afectos..... 159.

Características histopatológicas..... 163-170.

Tipo histológico y grado de diferenciación..... 163.

Reacción del estroma..... 166.

Patron histológico de los ganglios linfáticos afectos..... 168.

Ploidía del ADN..... 169.

Estadio clínico..... 170-171.

Extensión del tumor hacia vagina u otros márgenes quirúrgicos..... 171-172.

- TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CANCER DE CUELLO UTERINO.. 173.

Historia ..... 174.

Indicaciones..... 179.

Límites de operabilidad..... 183.

Preparación para la cirugía..... 184.

Tipos de cirugía ..... 185-191.

Abdominal..... 186.

Vaginal..... 190.

Utilidad de la linfadenectomía..... 191.

- USO DE LA RADIOTERAPIA EN EL CANCER DE CUELLO UTERINO.. 194.

Historia ..... 195.
Radioterapia preoperatoria..... 198.
Radioterapia intraoperatoria..... 200.
Radioterapia postoperatoria..... 202.
Complicaciones..... 204.

- QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE CUELLO. 207.

Introducción..... 208.
Agentes empleados.....210.
Tipos de tratamientos quimioterápicos..... 214-225.
Coadyuvante o complementaria..... 216.
Neoadyuvante o primaria..... 217.
De inducción..... 222.
Concomitante (radioquimioterapia)..... 222.
Radiosensibilizante..... 224.
Intraarterial..... 225.
Conclusiones..... 225.
Moduladores de la respuesta biológica..... 227.
Quimioprofilaxis ..... 228.

· OBJETIVOS..... 232-234.
(Hipótesis de trabajo)
· MATERIAL Y METODOS..... 235-253.

· RESULTADOS..... 254-277.

· **DISCUSION Y COMENTARIOS** ..... **278-284.**

· **CONCLUSIONES** ..... **285-288.**

· **BIBLIOGRAFIA** ..... **289-322.**

INTRODUCCION.

Los últimos datos disponibles sitúan al cáncer como la segunda causa de muerte en España. Pero más importante que este dato es observar la evolución del cáncer en nuestro país:

- Según los datos publicados por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto Carlos III, entre los períodos 1.982-92, las tasas de mortalidad por cáncer en España se han incrementado un 14.6% entre los varones y un 3.3% entre las mujeres.
- Los últimos datos disponibles señalan que la tasa de mortalidad por cáncer en España es de 259.7 y 122.7 muertes por cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente.
- La tasa de mortalidad por cáncer representa actualmente el 27.7% en varones y el 22.8% en mujeres del total de los fallecimientos, sólo superada por las enfermedades cardiovasculares (34.8 y 43.7%, respectivamente).

El cáncer cervical invasor, en la primera mitad del siglo XX, era el tumor más frecuente del tracto genital femenino en los Estados Unidos (EEUU), lo mismo ocurría en Europa, y por lo tanto en España; pasados los años 50-60 la incidencia y la tasa de mortalidad han disminuído, siendo sobrepasado por el cáncer de endometrio, ocupando ahora el tercer lugar, precedido por los de mama y ovario respectivamente.

Representa aproximadamente el 15% de todos los cánceres de la mujer y el 6% del total de los cánceres del organismo.

Anualmente son diagnosticados alrededor de medio millón de casos en todo el mundo. Durante los últimos 50 años la utilización de los programas de cribaje citológico poblacional, los reconocimientos y las exploraciones pelvianas,

han hecho que disminuya su incidencia y su mortalidad.

En conjunto la supervivencia de los cánceres cervicales a 5 años es del 67%, variando ésta según el estadio tumoral; la enfermedad localmente avanzada con el tratamiento adecuado tiene muy buenos resultados de supervivencia.

En la década de los 50 comenzó a practicarse, dentro de la exploración ginecológica rutinaria, el triple estudio citológico cérvico-vaginal promovido por Papanicolau ("Pap test" de los países anglosajones). No sólo se ha logrado la determinación precoz de carcinomas invasores, también se ha conseguido detectar y tratar lesiones cervicales premalignas, con lo que se ha impedido su progresión hacia verdaderos cánceres. La eficacia de la citología como método preventivo de esta patología se ha comprobado por la gran variabilidad en la incidencia de este tumor en los distintos países y grupos poblacionales; así en los países desarrollados y en los grupos de nivel socioeconómico elevado, son cánceres que se diagnostican en estadios muy precoces con muy buenos resultados post-tratamiento; al contrario ocurre en los países más pobres y en los grupos marginales de población.

Tanto las lesiones invasivas como sus precursoras tienen firme asociación con la presencia de Virus del Papiloma Humano (VPH). Está perfectamente establecido como la mayoría de las lesiones escamosas cervicales progresan a partir de lesiones preinvasivas, generalmente en una evolución lenta y fácil de detectar con el screening citológico. Estas lesiones escamosas preinvasoras (Lesiones Escamosas Intraepiteliales de alto y bajo grado, SIL) pueden ser tratadas de forma conservadora y respetando la fertilidad, en mujeres habitualmente jóvenes.

Para aquellas mujeres con enfermedades en estadios iniciales, el manejo adecuado va dirigido a realizar el tratamiento quirúrgico clásico, basándose en indicadores clínicos y analíticos; en aquellas en las que la enfermedad está muy avanzada, es el tratamiento radioterápico, con o sin quimioterapia combinada, el más eficaz.

En estos últimos años los campos de investigación del cáncer de cuello uterino se mueven en la búsqueda de técnicas de screening nuevas y más fiables, en la instauración de éstas en aquellos países y zonas donde no se utilizan, así como la realización de las mismas de forma periódica y regular en todas las mujeres, haciendo énfasis especial en ciertos grupos de riesgo como más adelante veremos.

La implantación de la nueva nomenclatura citológica de Bethesda, la detección del ácido desoxiribonucleíco (ADN) del VPH y el tipado de los distintos subtipos, la cérvico-fotografía y la instrumentación para la lectura automatizada del frotis cérvico-vaginal, pueden ser potencialmente valiosos usados de forma aislada o en combinación, en función de los medios de cada país.

El tratamiento y la detección de la enfermedad preinvasiva, los avances en la cirugía laparoscópica de estadificación, la vuelta a la vía vaginal defendida cada día por más autores y la aplicación de nuevas técnicas de diagnóstico por imagen, son los aspectos más novedosos en lo que respecta a este tumor.

Dentro de la profilaxis y el tratamiento destacan la importancia de los factores moduladores de respuesta biológica y las vacunas para el VPH, así como el papel que puede jugar la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento primario

de tumores localmente avanzados y con tamaños por encima de los 4 cm ("Bulky" tumores, estadios IB2).

El establecimiento de los factores pronóstico de este tumor, la ausencia de mejoras en los resultados en cuanto a supervivencia y la aparición de recidivas para ciertos grupos de estadios (IB y IIA voluminosos), ha hecho que en las dos últimas décadas se pongan en marcha estudios experimentales con el fin de emplear terapeúticas adyuvantes a las clásicas, la finalidad es mejorar los resultados globales; destaca en este orden de cosas la quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia primaria, aunque una vez llevados a cabo estudios randomizados, nos ofrece resultados más pobres de los que en un principio se presumían.

¿Dónde deben dirigirse los esfuerzos encaminados a la prevención del cáncer cervical ?:

- La relación causal VPH-lesiones preinvasoras cervicales y cáncer cervical parece clara, luego la determinación de los grupos de riesgo poblacional de padecer infección por VPH va a ser el primer paso a tener en cuenta en su prevención.
- Determinación de factores de riesgo (cofactores) que potencien los efectos del VPH, tenemos así el tabaco, los anticonceptivos orales hormonales, coinfección con Virus del Herpes Simple tipo II (VHS), inmunidad celular y humoral local cervical alteradas etc.
- Screening poblacional, el cáncer de cérvix es el tumor ideal para poder realizar un cribaje poblacional adecuado porque tiene una fase de latencia clínica larga. Se ha comprobado como más de la mitad de las mujeres con diagnóstico de cáncer cervical no se hacía revisiones citológicas anuales y una de cada diez

hacía más de 5 años de la última.

- Estudios moleculares que hoy parecen vislumbrar perspectivas novedosas en el diagnóstico, y sobre todo, en el pronóstico del cáncer cervical.

El cáncer cervical uterino es pués un tumor en el que la educación sanitaria es fundamental, es factor clave crear un acceso, lo más fácil posible, a los lugares de screening, sobre todo a la población marginal y crear un hábito poblacional en las mujeres a lo largo de la vida sexual activa, sin olvidar al grupo de las mayores de 65 años donde la prevalencia es hoy muy elevada.

PUESTA AL DIA DEL TEMA.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO.

INCIDENCIA

La importancia del cáncer de cérvix viene dada por su elevada incidencia, es uno de los tumores más frecuentes en la mujer, acontecen 15.700 nuevos casos/año en EEUU [1], lo cual supone un 6% del total de los cánceres, anualmente se producen 4.500-5.000 muertes por este tumor [2].

Tras el cáncer de mama, el cáncer de cuello era hasta hace pocos años el segundo en frecuencia a lo largo de la vida de la mujer; más de 471.000 nuevos casos son diagnosticados cada año en el mundo, la mayoría en personas de nivel socioeconómico bajo de países en vías de desarrollo y países industrializados; en los primeros la prevalencia es alta, y es la causa más común de muerte en la mujer, en 1.985 fué el responsable de 340.000 muertes en el mundo.

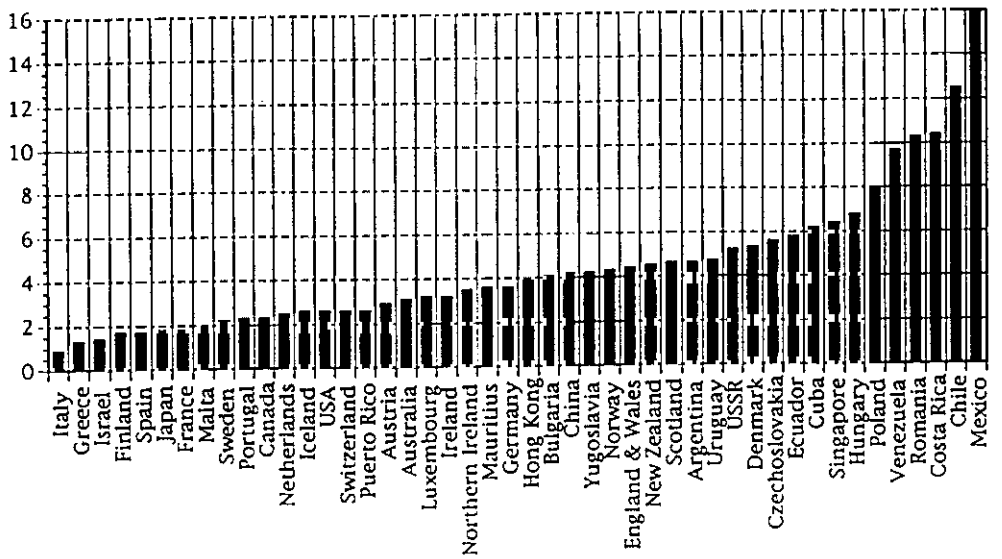
La incidencia es variable de unos países a otros, en algunas zonas de América Central es de 54.6/100.000 mujeres/año en tasas ajustadas por edad, mientras que en países Nórdicos de Europa y en Norteamérica no supera los 5/100.000 [3].

En España la incidencia es de 8.5/100.000/año, con unos 2.000 casos nuevos/año [5]; supone el 4.5% de todos los cánceres del aparato genital femenino y son un 16% del total de los tumores que afectan a la mujer. En nuestro país ha sido sobrepasado en incidencia por el adenocarcinoma de endometrio [6].

Un hecho importante en la epidemiología del cáncer cervical es su elevada incidencia en la edad media de la vida de la mujer, supone una gran carga económica en el presupuesto sanitario de un país, siendo una causa importante

de morbimortalidad en mujeres de países avanzados industrialmente [4].

Figura 1. Tasas de mortalidad ajustadas por la edad. (Tomado de Rubin & Hoskins [4])



En trabajos muy recientes que versan sobre la incidencia del cáncer de cuello uterino Noller [7] muestra una inflexión en la curva descendente de ésta, descenso que se venía registrando en este cáncer desde los años 50; esta elevación de la incidencia está en parte explicada por el aumento del adenocarcinoma cervical y de las neoplasias mixtas adenoescamosas [1,8].

Muy importante, y un dato a tener en cuenta, es el elevado porcentaje de tumores cervicales que aparecen en la edad geriátrica (según la Sociedad de Geriatría y Gerontología se considera que una paciente está en edad geriátrica cuando supera los 65 años en países desarrollados o los 60 si son subdesarrollados [9]), en nuestra serie 1 de cada 4 tumores aparecía en mayores de 65 años; ésto debe hacernos trasladar la edad y la periodicidad del screening citológico más allá de lo que hasta hace no muchos años se recomendaba.

Tabla I. Estimación de nuevos casos de cáncer y muertes causadas por cáncer en los Estados Unidos, año 1992.

Tipo de tumor	Nuevos casos (miles)	Muertes (miles)
Cavidad oral	30.3	8.0
Esófago	11.1	10.0
Estómago	24.4	13.3
Colon y recto	156.0	58.3
Hígado	15.4	12.3
Pancreas	28.3	25.0
Laringe	12.5	3.7
Pulmón	168.0	146.0
Mama	181.0	46.3
Cérvix	13.5	4.4
Endometrio	32	5.6
Ovario	21.0	13.0
Próstata	132.0	34.0
Melanoma	32.0	6.7
Vejiga	51.6	9.5
Riñón	26.5	10.7
Tiroides	12.5	1.0
Leucemias	28.2	18.2
Linfomas	48.4	20.9
Mieloma múltiple	12.5	9.2
Cerebro	16.9	11.8
Otras localizaciones	75.9	2.1
Total	1130.0	520.0

La mortalidad global es de 5.4 por 100.000/año, esta cifra varía desde 20 por 100.000/año en países de América Latina, Asia y Africa, donde no se realizan de manera sistemática exploraciones para el diagnóstico precoz de la enfermedad, a países como Israel, Finlandia o Noruega con una mortalidad inferior a 5 casos por 100.000/año [10]; Méjico es el país que presenta una mortalidad más elevada, con 19.9/100.000 habitantes/año [2]. En España se estima que la mortalidad por

cáncer de cuello es de 950 casos por año [5].

A lo largo de los últimos 50 años la utilización de los programas de screening citológico y las exploraciones pelvianas han hecho que disminuya la incidencia y la mortalidad del cáncer cervical. Con la salvedad hecha anteriormente hacia adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos, será en años próximos cuando haya que confirmar o no, si realmente existe este incremento en la incidencia o si son el resultado de cambios en los procedimientos estadísticos, cambios de nomenclatura o traducen la modificación en conductas y hábitos de riesgo por parte de los grupos poblacionales.

González-Merlo [6] en su revisión publicada recientemente presenta resultados del Surveillance Epidemiology and End Results Project (SEER) [11], éste estudio a gran escala ha encontrado que la incidencia del *carcinoma in situ* se ha duplicado en los últimos 10 años. Parte de este incremento puede ser debido al cambio de terminología, al aumento de la incidencia de infecciones por VPH, a cambios en la conducta y hábitos sexuales, y por último, al aumento en el número de años del período de intervalo entre dos estudios citológicos cérvico-vaginales.

Para terminar con este apartado decir que no se ha de olvidar que el cáncer de cérvix sigue siendo en muchos países la primera causa de muerte en la mujer [12].

FACTORES PERSONALES

A) Edad

Es un tumor muy raro por debajo de los 20 años, se podría decir que casi

inexistente; es característico de los años de vida fértil, con un pico de máxima incidencia entre los 45 y 60 años [2].

A medida que aumenta la edad aumenta la incidencia en mujeres blancas, hasta llegar al pico máximo para luego estabilizarse; no ocurre así en mujeres de raza negra, donde la incidencia en relación con la edad va aumentando hasta la octava década de la vida [13].

En trabajos recientes [14] se ha comprobado como los tumores cervicales en mujeres por encima de los 65 se asocian con tipos distintos de VPH que en mujeres jóvenes; del mismo modo son menos frecuentes las mutaciones de la proteína p53.

B) Paridad

Es un factor de riesgo establecido y reconocido desde muy antiguo [15], aunque no explicado por la relación traumática que, para el cuello uterino suponen los partos, sino por la actuación de factores tóxicos de origen inmunológico, de hormonas, déficits nutricionales que ocurrían durante el embarazo y la frecuente infección por VPH durante éste [16] .

El número de partos influye en la mayor incidencia de cáncer cervical, así lo han demostrado en su trabajo Brinton y cols [17], quienes comparando dos grupos de mujeres de dos poblaciones distintas, anulando los factores de confusión, y dejando como única variable a comparar la paridad, encontraron que en mujeres con 4 o más partos el riesgo relativo (RR) era de 2.2.

C) Conducta sexual

La evidencia de la asociación entre carcinoma de cérvix y actividad sexual es conocida, hace ya más de 150 años, en 1.842, Rigoni-Stern [18] publicó que era un tumor que aparecía fundamentalmente en mujeres casadas.

El factor de riesgo más estudiado en las pacientes que padecen cáncer de cuello uterino es el referido a la actividad sexual, probablemente constituya el principal factor de riesgo; la edad del primer contacto sexual y el contacto con múltiples compañeros sexuales elevan la incidencia de carcinoma de cuello uterino [19,20,21,22]. También se da cierta importancia al denominado "factor masculino" que comentaremos brevemente.

Se quiso relacionar de forma directa el inicio de las relaciones sexuales precoces con el número de parejas, aunque se ha visto como uno y otro factor son independientes [23] ; la explicación del aumento de la incidencia de este tumor en pacientes con los anteriores factores de riesgo se deduce por la transmisión de agentes carcinogénicos, que actuarían sobre un epitelio escamoso en contínuo cambio, sobre una zona de metaplasia muy activa y por lo tanto más susceptible.

Como cuantificador de este factor de riesgo se ha estudiado por muchos autores el tiempo que transcurre desde la menarquia a la coitarquia, así cuando este tiempo es menor de 1 año hay un RR de 26.4, mientras que si es de 1 a 5 años desciende hasta 6.9, ambos con intervalos de confianza (IC) del 95% [24]. En aquellos países o grupos poblacionales en los que se producen enlaces matrimoniales a edades precoces, y la monogamia es común, la incidencia de carcinoma cervical no aparece elevada; se deriva de ésto que la coitarquia precoz no es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de este tumor en aquellas poblaciones con baja incidencia de promiscuidad, se plantea pués la necesidad

de la existencia de otros cofactores transmitidos sexualmente.

Sí está comprobado como el número de parejas o compañeros sexuales tiene relación directa con esta enfermedad, el riesgo aumenta cuanto más alta es la cifra de ellos [25, 23]; Peters y cols [24] realizan un estudio comparativo entre pacientes mayores y menores de 20 años con múltiples parejas sexuales y encuentra como el RR de carcinoma cervical en las primeras es de 3.1, mientras que en las segundas es de 10.2.

El efecto del varón compañero sexual en la etiología de esta enfermedad ha producido un incremento en el interés de gran número de investigadores sobre este aspecto; el múltiple número de parejas sexuales masculinas en algunos grupos de población es un hecho muy habitual, tanto más que la propia mujer. Bukley y col [26] estudiaron 31 maridos de mujeres con displasia cervical, carcinoma (Ca) *in situ* o Ca invasor, los maridos decían no haber tenido otras parejas sexuales; estos datos fueron comparados con otros maridos que formaban parte del grupo control, se vió como el número de parejas sexuales aportado por los maridos era un factor de riesgo muy significativo, con un RR de 7.8 y de hasta 15 en función de si habían mantenido relaciones con más compañeros sexuales hasta la fecha de su boda. El bajo nivel social de los maridos también era indicador del mayor riesgo.

Hay pués estudios que han revelado como, aún sin reunir la mujer ninguno de los factores de riesgo hasta ahora comentados, puede haber un riesgo elevado de padecer cáncer de cuello si su compañero sexual tuvo varias parejas sexuales, y más aún si alguna de éstas padeció luego un carcinoma cervical [27, 28].

FACTORES ETNICOS Y RACIALES

Las diferencias en la incidencia del carcinoma cervical entre mujeres blancas y negras se explican por el escaso screening al que se someten las segundas, por ésto suelen encontrarse tumores en estadios más avanzados al diagnóstico [29,30]. Estos datos quedan corroborados en el gran estudio poblacional afectuado por W. Jones y col sobre un grupo de 11.721 pacientes con carcinoma cervical [31].

La misma explicación dariamos a la hora de valorar las diferencias existentes entre grupos poblacionales de distintos países y etnias [32, 33]. En el estudio antes referido, es el grupo de los hispanos en el que mayor índice de supervivencia se obtiene, a pesar de no ser en éstos en los que el diagnóstico del tumor se haga en estadio más precoz; en pacientes africanas el porcentaje de supervivencia está un 10% por debajo del de las mujeres blancas.

Trabajos recientes indican que la incidencia de carcinomas cervicales invasores está aumentando en mujeres blancas menores de 50 años, hasta un 3% en 1.986 [31,34], por el contrario la incidencia en mujeres de raza negra africana y en blancas mayores de 50 años está disminuyendo. El carcinoma *in situ* en mujeres africanas sí se ha incrementado [31].

FACTORES SOCIOECONOMICOS

Es una variable muy difícil de evaluar ya que suele ir asociada a otras como la edad, el tabaco, la paridad, el número de parejas sexuales, etc; habitualmente todos estos parámetros se asocian en mujeres de bajo nivel socioeconómico.

Existen estudios en los que tras corregir estos factores de confusión se obtienen RR de 2.2 en poblaciones de Costa Rica con bajo status social [35].

Directamente relacionado con el nivel socioeconómico tenemos el factor nutricional; la relación entre el aporte dietético de ciertos productos y la carencia de otros es un tópico de la medicina que interesa en gran modo a la población general. En lo que respecta al carcinoma cervical parece que niveles bajos de vitamina C en sangre se encuentran con más frecuencia en mujeres con displasia y con cáncer invasor [36, 37]. Hay trabajos que demuestran como se produce regresión de displasias leves (SIL de bajo grado) en pacientes que son sometidas a suplementos dietéticos de Beta-Carotenos [38] durante 3 meses. En cuanto a los niveles de folatos en sangre hay multitud de estudios que obtienen resultados muy dispares [39, 40].

Aunque nos referiremos a la quimioprevención del cáncer de cuello uterino en el apartado del tratamiento, decir ahora que se basa en la administración de agentes químicos (micronutrientes y fármacos) a poblaciones sanas para prevenir la aparición y desarrollo de un tumor [41], estos agentes bloquearían la actuación de carcinógenos (prevención primaria) y harían que las pacientes sometidas a los mismos participaran de programas de screening como medidas preventivas (prevención terciaria) [42].

FACTORES GENETICO HEREDITARIOS

En estudios recientes se ha comprobado como el riesgo de padecer un carcinoma cervical es mayor en pacientes que presentan ciertos subtipos de

leucocitos (antígeno leucocitario B1*03 [43]) o presentan en su complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) el HLA-DQB1 [44], con lo que se deduce que existe cierto componente genético que aumenta la susceptibilidad de padecer este tumor.

Se acepta que la inmunosupresión predispone al desarrollo de neoplasias anogenitales, no sólo la adquirida [45, 46, 47, 48] (en transplantados, infección por HIV etc) sino tambien en pacientes con déficits en la inmunidad celular/humoral al nacimiento, sobre todo disminución de la proliferación celular de linfocitos T. Se ha comprobado como existe una disminución cuantitativa de células de Langerhans en los preparados histopatológicos de tejidos infectados por VPH y lesion intraepitelial cervical [49, 50, 51].

FACTORES ETIOLOGICOS

A) Tabaco

Ya se conoce desde hace bastantes años la asociación del tabaco con el cáncer de pulmón, el reciente hallazgo de su asociación con patología tumoral escamosa cervical uterina hace que se plantee el hecho de que los carcinógenos del tabaco tienen especial preferencia sobre células de estirpe escamosa, no así por células de origen glandular [52].

Las mujeres fumadoras (de cigarrillos) muestran un mayor riesgo de padecer carcinoma cervical que aquellas que no fuman, el riesgo relativo calculado es de 3.0 [53] . En el moco cervical la concentración de nicotina y cotinina es muy superior a la observada en el plasma. Se han postulado varios mecanismos de actuación:

a) la nicotina ejercería un mecanismo inhibidor sobre la degradación

de algunos factores de crecimiento celular [54] .

b) disminución de los niveles hemáticos de Beta-Carotenos. Holly y col [55] han encontrado en un estudio comparativo realizado sobre 364 fumadoras y 333 no fumadoras que el moco cervical de las primeras presenta gran poder mutagénico si lo comparamos con aquellas que no fuman.

Se cree que el tabaco actúa en estadios precoces de la carcinogénesis (La Vechia y col) [56]. Una vez corregidos los posibles factores de confusión se ha comprobado como es un factor de riesgo (FR) independiente, y existe relación dosis- respuesta [57] .

B) Alcohol

El cáncer es en la Unión Europea la causa más frecuente de muerte "prematura evitable" [58], supone un enorme problema de Salud Pública. En el Código Europeo contra el Cáncer, en el segundo punto encontramos la referencia al alcohol.

Los riesgos están vinculados al contenido de etanol de las bebidas alcohólicas, existen pruebas de que el consumo de alcohol y fumar cigarrillos aumentan el riesgo de presentar cánceres de los tracto respiratorio y digestivo superiores; en personas que nunca han fumado ni tomado alcohol, el riesgo de neoplasia es 10-100 veces menor que en los grandes fumadores y bebedores [59].

¿Cómo actúa el alcohol en la cancerogénesis?, de las dos formas que a continuación siguen:

- De forma indirecta:

  - mediante la producción de metabolitos como el *acetaldehído*.

- actuando como vehículo y solvente de algunas sustancias cancerígenas.
- catalizando algunos cancerígenos e inhibiendo su eliminación.
- elevando oxidantes y aumentando radicales libres de oxígeno.
- produciendo desequilibrios hormonales.
- debilitando el estado inmunitario.
- disminuyendo la absorción y metabolismo de nutrientes con poder de antiriesgo.

• De forma directa:

- nitrosaminas, que se encuentran en algunas cervezas.
- micotoxinas, en algunos vinos y cerveza de maíz.
- uretano, en algunos licores de frutas.
- arsénico orgánico, restos de pesticidas, asbestos.
- conservantes, antiespumantes y otros aditivos.
- aldehídos, fenoles y cetonas.

Per sé el alcohol es citotóxico, esta citotoxicidad crea un ambiente celular que induce la aparición secundaria de la mutación; el etanol produce una metilación aberrante del ADN con la pérdida de su capacidad reparadora.

Podemos concluir este apartado diciendo que existe una clara relación entre el consumo de bebidas alcohólicas y aparición de determinados cánceres (vías respiratorias y aparato digestivo), en relación a tumores de otras localizaciones, como el que nos ocupa, es un cofactor importante junto con otros factores de riesgo.

C) Anticonceptivos

Cuando se utilizan como anticonceptivos los métodos de barrera éstos no

sólo no aumentan la incidencia del cáncer cervical, sino que son factores de protección [60, 24] ; la explicación vendría dada por la disminución en la exposición cervical a carcinógenos víricos (VPH). Algo similar ocurre cuando los empleados son los espermicidas, el efecto en este caso se basa en el poder destructivo que tienen sobre el papiloma virus.

El uso mantenido de anticonceptivos orales hormonales (AOH) largo tiempo ha sido asociado a un incremento de la incidencia de displasias cervicales desde los estudios de Wied [61] en 1.967, si bien otros autores afirman que este riesgo aparece restringido sólo a mujeres por debajo de 35 años y con consumos mantenidos más de 5 años [62, 63] , en éstas el riesgo relativo oscilaría entre 1.5 y 3.7, sobre todo a expensas de la variante glandular [64].

El incremento en la incidencia de adenocarcinoma cervical en mujeres jóvenes hizo que se pusieran en marcha una serie de trabajos de investigación tratando de encontrar las causas, Peters [64] en 1.986 estudia una población de mujeres jóvenes con esta patología en la ciudad de Los Angeles, éste y otros estudios posteriores han llegado a la conclusión de que el consumo de AOH era un factor de riesgo importante en la aparición de esta patología.

¿Cómo producen los AOH este aumento de incidencia ?: con la persistencia y la exacerbación de la infección por el VPH; este aspecto se desarrollará más extensamente al estudiar el papel del VPH en la génesis del cáncer de cérvix y la relación existente con el estímulo hormonal.

D) Infecciones por VPH

El Papilomavirus forma parte de la familia de los papovaviridae, en esta

familia se incluyen además los virus SV 40 y el Poliomavirus. La infección genital por el VPH es en la actualidad la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en todo el mundo, para ambos sexos.

Numerosos estudios defienden hoy en día la teoría de que el carcinoma cervical es una "enfermedad de transmisión sexual" causada por el VPH [65] , el hallazgo de ADN de alguno de los tipos de VPH en el 93% [66] de los cánceres cervicales sostiene esta teoría (estudio realizado sobre 1.000 biopsias de cánceres de cuello uterino). Al existir más de 20 tipos de VPH con capacidad oncogénica la complejidad de cualquier prueba diagnóstica o estrategia terapeútica es muy elevado, y por lo tanto las posibilidades de éxito en lo referente a las neoplasias cervicales de momento son bajas.

Se plantea a continuación la siguiente duda ¿el VPH es un agente causal o casual ?.

La relación etiológica del virus del papiloma humano con determinados cánceres parece establecida; la mayoría de los carcinomas escamosos, o sus precursores, del tracto genital femenino inferior, periné, región perineal y pene contienen tipos oncogénicos del VPH, especialmente los 16 y 18. El poder oncogénico de este virus es muy variable en las distintas zonas del aparato genital, en el cuello es 1.000 veces superior que en el resto. Recientemente han surgido dos cuestiones referentes al VPH: su posible papel en la génesis del adenocarcinoma de cérvix y la posibilidad de su transmisión no sexual. Cuando se hizo screening poblacional en mujeres sanas detectando ADN viral por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se encontró que menos del 5% eran ADN/VPH positivas, son estas mujeres las que deben ser consideradadas de

verdadero riesgo para el desarrollo de una lesión intraepitelial cervical preinvasiva, incluso con citología simultánea negativa, más aún si se ha detectado un tipo viral de alto potencial oncogénico. Con ambas técnicas diagnósticas combinadas se cubriría un alto porcentaje de falsos negativos citológicos y se alcanzarían sensibilidades de hasta el 95% [65].

En mujeres sanas y sin lesiones visibles podemos encontrar a veces ADN/VPH positivo, se piensa pués que debe ser necesaria la presencia de virus iniciadores de cambios ("passenger virus") para que se desarrolle la enfermedad (Kjaer y col 1.990 [67]). Sin embargo existen estudios sobre grandes series de pacientes que llegan a diversas conclusiones: lesiones de bajo grado asociadas a VPH pueden desaparecer de forma espontánea, mientras que si persisten en el tiempo pueden dar lugar a formas más avanzadas. Es por ésto que se piensa que el VPH es un "factor oncogénico posible", necesario, "pero no suficiente" para causar el cáncer de cuello, requiriéndose otros cofactores para la activación de la carcinogénesis cervical [66].

El VPH presenta una cápside icosaédrica que engloba al genoma, formado por dos cadenas de ADN; en éste hay dos regiones una precoz y otra tardía, la primera codifica siete fases de lectura abierta ("open reading frames"- ORF) y la segunda dos. Hay además una zona no codificante llamada región reguladora superior ("upper regulatory region"-URR). Los ORF codifican dos tipos de proteínas, las tempranas (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7) y las tardías (L1 y L2). Cada una de ellas realiza unas funciones específicas: E1-mantenimiento y replicación; E2- replicación y transcripción; E-3 parece un fragmento espúreo que no codifica proteínas; E4- variación de la queratina; E5- interacción con factores de crecimiento epidérmico (EGF); E6 y E7- participan en la replicación viral e inducen

proliferación y transformación celular; L1 y L2- forman parte de la cápside.

Existen descritos más de 70 tipos de VPH, de los cuales aproximadamente 25 afectan al tracto anogenital. Las asociaciones entre tipos específicos de virus y tipos específicos de lesiones hace que se hayan establecido tres grandes grupos de riesgo oncogénico:

- de riesgo oncogénico bajo: son el 6, 11, 42, 43 y 44, responsables de la producción de condilomas y de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (SIL-BG). En éstos el genoma vírico no se incluye en el cromosoma del huésped sino que queda en forma episómica, individual [68].
- de riesgo oncogénico intermedio: 33, 35, 39, 51 y 52.
- de alto riesgo oncogénico: el 16,18 y el 31, se asocian con gran frecuencia a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (SIL-AG) y a cáncer invasor de vulva, cérvix, pene y ano. El tipo 16 es el que más se asocia al carcinoma escamoso (51%) [69], mientras que el 18 lo hace más con el adenocarcinoma (56%) y el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas [66, 70].

Cuando se produce la integración del genoma del VPH en los cromosomas del huésped se produce la rotura de algunos genes víricos (E1, E2, E3 y E4), la que tiene más importancia es la del E2 que codifica las proteínas reguladoras de la transcripción; la pérdida de estas proteínas reguladoras conlleva la sobreexpresión de los genes transformantes E6 y E7, los cuales provocarán el desarrollo y el mantenimiento del cáncer. Estas proteínas actúan sobre los oncogenes celulares y sobre los antioncogenes (genes supresores de tumores), en este caso la E6 lo haría sobre el retinoblastoma (Rb) inactivándolo [71] y la E7 sobre el p53 degradándolo [72], lo anterior sólo sería válido en los VPH de alto

riesgo, acción que no realizan los de bajo riesgo. Además recientemente se ha descrito como la proteína E5 puede estimular factores de crecimiento y activar por lo tanto la división celular.

Habitualmente el virus coloniza las células de la zona de transformación, aquellas que ya han iniciado el proceso de diferenciación y han perdido su capacidad de división, se producen entonces lesiones de bajo grado que pueden permanecer en estado latente o regresar; en algunos casos (10-20% de las formas clínicas y 6-33% de las subclínicas) el virus se integra en los cromosomas del huésped con rotura de E2 y con la inadecuada expresión de las proteínas E6 y E7. Estos cambios son facilitados por cofactores, algunos bien establecidos, como el tabaco, otros virus (VHS, VIH...) e incluso por cierta predisposición genética del huésped. Se podría originar a partir de estas lesiones un carcinoma invasivo, por el estímulo de los mismos agentes señalados o por otros aún no conocidos.

E) Otras ETS

Destaca por ser la más estudiada y mejor conocida la infección por virus del herpes simple (VHS), otras como las originadas por Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoeae, Candida albicans, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Trichomonas vaginalis, Ureaplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis y Citomegalovirus son menos importantes. Hoy en día está adquiriendo cada vez más importancia la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El tipo 2 del VHS juega un papel muy importante como cofactor, se ha comprobado en estudios randomizados como la coinfección por VHS-2 y VPH de alta agresividad multiplica el RR de cáncer cervical por dos, de tal forma que de ser de 4.3 para afectas por VPH tipos 16 y 18, pasa a ser de 8.8 si coexiste

infección por el VHS-2 [73].

En estudios recientes [74] se ha comprobado como las alteraciones del crecimiento y la transformación en la morfología celular se han producido al introducir el genoma vírico del VHS-2 en queratinocitos previamente inmortalizados e infectados por VPH 16/18; ésto supone que se produce sinergismo entre VHS-2 y VPH a la hora de iniciar o promover la carcinogénesis cervical.

La infección por el VIH predispone a la aparición de ciertas neoplasias, entre las que destacan el sarcoma de Kaposi y algunos linfomas. La relación con el cáncer de cuello no está tan clara, ya que no sólo depende de la inmunodepresión, sino de otros factores de riesgo inherentes, comunes en la conducta sexual y de interacción a nivel celular entre este virus y el VPH. Ya en el año 1.993 los CDC ("Center Disease Control") ampliaron la definición del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) incluyendo a las mujeres VIH positivo con carcinoma cervical uterino.

Maiman y cols [75] sobre una serie de 725 pacientes VIH positivos encontraron 28 cánceres de cérvix; siendo en el 93% de los casos el cáncer la primera manifestación de la enfermedad, resultó en estas pacientes la sexta manifestación de la enfermedad por orden de frecuencia. En las pacientes con VIH positivo y diagnóstico de cáncer, había un 55% que eran cáncer de cuello uterino, por delante de los linfomas no Hodgkin y del sarcoma de Kaposi. El diagnóstico del cáncer en este grupo de pacientes fué anterior, en la mayoría, al de la infección viral; al contrario de lo que ocurre con otros tumores, donde el diagnóstico se hace como promedio 2 o 3 años después del diagnóstico del VIH.

Las recurrencias fueron superiores al 88% tras 1 año de seguimiento. Deducimos pués que el cáncer de cuello uterino es una enfermedad que define al SIDA y es, el más frecuente de los cánceres relacionados con esta enfermedad.

BIOLOGIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

CIRCULO ESCAMOCOLUMNAR

El cuello uterino está fundamentalmente constituido por tejido conjuntivo fibroso, las fibras elásticas son muy escasas, lo mismo que las fibras musculares lisas, que están en mucha menor proporción que en el resto del útero. El epitelio que lo recubre es de dos tipos distintos: la zona ectocervical, en contacto con la vagina, o *portio* está tapizada por un epitelio escamoso estratificado; la zona endocervical está cubierta por un epitelio cilíndrico monocapa.

El límite entre ambos epitelios, escamoso y cilíndrico, no es brusco, y suele existir una zona de transición o escamocilíndrica, de no más de 1 mm de longitud [76], formada por varias hileras de células en distintos grados de maduración, y con las características citológicas típicas de la metaplasia escamosa; la visión con el microcolpohisteroscopio es característica con una línea azul separando las células escamosas, que están solapadas sobre las columnares. El aspecto colposcópico es el de una franja plana de epitelio, más pálido y delgado de lo habitual, con orificios glandulares de diversos tipos, que no es otra cosa que la "vanguardia", aún inmadura, de un epitelio metaplásico en reparación.

¿Dónde se encuentra el límite entre ambos epitelios?, en un principio se decía que se encontraba a nivel del orificio cervical externo (OCE), aunque hoy se ha demostrado que ésto no suele ser así, y que a lo largo de la vida sexual madura de la mujer, e incluso a lo largo del ciclo, la zona de transición suele estar por fuera del OCE, al contrario que en la infancia y en la menopausia.

La importancia de esta zona de transición es que va a ser en ella en la que se inicien la mayoría de los procesos cervicales premalignos [77] , y por lo tanto el

lugar de asiento más común de la patología maligna que nos ocupa. Los carcinógenos víricos tienen especial tropismo por células de esta ubicación, la célula subcolumnar o de reserva o la célula metaplásica parecen ser el blanco ideal; son células en continuo cambio, con un gran "tournover", en proliferación activa, por lo que la inclusión del genoma vírico en el propio del huésped va a conducir a la creación de "células transformadas", este hecho supone el primer paso hacia la malignidad. Al tratarse de tumores que aparecen con más frecuencia en postmenopaúsicas, y al estar la unión escamocilíndrica en el conducto cervical, la mayoría de los tumores son inicialmente de crecimiento endocervical, mientras que en la mujer sexualmente madura son ectocervicales.

La importancia de visualizar la unión escamocilíndrica cuando se realiza una colposcopia está basada en lo dicho hasta ahora, ya que nunca se podrá informar una colposcopia como normal si no se ha podido visualizar la totalidad de la zona de transición del círculo escamocolumnar.

FUNDAMENTOS DE LA ONCOGÉNESIS VÍRICA

Las dos últimas décadas han supuesto el resurgimiento y la aceptación de un concepto muy antiguo: el importante papel de las infecciones por virus en la génesis de cánceres humanos [78]. En 1.966 Peyton Rous recibió el premio Nobel por el descubrimiento de virus inductores de tumores, previamente Ellermann en 1.908 observó que una determinada leucemia que afectaba a las aves era capaz de transmitirse de un animal a otro.

Entendemos por *cancerogénesis* el mecanismo por el que se origina el

cáncer y por *cancerogenia* el proceso general a través del cual se desarrolla, desde la alteración inicial hasta su aparición y evolución posterior. La cancerogénesis tienen lugar en la lesión puntual producida en la molécula de ADN, la cancerogenia constituye un proceso largo en el que se distinguen varias fases: *iniciación*, inmediata a la cancerogénesis propiamente dicha, otra de *promoción* y otra de *progresión*, que desemboca en la aparición del cáncer como entidad patológica.

Existen datos epidemiológicos y de laboratorio que sugieren que el cáncer cervical surge a través de diversos pasos etiológicos, el más precoz sería la infección de mujeres jóvenes por tipos específicos de VPH, a través de las relaciones sexuales. La infección cervical por VPH, a menudo da lugar a lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; esta infección generalmente se resuelve espontáneamente, incluso a nivel molecular, en meses o pocos años. Infrecuentemente las lesiones de bajo grado o las infecciones por VPH persisten y progresan a lesiones de alto grado. ¿A qué se debe esta progresión?, los factores de riesgo de progresión son desconocidos, pero influyen el tipo de virus, la intensidad de la infección, factores de crecimiento y la inmunidad celular; también parecen ejercer efecto adyuvante factores nutricionales o la coinfección con otros gérmenes patógenos.

A nivel molecular la invasión se asocia con la integración del ADN viral en el genoma de la célula, después los diversos pasos en la carcinogénesis cervical parecen ser fundamentalmente los mismos en todas partes, teniendo un papel central la infección por VPH. Lo que sí varía por regiones es la importancia de los cofactores etiológicos, como por ejemplo el tabaco.

En las décadas de los años 50 y 60 se comprobó como existían patologías tumorales en las que la relación causa efecto (proceso infectivo viral) estaba demostrada, tal es el caso del virus de la leucemia humana de células T tipo HTLV-1, en la leucemia de células T del adulto o el virus de Epstein Barr en el linfoma de Burkitt; mientras que hay otras muchas que se basan en evidencias epidemiológicas, en el caso del VPH existen además otros motivos que permiten sustentar tal afirmación, son los siguientes:

a) son infecciones muy frecuentes en el aparato genital.

b) en animales son capaces de producir tumores genitales.

c) en algunas ocasiones, inducidos por otros cofactores carcinógenos, las lesiones benignas pueden progresar hacia lesiones malignas.

Los estudios realizados llevaron a la conclusión que la oncogénesis era un proceso gradual, generalmente lento, y multifactorial, siendo uno de estos factores el factor viral. La imposibilidad técnica y ética que aparecía con la experimentación en humanos limitó mucho todos los trabajos de investigación durante varias décadas hasta la aparición de la Biología Molecular, ésta ha facilitado el estudio de moléculas importantes en todo este proceso, así como la posibilidad de crear líneas celulares experimentales que actuarían a modo de "incubadoras" para realizar trabajos de investigación.

Inicialmente se comprobó como tras la introducción de ADN viral en cultivos celulares, se conseguían "actividad transformadora" e "inmortalizadora", pensando que la codificación de proteínas virales podría ser la responsable de esta transformación maligna. En un primer momento los estudios se centraron en la expresión de E7, más recientemente se ha comprobado como también E6 y E5 han mostrado la misma actividad. La eficacia transformadora a través de la

expresión de estas proteínas es mucho mayor en los VPH de alto que en los de bajo riesgo.

Cuando el virus llega a la célula huesped el ADN puede permanecer aislado, de forma episiomal, o puede incluirse en el genoma de la célula infectada; en el primer caso tendriamos una infección latente o una lesión benigna y en el segundo caso sería la primera parte de una transformación celular. En muy pocas ocasiones encontraremos carcinomas con el ADN viral de forma episómica [79] . El lugar de la integración del ADN es muy variable, el del VPH 18 suele hacerlo próximo al oncogén celular c-myc, en el cromosoma 8, aunque generalmente no existe un punto común para la integración viral del cromosoma en el huésped. Una vez finalizada la integración, el resultado final es la variación del genoma de la célula afecta, variación que se transmitirá a toda su progenie celular, de forma clonal generalmente (crecimiento clonal tumoral a partir de una célula). El ADN viral codifica algún "factor" que no es primaria e inicialmente transformante *per sé*, sino que actúa de forma lenta y a distancia, se induce así la formación de tumores con una latencia larga, este mecanismo es el denominado de "transregulación".

Como decíamos el lugar de inclusión del ADN viral en el huésped es variable, sin embargo no lo es la zona por la que se rompe el ADN viral para incluirse en el huésped, siempre hay una rotura a nivel de E1 o de E2, cerca de E6 y E7, que permanecen intactos y ahora sin la regulación normal que sobre ellos ejercía E2 en la transcripción. La desregulación podría ser crítica en el comportamiento biológico de los tipos de VPH de alto riesgo [80] ; se crean así células inmortalizadas que pasan pronto a ser aneuploides o pseudodiploides. Pero *per sé* la expresión de los genes E6 y E7 no es suficiente para el desarrollo de un fenómeno maligno, va a ser necesaria la implicación de proto-oncogenes y

genes supresores tumorales en todo este complejo sistema como más adelante veremos.

De lo enumerado hasta el momento se explica bastante bien como los VPH pueden inducir proliferación celular, pero ¿cómo se pasa de la proliferación a la transformación?, los mecanismos transformantes resultan menos claros que aquellos que inducen proliferación. La mejor respuesta a la pregunta anterior viene dada al encontrar un grupo celular con menor capacidad de controlar y reparar mutaciones y alteraciones celulares que una célula normal; ésto origina un acúmulo de pequeñas anomalías en los procesos celulares, aumentando finalmente las posibilidades de desarrollo del cáncer.

No solamente nos encontraríamos con células incapaces de reparar sus "atipias", sino que no serían "buenas respondedoras" ante estímulos diferenciadores y reguladores celulares como el ácido retinoico o el calcio, siendo entonces más susceptibles de ser alteradas por agentes tóxicos. Lo anterior nos introduce en el tema de la gran importancia que tienen los cofactores, unos actúan como factores activadores de la replicación viral, otros actúan alterando la respuesta inmunológica del huésped y otros por último como agentes mutagénicos. De todas formas, los mecanismos precisos mediante los cuales actúan los cofactores son aún poco conocidos.

ONCOGENES Y GENES SUPRESORES TUMORALES

Recientemente estudios de genética molecular han comprobado como algunos subtipos oncogénicos del VPH interactúan con genes y proteínas claves en la regulación del ciclo celular; ésto unido a la capacidad oncogénica del VPH,

que se había comprobado mediante estudios epidemiológicos, ha hecho que sea un campo de investigación muy amplio y con continuos avances en la actualidad.

Antes de meternos de lleno en este tema tan apasionante sería conveniente sentar claramente unas definiciones:

1.- Proto-oncogenes u oncogenes celulares (c-onc): son aquellos genes encargados de intervenir en la regulación del crecimiento y diferenciación normal de la célula. En el genoma humano se han descrito unos 40 proto-oncogenes, funcionalmente existen cuatro grupos: los que codifican para proteínas nucleares (myc, myb, fos, jun y ski), los que lo hacen para señales de transducción (K-ras, H-ras y N-ras) y aquellos para factores de crecimiento (sis y k-FGF) y para receptores de factores de crecimiento (erbB y fms) [81].

2.- Oncogenes (v-onc): son la expresión génica anormal de un proto-oncogén; el v-onc es la versión maligna del c-onc. La expresión génica anormal se logra por medio de mutaciones, translocaciones o truncaciones.

3.- Genes supresores de tumores: son secuencias de ácidos nucleícos que codifican proteínas encargadas de regular el crecimiento, la diferenciación celular y el proceso de apoptosis ("muerte celular programada"). Si hay ausencia de estos genes o existencia de mutaciones se produce la pérdida de sus funciones, y en consecuencia la adquisición de un fenotipo maligno; se produce la "desprogramación de la apoptosis" que es la causa fundamental de la oncogénesis [82]. Los más estudiados son el Retinoblastoma y la p53 ("guardian del ciclo celular").

La proteína del retinoblastoma (Rb) actúa como inhibidora del ciclo celular, inhibe factores transcripcionales claves implicados en el paso G0/G1 a S; la p53 lo inhibe por medio de la activación de un inhibidor de las Creatín-kinasa (CDK), el p21. Cuando el gen Rb está intacto es protector frente al desarrollo tumoral, es

preciso que se pierdan los dos alelos de este gen para eliminar su función protectora, cuando ésto ocurre hay una compensación por otro gen supresor, el p53; así el aumento de la acción de la p53 conduce a una eliminación eficaz, por apoptosis, de las células con crecimiento desordenado [83]. Para que los distintos momentos del ciclo celular se regulen satisfactoriamente es preciso que exista un adecuado control del sistema de las ciclín-kinasas dependientes, van a ser las formas hipofosforiladas de las proteínas Rb, la p107 y la p130, las que se encarguen de ésto.

El VPH a través de la oncoproteína E7 establece un bloqueo de las proteínas p107 y p130, así como zonas de unión e interacción con el gen Rb-1, inactivando así su actividad supresora tumoral. La E6 produce la degradación celular de la p53 e inactiva su acción oncogénica, así cuando la E7 altera la función de Rb, si la p53 está bloqueada por la formación de complejos con E6, no se puede corregir el defecto del control celular lo cual permite la proliferación celular de forma no controlada [84].

Numerosos y recientes trabajos sugieren la participación de proto-oncogenes, mediante su inactivación, en la génesis del carcinoma cervical. Estos datos bien documentados, aunque escasos, son en algunos aspectos contradictorios; la mayoría de los estudios están basados en un pequeño número de casos y usan técnicas diversas para la detección de la expresión de proto-oncogenes alterados.

Las alteraciones cromosómicas han sido descritas en multitud de estudios, salvando las dificultades técnicas que supone obtener bandas adecuadas de ADN en el estudio de tumores sólidos; se han presentado alteraciones en el cromosoma

1 [84], pero también ocasionalmente se han encontrado en los 4, 5, 6, 11, 13, 17, 18 y 21; sin duda el que aparece con más frecuencia afecto, con su desaparición, es el 1 (54%). También han sido descritas delecciones, translocaciones (la más común es con el 3) y formación de isocromosomas.

La pérdida de heterocigosidad (LOH) nos ayudará a localizar los segmentos específicos donde se ha producido la alteración genética, se observa predominantementes en los cromosomas 2, 5 y 11, y con menor frecuencia en los X, 1, 4, 6, 10, 17 y 18 [85].

Ocadiz y col (1.987) [86] comunican la amplificación y la recolocación del oncogén *c-myc* en aproximadamente el 90% de los carcinomas uterinos (n=35). La mayoría de los tumores estudiados se encontraban en el estadio II, la amplificación fué detectada en el 48% de los casos.

En otro estudio se analizaron 72 casos de carcinomas en estadios I y II, Riou y col (1987) [87] encuentran una sobreexpresión del c- myc detectada con Northern y slot-blot en 25 tumores, en niveles de 4 a 20 veces por encima de lo normal en tejido sano. El otro grupo de comparación eran aquellos que presentaron niveles de c-myc mARN normales. Así se editan unas diferencias estadísticamente significativas con p = 0,001. Los niveles de supervivencia libre por encima de 18 meses fueron del 49% y del 90% respectivamente. Este autor concluye por ello que en tumores de otras localizaciones el incremento de niveles de la transcriptasa c-myc está asociado de forma significativa con alto riesgo de recaída, independientemente de otros factores pronósticos. La sobreexpresión del c-myc iguala o nivela el peso como factor pronóstico al estado de los ganglios linfáticos [87].

El mismo grupo (Riou y col) [88] aporta en el 100% y en el 70% de los tumores mutaciones y delecciones, respectivamente, del gen c-myc. Estos resultados están generalmente en la línea de los estudios de Kholer y col (1.989) [89], donde se expone la sobreexpresión de c-myc en 5 de 7 carcinomas cervicales, y demuestra, mediante inmunohistoquímica, la localización de la proteína del c-myc en las células del estroma tumoral.

Basado en los estudios de las líneas celulares del carcinoma cervical primario, la integración del VPH-16 ha sido localizada en los cromosomas 20ptr-20q13 y 3p25-3qtr, regiones éstas que también contienen los oncogenes c.-src 1 y c-raf 1 respectivamente. La integración del ADN/VPH 18 en células He La se produce dentro del gen c-myc, en cuya amplificación se incluye. De este modo, algunos autores sugieren que la cis activación del c-myc por el VPH estaría explicando la forma de transformación maligna de células cervicales (Di Lucca y col 1.989) [90].

El c-Ha-ras 1 aparece exteriorizado al menos en un alelo en el 36% de tumores heterocigóticos y la mutación en el codon de bases en el 12-24% de tumores muy avanzados. En un 40% de tumores con mutación cromosómica aparecía delección de este gen (Riou y col 1.988) [88]. Empleando anticuerpos dirigidos contra el p 21 ras, Sagae y col [91] estudiaron la reactividad de 170 carcinomas cervicales y notaron una sobrexpresión de p 21 en el 75% de los queratinizantes, en el 54% de los de células grandes no queratinizantes, pero sólo en el 38% de los de células pequeñas. En el análisis estadístico de la correlación entre la sobreexpresión del p 21 ras y el pronóstico, el p 21 ras positivo queratinizante y los de células grandes no queratinizantes tenían peor pronóstico, mientras que los de células pequeñas tenían mejor pronóstico en comparación con

los p 21 ras negativos. Los autores concluyen que la expresión de p 21 ras es uno de los parámetros a tener en cuenta en el carcinoma cervical como factor pronóstico.

En conclusión, la inactivación de proto-oncogenes y el bloqueo de genes supresores de tumores, tienen un papel importante en el desarrollo y en la progresión del carcinoma cervical, su relación con el pronóstico es verdaderamente probable. Estos resultados que en principio pueden ser preliminares necesitan de futuras confirmaciones.

Actualmente, es por ésto, que la investigación de este campo en el carcinoma cervical es útil en el estadio preclínico y no tiene implicaciones, por el momento, ni en el diagnóstico ni en el tratamiento.

FACTORES DE CRECIMIENTO CELULAR

Las células derivadas de tumores malignos han demostrado tener dos propiedades *in vitro*: ① la inmortalidad y ② la independencia absoluta de factores reguladores del crecimiento. Las células normales del adulto y las del recién nacido tienen *in vitro* limitadas su replicabilidad y su crecimiento por medio de la muerte celular programada ("apoptosis"). Van a ser los genes de las estructuras de lectura abierta ("open reading frames" ORFs) E6 y E7 los que originen la transformación fenotípica [92].

Los oncogenes celulares (c-onc) o proto-oncogenes son aquellos genes encargados de regular el crecimiento y diferenciación celular normal, además también dentro de sus funciones encontramos la producción de factores de

crecimiento y sus receptores; dentro de éstos tenemos: · receptores de factores de crecimiento (erbB y fms) y · factores de crecimiento (sis y k-FGF) [81].

Aunque existen gran número de trabajos referidos a este tema, los más estudiados han sido el c-erb-B2 y el EGF-R, respecto al primero está comprobada la disminución de la supervivencia en pacientes con tumores que sobreexpresan este gen [83] y en el segundo ocurre de forma similar [93].

En el epitelio normal la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico se hace fundamentalmente a nivel de células en profundidad, siendo mínima en las más superficiales. La atenuación en la expresión del receptor en la superficie refleja la pérdida de la capacidad proliferativa celular y traduce su diferenciación para la posterior exfoliación. La sobreexpresión del EGF-R se ha comprobado en otros cánceres escamosos a otros niveles (vías aéreas, aparato digestivo,...).

Fueron Pfeiffer y col [94] quienes en 1.989 compararon la expresión de este receptor en 52 casos de cáncer escamoso con 40 biopsias de cérvix normales; encontraron elevada la expresión en todos los casos respecto de los controles y se definió peor pronóstico cuanta mayor expresión había de éstos. No existe acuerdo entre los autores [95], en los casos de sobreexpresión del receptor con tipado negativo para el ADN del VPH, para algunos el riesgo y el pronóstico del cáncer cervical no aumentarían.

El mecanismo por el que se produce el aumento en la expresión del receptor EGF se debe a la "estabilización postranscripcional" de las proteínas EGF-R una vez que se ha incluído el ADN viral en el genoma celular, en concreto

las E6/E7; el efecto de E6/E7 no es directo, existen otros pasos que aún hoy son desconocidos [96].

El gen erbB (HER-2/*neu*) codifica un receptor de la tirosina kinasa, tiene una estructura muy similar al EGF-R; su amplificación y sobreexpresión aparecen en el 20-30% de los cánceres de mama [97] y ovario [98] y en el 10% de los de endometrio [99] . A nivel del ectocérvix la forma de expresión del HER-2/*neu* es similar a la del EGF-R, no ocurre así en el epitelio endocervical, aquí el EGF-R se expresa en el estroma y el HER-2/*neu* en el epitelio glandular.

La mayoría de los trabajos se han realizado sobre tumores cervicales de estirpe glandular encontrando sobreexpresión en 2 de 7 casos (Berchuk y col [100]), o en el 25% de 44 casos de adenocarcinoma en el estudio de Kihana y col [101]; en este último además se asociaba con peores índices de supervivencia.

Muy brevemente, comentar que en ocasiones pueden ser factores inhibidores del crecimiento celular los que estén alterados y originen una proliferación celular desmesurada y por lo tanto anómala. En este grupo tenemos el Factor Transformante de Crecimiento Beta (TGF-β), forma una familia que agrupa a varios: TGF-β, activina, inhibina y la sustancia inhibidora mulleriana. El más conocido y etudiado es el TGF-β, que se codifica por tres genes en humanos (TGF-β1, TGF-β2 y TGF-β3); primeramente la molécula formada es biologicamente inactiva, tras su activación se une a receptores I y II de células de superficie y realiza sus efectos sobre la célula a través de la vía de la serina/treonina-Kinasa, con la consiguiente detención del ciclo celular en G_1.

La pérdida de la respuesta inhibitoria ejercida por el TGF-β sobre la célula

podría explicar el crecimiento celular aberrante y el origen de displasias y cánceres; la presencia de genes virales en el ADN de células del huésped potenciaría más aún estos efectos [102].

HORMONAS ESTEROIDEAS Y CÁNCER DE CUELLO

Las hormonas esteroideas, junto con las tiroideas, vitamina D3 y ácido retinoico, forman parte de un grupo de señales endocrinas que no precisan ni receptores de membrana, ni de segundos mensajeros para llevar a cabo sus funciones; son sustancias que penetran sin dificultad en el interior de la célula, llegando al núcleo donde interaccionan con receptores hormonales nucleares; una vez unidos se integran directamente en la "maquinaria reguladora" de la transcripción de genes específicos. Los receptores nucleares regulan la expresión de genes, la producción de ciertas proteínas específicas y controlan la proliferación celular.

Siempre que se habla de la "proliferación celular" y de sus mecanismos de regulación cabe hipotetizar que la alteración de éstos puede derivar en la aparición de crecimiento celular incoordinado y anárquico, que no es otra cosa que la aparición, en mayor grado, de células displásicas o neoplásicas.

Los receptores celulares hormonales fueron descubiertos a principios de los 60 por Jensen y O´Malley [103] ; hoy se sabe que el receptor nuclear se encuentra en estado nativo, esto quiere decir que está unido a varias proteínas, las más conocidas son las hsp90 y la p59; al encontrarse en estado nativo permanecen enmascaradas varias de sus funciones, la interacción con la hormona hace que se produzca el desensamblamiento de esta estructura y permitir así que el receptor

en un siguiente paso interactúe con el ADN.

En el endometrio y en la mama el estímulo estrogénico elevado, o no contrarestado por la progesterona, sobre estroma y epitelio aumenta la incidencia de adenocarcinoma de endometrio y mama. A nivel cervical se ha comprobado como las mujeres que utilizaban anticoncepticos orales hormonales (AOH) tenían mayor incidencia de adenocarcinoma cervical, corrigiendo los factores de confusión existentes [64].

¿Cómo producen los AOH este aumento de incidencia ?, favoreciendo la persistencia y la exacerbación de la infección por el VPH; este aspecto se ha desarrollado ampliamente al estudiar el papel del VPH en la génesis del cáncer de cérvix y la relación existente con el estímulo hormonal. *In vitro* se ha comprobado como las hormonas esteroideas favorecen la replicación viral.

Señalar en este punto también como las hijas de madres que consumieron dietil-estilboestrol, como hormona esteroidea en el tratamiento de amenazas de aborto, presentaban una elevada incidencia de adenocarcinoma cervical, en la variedad de células claras [76].

En el capítulo de la quimioprevención será abordado con mayor extensión la importancia que ciertas sustancias biológicamente activas pueden tener en la prevención del cáncer cervical, aplicadas sobre la población sana. Una de estas moléculas es el ácido retinoico [104] que actúa sobre las células a través de receptores (CRABP y CRBP), se ha comprobado como éstos están presentes en las células basales de cérvix normales y aparecen disminuídos en caso de displasias y en mayor modo si existe cáncer cervical [105] .

Masood y col [106] analizan en 54 casos de adenocarcinoma cervical la expresión de receptores de estrógenos y progesterona, llegando a la conclusión de que su expresión se relaciona de forma inversamente proporcional con el grado histológico de la FIGO, y que la expresión positiva de estos receptores en el adenocarcinoma cervical se asocia con supervivencia más prolongada.

Concluir diciendo, que aunque en menor cuantía que en los cánceres de endometrio y mama, el cáncer cervical tiene también, en algunas de sus variedades, una etiología hormonal esteroidea que en un futuro podrá emplearse como base de un tratamiento médico a utilizar en esta neoplasia.

HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

LESIONES PREINVASIVAS PRECURSORAS

A) Escamosas

Es un término que hace referencia a los cambios celulares que acontecen en el seno del epitelio, estas lesiones han recibido la denominación de displasias, neoplasias intracervicales (CIN) y, últimamente según la nomenclatura del Sistema Bethesda [107], lesiones escamosas intraepiteliales (SIL).

El espectro del CIN, en sus tres grados, viene definido por términos de extensión, atipia y polimorfismos nuclear / celular, también en términos del grado de desestructuración de la normalidad en la estructura epitelial.

Se consideraron a estas lesiones desde muy antiguo (Schauenstein 1.908, Pronai 1.909, Rubin 1.910) como preinvasivas o precursoras de la enfermedad invasora, las denominaron "cánceres superficiales". Lo que hasta hace unos años era una sospecha, hoy se ha podido demostrar con los estudios de biología y genética molecular (análisis de la ploidía, cuantificación de factores de crecimiento y proteínas supresoras tumorales etc). La traducción citológica, las imágenes colposcópicas y las características histológicas serán revisadas brevemente en este capítulo.

Derivadas de multitud de estudios epidemiológicos se han obtenido diversas conclusiones referidas a la historia natural del CIN: a) pueden regresar, b) pueden persistir o c) progresar hacia el crecimiento invasivo. Habitualmente las lesiones de alto grado son las que con más frecuencia progresan a cáncer invasor, mientras que las de bajo grado lo hacen en menor frecuencia, y necesitarán mayor número

de años. Rara vez espontáneamente una lesión displásica desaparece per sé, cuando las atipias leves regresan probablemente sea debido a que son lesiones de tipo irritativo y no premalignas. Recientemente los resultados del SEER [108] (Surveillance Epidemiology and End Results Database) han visto como el carcinoma *in situ* y el invasor han presentado un discreto aumento respecto a años anteriores.

Citológicamente la terminología aplicada en los últimos 50 años ha cambiado bastante, George Papanicolau establecía cinco categorías (Tipo I a tipo V); con el cambio de la nomenclatura histológica de displasia hacia CIN también fué preciso el cambio de la terminología citológica, que se llevó a afecto en Bethesda en 1.993, tras el inicial de 1.988 [109]; se conseguía así el objetivo de facilitar la comunicación entre clínico y patólogo.

Las células típicas de estas lesiones son los denominados Koilocitos, descritos por Koss y Durfee en 1.956 [76], se caracterizan por la vacuolización del citoplasma perinuclear y la presencia de dos o más núcleos; esta morfología celular sugiere infección viral. La "atipia koilocítica" es indicativa de polimorfismo y marcada aberración de células y núcleos; sin embargo, la Koilocitosis no es prueba específica de infección viral, será necesaria la demostración del ADN viral para confirmarlo.

Los núcleos son grandes, hipercromáticos, irregulares en forma y tamaño, la cromatina presenta agrupación granular fina en las lesiones leves y granular grosera en las graves; la presencia de nucléolos es rara.

Las alteraciones morfológicas del CIN se hacen evidentes con la valoración

de la maduración, la organización y la polaridad celular, el aspecto nuclear y por la actividad mitótica de éste. Para definir el grado de CIN va a ser fundamental el nivel del epitelio en que se ubiquen las células inmaduras: si se confinan al tercio inferior CIN I, si llegan a tercio medio CIN 2 y si alcanzan al tercio superior CIN 3. La polaridad celular se pierde cuando las células sufren alguna alteración intrínseca secundaria generalmente a la infección por VPH, así las clonas de células transformadas crecerán anárquicamente y sin responder a los sistemas de regulación de crecimiento celular. La anormalidad en la actividad mitótica también será un parámetro mensurable a la hora de catalogar un CIN; en las de alto grado las mitosis aparecen en gran número, se extienden al tercio medio y superior del epitelio y dan lugar a formas celulares monstruosas y aberrantes, muy cercanas a las tumorales. Se ha comprobado como en el 85% de los casos existe correlación entre la atipia histológica celular y la determinación de la ploidía del ADN; Winkler [110] encontraba como el 18% de las mitosis anormales tenían ADN diploides o poliploides y el resto (82%) aneuploides. Se establece también en algunos trabajos relación entre el tipo de alteración en la mitosis (metafase anormal, dispersión cromosómica, mitosis en anillo, mitosis gigante, mitosis multipolar...) y el grado de ploidía del ADN, la más habitual es la dispersión cromosómica y la metafase anormal.

Colposcópicamente hay una serie de lesiones atípicas que sugieren la existencia de CIN o SIL y que serán susceptibles de biopsia y estudio anatomopatológico. La base del estudio colposcópico es la traducción óptica de las alteraciones morfológicas celulares y de disposición arquitectural. El acúmulo de células queratinizadas en la superficie del epitelio, la presencia de vascularización aumentada, la disminución del metabolismo glucogénico (test de Schiller), la vasoconstricción exagerada de las zonas ante la tinción con ciertos

productos (ácido acético,...), van a tener una traducción colposcópica clara.

Los CIN de bajo grado presentan cambios vasculares, mosaíco y punteado, como las alteraciones están profundas en el epitelio no suele haber mucha opacificación tras emplear ácido acético. Estos hallazgos colposcópicos son con mucha frecuencia confundidos con cambios que pueden ocurrir en el embarazo, con la metaplasia escamosa o con cambios reparativos/ regenerativos. El grado medio también presenta punteado y el epitelio sí se torna acetoblanco al ponerse en contacto con acético. El caso más avanzado presentará mosaíco, epitelio acetoblanco y vasos atípicos.

La neoplasia cervical intraepitelial puede ocurrir en el ectocérvix y en el canal endocervical, aunque es más habitual en la superficie de las glándulas del epitelio glandular ectópico. Las atipias más indiferenciadas tienden a ocurrir en el seno glandular, el número de glándulas afecto variará en un rango de sólo algunas o la mayoría, mientras que las más diferenciadas lo hacen en vagina, a nivel ectocervical. La afectación de glándulas ocurre generalmente alrededor del OCE, pero en ocasiones es a nivel del canal.

Las glándulas habitualmente tapizan el epitelio escamoso ectocervical al producirse la reepitelización en la zona de transformación (ZT), cuando el epitelio escamoso está alterado no se visualizará si no es con el colposcopio, este hecho tiene gran importancia clínica.

¿Qué patrones de crecimiento podemos encontrar en un CIN?, son muy variados. El CIN altamente diferenciado presenta paraqueratosis o verdadera queratosis en el estrato granuloso. La evidencia en la demarcación del límite

estromal es muy importante, puede existir esta separación con formas papilares o con formas lisas. La vascularización de estas papilas y la formación de digitaciones en forma de columna va a ser lo que determine los hallazgos colposcópicos característicos. Particularmente estas papilas son muy marcadas en las lesiones víricas de carácter condilomatoso, aunque son papilas cortas. Las papilas altas son típicas de epitelios con lesiones acantocíticas y de la epidermis.

B) Glandulares

Gloor y Hurlimann en 1986 [111] sugirieron la designación de neoplasia glandular intraepitelial cervical (NGIC) para definir a aquellas lesiones que en el epitelio glandular cervical equivalían a las del epitelio escamoso, con la división en sus tres grados, llegando el más severo a ser identificable con el adenocarcinoma *in situ* (ADC*is*). Posteriormente otros autores [112, 113] han delimitado más claramente estos términos (NGIC; CGIN o GIN).

Resulta muy difícil para el patólogo diferenciar una NGIC grado III de un ADC*is*, e incluso diferenciar una NGIC grado I de un adenoma maligno de cérvix muy diferenciado. Las anomalías celulares presentan un grado variable de alteraciones que se hace más visible en los de alto grado; es muy común la presencia de vacuolas subnucleares con mucina en su interior. Arquitecturalmente las células en las glándulas y éstas en el estroma también van a presentar alteraciones con irregularidades en las criptas, relleno glandular, pseudoestratificación etc. Los afilados límites entre el epitelio atípico y el epitelio columnar no neoplásico tienen características de ADC*is*.

Colposcópicamente estas lesiones aparecen como ZT, con superficies

aterciopeladas y vellosas, lo más frecuente es que las lesiones glandulares no se asocien con colposcopia atípica

Al igual que ocurre con las lesiones escamosas preinvasivas se han descrito varios tipos histológicos que coinciden con los descritos para el ADC*is* y el ADC invasor; el más común es el endocervical, tenemos también el endometrioide y el intestinal, seguidos en frecuencia por las raras variantes adenoescamosas y las de células claras.

La inmunocitoquímica va a ser de gran utilidad en el diagnóstico de estas lesiones, se ha comprobado como las NGIC tienen positividad celular a la tinción del Antígeno Carcinoembrionario (CEA) [114] ; también la marcada actividad citoplásmica se puede definir con el uso de anticuerpos monoclonales específicos, como el HMFG1.

Algunos autores como Brown y Wells [115] han encontrado una asociación elevada entre lesiones escamosas premalignas y glandulares, así en una serie de 105 casos de CIN III (conizaciones e histerectomías) encuentran 17 casos de NGIC; ésto supone que las lesiones glandulares suponen de un 5 a un 30% del total de las lesiones precancerosas presentes en el cérvix.

¿Qué grado de potencial maligno tiene una NGIC ?, la respuesta a esta pregunta se basa fundamentalmente en las observaciones de autores:

- mujeres con NGIC de alto grado tienen con más frecuencia, y a edades más precoces, ADC*is* que las que no lo tienen.
- la histología de las NGIC tiene muchas similitudes con la del ADC*is*.

- el ADC invasor coexiste habitualmente con lesiones glandulares preinvasivas.

- estudios retrospectivos han encontrado diagnóstico de NGIC años atrás en mujeres que luego padecieron un ADC. Boon y col [113] encontraron lesiones preinvasivas glandulares no diagnosticadas en mujeres con ADC 3 a 7 años después.

Así en respuesta a la pregunta anterior decir que las lesiones glandulares de alto grado deben considerarse como de "alto riesgo" en el desarrollo de ADC invasor si no son tratadas adecuadamente.

No está claro como se produce, ni en cuánto tiempo, la progresión de una NGIC de bajo grado a niveles superiores, parece que el tiempo medio es de 1.5 a 3 años y de 12 a 20 años en el paso de las de alto grado al ADC invasor. Hay muchas controversias respecto a lo anterior, ya que hay autores que defienden una epidemiología e historia natural distinta entre unas y otras.

El ADN del VPH no se encuentra casi nunca en las lesiones de bajo grado, mientras que en las de alto grado y en el ADC*is* aparecen entre el 40 y el 70% de los casos, fundamentalmente a expensas del subtipo 18; las de bajo grado derivarían generalmente de lesiones inflamatorias y otros procesos no preneoplásicos [116].

CARCINOMA IN SITU

Fué Rubin quién en 1.910 introdujo el término de carcinoma *in situ*, aunque como tal no se generalizó hasta más de veinte años después con Broders en 1.932

[117]. El comité de expertos en el 1er Congreso Internacional de Citología reunido en Viena definió el carcinoma *in situ* como: "aquellos casos en los que no hay invasión y que muestran un epitelio en la superficie en el que no existen signos de diferenciación. El epitelio señalado puede extenderse a las glándulas subyacentes. Las células de las capas más superficiales pueden mostrar un ligero aplanamiento" [118].

El grado extremo de la displasia cervical o del CIN se correspondería con el concepto clásico del carcinoma *in situ*. La diferencia entre unos y otros no es cualitativa sino cuantitativa, y refleja la posibilidad de evolución de la displasia hacia neoplasia cervical *in situ* (CIN) si no se trata adecuadamente.

A) Carcinoma epidermoide in situ

Se podría definir como el estadio evolutivo más avanzado de la neoplasia cervical intraepitelial; como se decía antes las diferencias son cuantitativas más que cualitativas. Sería en la actualidad equivalente al concepto de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (SILAG).

Se debe hacer la valoración celular y arquitectural histológica de igual forma que se hacía para definir el CIN de menor grado. Las alteraciones arquitecturales en el epitelio son muy evidentes, existe alta densidad celular, hay pérdida de la relación citoplasma-núcleo, predominando el segundo; la totalidad del epitelio está formado por células que han perdido la polaridad, están orientadas en distintos sentidos, están dispuestas en varias filas siendo imposible diferenciar cada uno de los estratos de un epitelio normal. Existe un límite claro entre el epitelio y el estroma; con gran frecuencia el carcinoma *in situ* puede afectar a la superficie de las glándulas, penetrando a veces en profundidad en el lecho glandular, lo cual

puede inducir a error a la hora de valorar si existe o no invasión.

En cuanto al tipo histológico de carcinoma epidermoide *in situ* hay muchas controversias, hay anatomopatólogos que defienden la existencia de tres tipos histológicos, que equivaldrían a los del carcinoma escamoso invasor:

a) los precursores de carcinomas escamosos diferenciados, sería el carcinoma *in situ* de células escamosas, de células grandes o queratinizante; habitualmente situados en el ectocérvix.

b) los de células pequeñas, precursores del carcinoma invasor de células pequeñas; se suelen encontrar generalmente en el interior del canal endocervical.

c) los de células grandes no queratinizante o moderadamente diferenciados, situados generalmente en la zona de transformación, son los tipos de carcinoma *in situ* más frecuentes.

Las anomalías celulares son variadas, traducen ausencia de maduración y diferenciaciación total o parcial; en general la totalidad del epitelio presenta las características típicas de las capas profundas. El citoplasma celular es escaso, el volumen y la forma de los núcleos es variable, en algunos casos pequeños y regulares, otras veces muy voluminosos y con lobulaciones, por lo general suelen estar intensamente teñidos.

Las mitosis están también alteradas en el carcinoma *in situ*; su número está elevado, las mitosis atípicas son bastante frecuentes, generalmente se caracterizan por aumento del número de cromosomas, alargamiento del tiempo de mitosis a expensas, generalmente, de aumentar la metafase y la telofase [6, 119]. La ubicación de las mitosis es de nuevo un dato a cuantificar, generalmente se

encuentran repartidas por todo el espesor del epitelio, fundamentalmente en las capas superiores.

Colposcópicamente el carcinoma *in situ* escamoso podrá adoptar cualquier forma, siendo la más habitual los vasos atípicos, el mosaíco y las leucoplasias de cambios mayores.

B) Adenocarcinoma in situ

El adenocarcinoma *in situ (*ADC*is*) fué descrito después que el carcinoma escamoso *in situ*, por Friedell en 1.953 [76] ; esta definición está basada en la existencia de atipias en el epitelio columnar de las glándulas cervicales, generalmente se afectan las glándulas en superficie y en profundidad, es muy rara la afectación superficial única [120]. Ostor y col (1.984) [121] definen el ADC*is* como aquel con espesor de invasión máxima de 4 mm (con 2,6 mm de promedio) y una extensión en superficie máxima de 30X25 mm (con 7X12 de promedio).

El ADC*is* puede ocurrir en el epitelio columnar de una ectopia o en el canal cervical, es más común alrededor del orificio cervical externo (OCE), en la zona de transformación (ZT), pero si su desarrollo es sobre una zona de ectopia glandular puede localizarse más alejado de éste. La edad también va a influir en su localización, en mujeres jóvenes es más frecuente en el epitelio ectópico, mientras que en las de mayor edad será en el endocérvix.

Lo habitual es que esta alteración estructural del epitelio glandular sea unifocal, aunque hay descrita multifocalidad en el 15% de los casos [122]. En ocasiones el epitelio glandular transformado se cubre por epitelio escamoso

normal, metaplásico o incluso por epitelio escamoso displásico, siendo difícil su diagnóstico.

En los límites del epitelio sano con el ADC*is* es habitual que se presente atipia celular más o menos marcada; si la proliferación en el epitelio glandular es muy localizada sólo encontraremos pequeñas zonas de atipia en el epitelio de separación. En las glándulas con desestructuración marcada (grandes papilas, dilataciones, relleno de la cavidad glandular...) los límites y las diferencias morfológicas de las células entre el epitelio normal y el atípico son sorprendentes.

La atipia se caracteriza arquitecturalmente por la pseudoestratificación celular en las glándulas; en las células lo será por el agrandamiento, la policromía e hipercromía del núcleo y el incremento del ratio de división, con visualización hipercromática del epitelio. Los nucléolos cuando aparecen lo habitual es que sean pequeños, los macronucléolos son escasos. En contraste con el epitelio columnar normal, el epitelio columnar atípico tiene muchas mitosis, mitosis atípicas muchas de ellas, lo habitual es que se encuentren en los márgenes, alejadas de la superficie.

Colposcópicamente la traducción de un ADC*is* va a ser la aparición de un epitelio acetoblanco en la ZT. Ueki y Sano en 1.987 [123] describen cinco hallazgos colposcópicos típicos asociados al adenocarcinoma precoz:

- el primer tipo es el papilar, con un color amarillento pálido tras la aplicación de acético; las papilas son alargadas y no uniformes.
- epitelio grueso, macizo, embotado, naranja pálido y sin patrones específicos.
- el tercer patrón adopta la forma de vasos atípicos.

- los más raros son el cuarto y el quinto, adoptan un patron granular superficial, con vasos atípicos y secrección mucosa en la zona de la lesión.

El tipo histológico más común de ADC*is* es el tipo endocervical [120], seguido por el intestinal y el endometrioide (95.8%, 29% y 16% respectivamente en la serie de Jaworski). En el intestinal es típica la presencia de mucina, células abollonadas con tinciones argentafines positivas y núcleos polimórficos; el número de figuras de mitosis es mucho menor que en el de tipo glandular puro. En el endometrioide las células atípicas se ordenan en columnas, tienen un citoplasma muy reducido, la distribución arquitectural recuerda el epitelio endometrial. Otro tipo es el de células claras, por último el más raro en frecuencia es el tipo papiloglandular. El carcinoma *in situ* adenoescamoso procede vía directa de una metaplasia escamosa donde se ha producido transformación glandular.

Se observan combinaciones de ADC*is* y carcinoma escamoso *in situ* en el 33-77% de los casos [120], y no es infrecuente su hallazgo tras conización por carcinoma epidermoide *in situ*. A veces el ADC*is* también coexiste con el microcarcinoma del epitelio escamoso.

En cuanto a los procedimientos terapeúticos no está dentro de la finalidad de este trabajo el describir cada una de ellas para los carcinomas y adenocarcinomas *in situ*.

CANCER INVASOR

En este capítulo vamos a hacer fundamentalmente referencia a la invasión tumoral inicial, es donde existe más controversia , a la invasión precoz o

microinvasión. Como en anteriores apartados lo haremos por separado para el escamoso y el glandular.

A) Escamoso (Carcinoma escamoso microinvasivo)

¿Cómo se hace la transición del crecimiento local al crecimiento invasivo?, el estímulo que produce que un área de CIN se transforme en un proceso invasivo es desconocido. Se ha observado que la progresión hacia la invasión es más común cuanto mayor es el área ocupada por la lesión precancerosa. La extensión en superficie de una zona afecta, más que por el crecimiento centrífugo de la lesión, resulta de la adición de nuevas áreas de epitelio atípico en la periferia, lo anterior se observa muy bien en el estudio microscópico de la lesión.

El concepto de carcinoma microinvasor de cérvix es una entidad diagnóstica introducida en 1.947 por Mestwerdt [76], este autor decía que estos cánceres con invasión limitada tenían muy buen pronóstico y no necesitaban de tratamientos quirúrgicos tan radicales como aquellos de extensión local cervical más avanzada. A la hora de influir sobre la supervivencia está claro en el tumor que nos ocupa que van a ser el grado de invasión del estroma cervical, la afectación de espacios linfovasculares y el volumen tumoral, los principales factores a tener en cuenta. Estos factores pronóstico van a influir claramente en la radicalidad del tratamiento, y éste va a condicionar la supervivencia y las recidivas.

La Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) en su clasificación por estadios hace referencia a los carcinomas microinvasivos, entre 1.961 y 1.994 esta clasificación se ha modificado en siete ocasiones, y no sólo ésto sino que se han empleado diversidad de términos hasta llegar al actual:

carcinoma oculto, carcinoma preclínico, carcinoma precoz etc.

En 1.974 la Sociedad de Ginecólogos Oncólogos (SGO) de Estados Unidos define el carcinoma microinvasor como aquel cuyo epitelio neoplásico invade en profundidad el estroma en menos de 3 mm, desde la membrana basal del epitelio, sin estar demostrada la afectación linfovascular [124]. En la década de los 70 se quiso dar mucha importancia al volúmen tumoral estableciendo los límites del microcarcinoma en 350 mm^3, Burghardt y Holzer [125] establecen el límite máximo en 500 mm^3; esta definición volumétrica no era una buena forma en la práctica y no era posible hacer un estándar internacional. En 1.988 la FIGO adopta la definición de la SGO modificada, y en la última revisión de 1.995 se ratificó de la forma que sigue:

IA	Cáncer invasor sólo diagnosticado microscópicamente. Todas las lesiones de mayor tamaño y de invasión no superficial son cánceres en estadio IB. La invasión queda limitada a un máximo de 5 mm de espesor en profundidad en el estroma y no más de 7 mm en superficie. (El espesor de la invasión no debe superar los 5 mm desde la base del epitelio o desde la superficie glandular. La afectación del espacio linfovascular no alteraría la definición de este estadio).
IA1	La medida de la invasión del estroma no superará los 3 mm de espesor y los 7 mm de superficie.
IA2	Invasión mayor de 3 mm en profundidad pero menor de 5 mm del estroma y en superficie menor de 7 mm.

Existen multitud de controversias aún en la actualidad, la mayor radica en cúal es la mejor forma de tratamiento de los estadios IA2 de la enfermedad, qué seguimientos se deben realizar cuando se usan tratamientos conservadores, qué porcentaje de recidivas y afectación glandular existe etc. Brevemente vamos a

hablar a continuación de ambos.

--Invasión temprana del estroma **E IA1**

Se produce la invasión y desestructuración de la membrana basal, especialmente a partir de CIN con escasa diferenciación. Las características celulares se definen en el capítulo referido a la citología. Se observan focos de invasión estromal con "*reacción conjuntiva de alarma*" frente a las zonas en las que no existe invasión. Un estroma "suave-blando" sugiere una no invasión con un alto grado de acierto. La invasión del estroma se acompaña a veces de muerte celular, lisis de estructuras epiteliales, y en ocasiones de la visualización de células gigantes con cuerpos de inclusión.

Existen multitud de vías de defensa de tipo inmunológico que tratan de frenar este avance, pero aún así éste persiste; usualmente el estroma aparecerá infiltrado por células linfoides y plasmáticas, lo que nos ayudará en su identificación. Los focos de invasión precoz ocurren simultáneamente en varias zonas, la localización más habitual es el canal cervical, seguido del ectocérvix.

--Microcarcinoma **E IA2**

La invasión aumenta en profundidad y en superficie (de 3 a 5 mm y hasta 7 respectivamente). Creasman en 1.985 [124] definía a este tumor como áquel con extensión mayor de 1 mm^2 en superficie, teniendo el grado de extensión relación directa con el pronóstico. Presentan también una gran reacción estromal.

B) Glandular (Adenocarcinoma microinvasivo)

Las características histológicas y celulares son muy similares a las del

ADC*is*, los focos de invasión en el estroma se asocian con una reacción de tipo inflamatorio crónico alrededor de las células tumorales, fundamentalmente fibroblastos. Las células malignas ocasionalmente tienen aspecto escamoide, con citoplasmas eosinófilos, cromatina clara y nucléolos prominentes [126]. El hallazgo histológico de glándulas "espalda contra espalda" ("back to back") es muy sugestivo de adenocarcinoma microinvasor.

Las medidas de extensión en superficie y en profundidad van a definir la estadificación, similar a la propuesta por la FIGO para el carcinoma microinvasivo escamoso (Estadio IA). El diagnóstico de invasión precoz del estroma en los adenocarcinomas es difícil, la irregularidad glandular, los citoplasmas eosinófilos y las atipias nucleares aumentadas en relación con las del ADC*is* sugieren invasión; también la reacción desmoplástica del estroma, el hallazgo de invasión linfática o la combinación de varias de éstas nos confirmará la sospecha de invasión.

CRECIMIENTO LOCAL DEL TUMOR (cuello-parametrio)

Todas las estrategias de manejo terapeútico de las pacientes con cáncer cervical se basan en los patrones de crecimiento y extensión del tumor, en algunas ocasiones son necesarias técnicas diagnósticas especiales para establecer la correcta extensión tumoral.Todos los tipos histológicos tienen una fase inicial de crecimiento local a nivel cervical, sólo cuando el tumor adquiere cierto tamaño invade estructuras adyacentes.

La difusión de células tumorales hacia cadenas ganglionares pélvicas se hace vía linfática y puede ocurrir en etapas muy iniciales; la difusión hematógena hacia órganos a distancia acontece generalmente en estadios muy avanzados de

la enfermedad, no es la principal vía de diseminación en los epidermoides, sí algo más frecuente en los adenocarcinomas.

A) Extensión cervical

Los cánceres cervicales inician su crecimiento invasor a expensas del estroma fibromuscular del cérvix, lo infiltran o lo comprimen destruyéndolo. Pueden ser endofíticos, exofíticos, o una combinación de ambos. El carcinoma endocervical puro es una entidad a parte y su crecimiento es siempre endofítico.

La dirección de crecimiento en el cérvix varía, el tumor crece eventualmente en todas las direcciones, predominantemente en uno de los labios cervicales o afectando más a uno que a otro. El crecimiento del cáncer es generalmente lateral, dirigiéndose hacia tejidos parametriales, la invasión del espacio parametrial es muy discutida, no hay acuerdo entre los autores. Sólo los tumores voluminosos ("bulky") sobrepasan los límites anterior o posterior del cérvix.

El grado de afectación cervical en profundidad es un factor pronóstico muy importante, y como ya se ha comentado ha servido para definir el concepto de la microinvasión; se ha comprobado como cuando la invasión del estroma cervical es menor de 1 mm la supervivencia, empleando tratamientos poco agresivos, es del 100% [127]. Si la invasión es de 3 a 5 mm el porcentaje de ganglios afectos oscila entre el 2.3 y el 7.5%, en los trabajos de Copeland [128] y Sevin [129], con espacio linfovascular libre o afecto respectivamente.

El grado de invasión del estroma cervical es un factor pronóstico *per sé*, independiente de si existe o no afectación del espacio linfovascular. Tumores de

gran tamaño con escasa invasión, aunque muy raros, tienen muy buen pronóstico [130] ; así como lo anterior es válido para los escamosos en los adenocarcinomas, según las observaciones de Connor [131] , es más importante el volumen tumoral que el grado de invasión del estroma cervical.

B) Afectación parametrial

El cáncer cervical continúa su extensión hacia la zona lateral de los parametrios (anterior, laterales y posterior) llegando al límite más externo que es la pared pelviana; el grado de afectación de éstos condiciona la estadificación según describe el sistema FIGO.

Ober y Huhn en 1.962 [76] determinaron que el límite o barrera entre cérvix y parametrio no era anatómicamente tan claro como se había tratado de definir hasta este momento, crean así el término "zona fronteriza" ("boundary zone") para denominar a la zona imprecisa del límite entre cérvix y parametrio. La afectación de esta zona tiene una gran importancia como factor pronóstico, su traducción clínica principal es la elevada presencia de nódulos linfáticos afectos por células tumorales (>IIB).

Se creía que la extensión se realizaba de forma contínua a lo largo de todo el espesor parametrial, pero Kundrat en 1.903 y Mackenrodt en 1.905 [76], estudiando piezas anatomopatológicas obtenidas de las cirugías realizadas por Wertheim, observaron una afectación discontínua, encontrándose zonas parametriales distales afectas estando libres las proximales, ésto se explicaba por medio de la afectación vascular y la aparición de nidos de células tumorales con su origen en microtrombos.

Existe gran controversia a la hora de definir la invasión tumoral parametrial, hay conocidos patólogos como Nogales [132] que defienden un crecimiento del tumor en forma de "capas de cebolla", sin existir una afectación parametrial histológica real la mayoría de las ocasiones; esta opinión lejos de ser compartida es criticada por muchos autores [76].

Lo más habitual es que el parametrio esté afecto en toda su continuidad a través del ligamento cardinal. El porcentaje de afectación parametrial varía según los estadios, se relaciona de forma directa con el tamaño del tumor, estudios japoneses como el de Matsuyama e Inoue [133] han comprobado como tumores grandes que ocupan hasta el 80% del cérvix presentarán en un 25% de los casos afectación parametrial contínua. Cuando se estudia el parametrio en las piezas tras cirugía radical se encuentra que un 7-10% de estadios catalogados como IB presentan afectación parametrial y como un 66% de los IIB no la presentan [134].

Puede ocurrir que la afectación parametrial sea discontínua, se pueden encontrar focos aislados de tejido tumoral en el parametrio, en relación con vasos sanguíneos o linfáticos que harían de transportadores de émbolos de células tumorales; aunque, como ya se ha dicho, este tipo de crecimiento es más raro que el primero.

Existe una clara relación inversa entre el porcentaje de ocupación del cérvix por el tumor y la afectación parametrial discontínua; así en aquellos tumores grandes que ocupan más del 80% del cérvix el porcentaje de afectación parametrial discontínua es tan sólo del 6.3%, siendo la afectación contínua la norma.

Ya se ha hecho referencia a cómo la afectación parametrial se hace a expensas de la canalización tumoral de los espacios linfovasculares (SLV); la afectación de los vasos parametriales se suele iniciar con la de los vasos linfáticos, seguida a continuación por la de los vasos sanguíneos. A medida que aumenta el tamaño del tumor también lo hace el ratio de linfáticos afectos [76].

Cuando se estudia el tejido conectivo parametrial en autopsias de mujeres sanas se ha podido comprobar la existencia de agrupaciones linfáticas entre las células fibro-elásticas de éste [135], al describir una pieza anatómica raras veces el patólogo define su existencia y por lo tanto su estado de afectación o no.

En la serie de Girardi [136] se ha comprobado como los más afectados habitualmente son los ganglios de la zona paracervical ; así se han encontrado en el 23% de los estadios IIb y en el 14% de los estadios Ib. Lo más importante de la afectación o no de estos grupos ganglionares es su implicación como factores pronóstico, son una estación linfática intermedia entre el tumor y los ganglios pélvicos; su positividad se relaciona directamente con la afectación de ganglios de cadenas pelvianas superiores.

EXTENSION TUMORAL A VAGINA Y UTERO

A) Extensión hacia vagina

El límite macroscópico entre el tumor y el epitelio sano escamoso vaginal no siempre es el mismo que el límite microscópico, puede ocurrir que existan zonas de tumor reepitelizadas por epitelio escamoso sano confundiéndonos en cuanto al grado de afectación vaginal. La anterior afirmación nos va ayudar a

entender como los cánceres cervicales pueden afectar a la vagina de forma contínua o de manera discontínua, y a entender como muchas de las recidivas tumorales a éste nivel no son tales sino persistencias tumorales por extirpación de un manguito vaginal insuficiente.

La afectación contínua a través del tejido conectivo subepitelial de la vagina la hace a ésta rígida, empastada y no flexible al tacto. El epitelio vaginal raras veces está afecto, más aún cuando el cáncer no está en un estadio avanzado. Si la invasión vaginal por el tumor es de forma discontínua la vía de diseminación van a ser los vasos linfáticos, en estos casos los focos de células tumorales pueden ser aislados bajo el epitelio sano, estando a veces éste ulcerado.

Burghardt [76] en su extensa serie llega a la conclusión de que la evidencia histológica de afectación vaginal es poco común, incluso a partir de estadios II de la enfermedad. De este modo sólo un 13% (n=246) de los casos estudiados en estadio II y el 9% (n=149) de los que se encontraban en estadio I presentaban infiltración tumoral vaginal. Clínicamente, con la simple exploración, se detecta infiltración vaginal por el tumor 1 de cada 40 veces que realmente ésta existía [76].

Chen [137] encontró afectación vaginal en 24 de 70 casos (34%), observó como había relación directa entre el tamaño tumoral y la infiltración vaginal; cuando el tumor cervical primario superaba los 2 cm de diámetro encontró afectación vaginal casí en la mitad de los casos (46%), presentando la mayoría (76%) afectación vaginal de forma contínua.

Kindermann y Maassen [76] hayaron afectación vaginal en 52 de los 166 casos estudiados (31%), en 16 de los 52 casos el epitelio vaginal estaba indemne

y se hizo el diagnóstico colposcópico con solución de lugol.

Cuando se analizan series de pacientes sometidas a exenteraciones pelvianas por tratarse de tumores en estadios muy avanzados (III-IV), cifras cercanas al 80% presentan afectación vaginal [138].

B) Afectación uterina (Cuerpo)

Así como el grado de afectación en profundidad del estroma cervical, la afectación parametrial y su cuantía, o la infiltración vaginal y su extensión, hacen todas ellas que cambie la catalogación tumoral dentro de uno u otro estadio, no ocurre así con la afectación de la musculatura o el epitelio del itsmo y cuerpo uterinos.

Como la extensión hacia vagina, la extensión del tumor hacia el cuerpo uterino no se realiza primariamente, de forma habitual, con la invasión del epitelio endometrial; generalmente hay una invasión del estroma subepitelial a través de las canalizaciones linfovasculares subendometriales, el límite entre la mucosa cervical y la endometrial suele estar primitivamente intacto.

Todos los cánceres cervicales escamosos inician su extensión hacia útero afectando primero al tejido músculo-conectivo de la pared uterina; la extensión hacia cuerpo uterino sólo es importante en estadios muy avanzados de la enfermedad. No se ha descrito en la literatura afectación uterina corporal en ningún estadio IB o IIA, pero sí en estadios más avanzados.

AFECTACION DE LOS GANGLIOS LOCOREGIONALES

Los vasos linfáticos son las vías más importantes de diseminación del cáncer cervical, sobre todo en los de estirpe escamosa, los de origen glandular son menos linfotropos. A pesar de ser bien conocida la anatomía linfática del sistema genital femenino las metástasis en los ganglios pélvicos son impredecibles, Henriksen en 1.960 comparaba la afectación ganglionar "con la caída de una bola en el hueco de una ruleta" [76].

Los ganglios que rodean al útero, a nivel de la primera estación linfática, en los parametrios no tienen porqué estar afectos cuando lo están los de la pelvis menor. De igual forma ciertos grupos de ganglios, sobre todo el interilíaco, a pesar de estar en el "camino linfático" más próximos no suelen ser los primeros en afectarse.

Se han agrupado los grupos linfáticos en dos estaciones, la primaria sería la formada por los parametriales, paracervicales, hipogástricos, obturadores e ilíacos externos; la secundaria la formarían los sacros, los ilíacos primitivos, los aórticos y los inguinales.

Como ya se ha dicho en varias ocasiones ciertas características del tumor van a condicionar claramente en la aparición de metástasis ganglionares, las más importantes, y sin actuar ninguna de forma aislada, son: tamaño tumoral, grado de diferencicación, grado de afectación cervical en profundidad y afectación del espacio linfovascular; a medida que aumenta el tamaño tumoral también lo suele hacer el grado de invasión cervical y la afectación del espacio linfovascular.

Los cánceres que ocupan hasta un 10% del volumen cervical usualmente metastatizan en ganglios de la fosa obturatriz y a veces en los del grupo ilíaco

interno; la afectación de ganglios parametriales e ilíacos comunes es enormemente rara. Con el aumento del tamaño tumoral la afectación de los ganglios parametriales es más frecuente, lo mismo que la de ilíacos externos y comunes. Vemos pués como existe una clara correlación entre el tamaño del tumor primario y el ratio de ganglios linfáticos afectos.

La relación existente entre el tamaño tumoral, y por tanto la afectación del espacio linfovascular, con la presencia de metástasis ganglionares ha hecho que la nueva clasificación de la FIGO [139] contemple el tamaño tumoral para los cánceres en estadio IB, dividiéndolos en menores de 4 cm (IB1) y mayores de 4 cm (IB2); Rutledge y col en una serie de 21 tumores (todos estadios IB) por encima de 6 cm encuentra una afectación ganglionar del 38% [76].

Parece que el tamaño por encima del cual la afectación ganglionar se hace más evidente, y que por tanto podría tomarse como punto de corte ("cut-off") son los 3 cm; Delgado [140] en un estudio del GOG confirma lo que ya en muchos trabajos se había dejado entreveer, el cáncer de cérvix en su crecimiento local en el estroma cervical rara vez tiene metástasis pélvicas, éstas aparecerán cuando la enfermedad sea localmente avanzada.

En cuanto al grado de diferenciación celular, parecería claro que los tumores menos diferenciados tuvieran con mayor frecuencia ganglios afectos y ésto empeorara su pronóstico; hay trabajos que con sus resultados apoyan la afirmación anterior [141], mientras que existen otros que obtienen conclusiones contrarias [76]. El GOG con su gran experiencia sugiere que no existe relación real entre el grado de diferenciación celular tumoral y el comportamiento biológico del tumor [142] , a la hora de valorar la incidencia de las metástasis ganglionares.

		Estadio IB		Estadio IIA		Estadio IIB		Estadio III	
Autor	Año	N	%G+	N	%G+	N	%G+	N	%G+
Langley	1.980	152	21.0	–	–	–	–	–	–
Ballon	1.981	22	27.0	16	38.0	32	16.0	24	37.5
Martimbeau	1.982	562	21.3	–	–	–	–	–	–
Noguchi	1.987	182	16.5	69	31.7	158	33.9	69	53.6
Lee	1.989	596	12.9	250	26.8	108	35.2	–	–
Shingleton	1.993	472	12.7	–	–	–	–	–	–

Tabla II. Incidencia de metástasis ganglionares pelvianas por estadio.

Es difícil establecer la relación entre el estadio clínico y la afectación ganglionar, más aún cuando el estadio tumoral clínico es un dato tan subjetivo. La gran variación en los trabajos a la hora de establecer frecuencias de afectación ganglionar es debida a la poca homogeneidad de los grupos, especialmente este hecho se da en el estadio IB (Tabla II). También va a ser la técnica empleada en la extirpación de estas adenopatías la que pueda afectar a los porcentajes, ya que si sólo se extirpan los ubicados ventralmente sobre los vasos y no se hace lo mismo con todos los que están alrededor de éstos tendremos un factor de confusión importante. Algunos autores sólo extirpan aquellas adenopatías que son palpables ("sampling") [143] .

Como se decía al inicio de este capítulo la profundidad de invasión del estroma cervical y la afectación del espacio linfovascular también van a tener repercusiones en la historia natural del cáncer; así sujetos con tumores aparentemente localizados a nivel cervical, que presenten penetración tumoral del estroma en profundidad por encima de 3-5 mm y tengan afectación del espacio linfovascular el pronóstico y las necesidades terapeúticas van a ser muy diferentes. La importancia del grado de invasión del estroma cervical llegó a ser tal que la FIGO, en la revisión de la clasificación de la estadificación del carcinoma cervical de 1.988 [144], la incluyó como estadios IA1 y IA2, según los criterios de extensión en profundidad y superficie como más adelante se verá.

Maiman [145] en un extenso trabajo sobre carcinomas microinvasivos encuentra que cuando la invasión del estroma cervical en profundidad es menor de 3 mm hay un 2% de metástasis linfáticas pélvicas, elevándose al 13% si es de 3 a 5 mm. Si además se valora la afectación del espacio linfovascular como hace Simon [146] en su serie, siendo la profundidad de invasión entre 3 y 5 mm, sin estar el espacio linfovascular afecto, sólo encuentra ganglios positivos en el 3.9% de los casos, no encontrándolos nunca si la invasión era menor de 3 mm.

Copeland [147] en una serie de 180 pacientes establece el porcentaje de afectación ganglionar según el grado de penetración del estroma cervical y de si está o no afecto el espacio linfovascular; obtiene para la invasión menor de 3 mm un porcentaje de ganglios pélvicos positivos del 0.3% y del 6.6% si ésta era entre 3 y 5 mm, sin permeación linfovascular, y del 2.6 y 3.9% respectivamente cuando ésta sí existe.

A) Afectación de linfáticos pélvicos

Meigs en 1.955 [76] de una serie de 418 cánceres sometidos a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica encuentra 104 con ganglios positivos lo cual suponía un 25%; el grupo ganglionar afecto con más frecuencia fué el obturador, seguido del ilíaco común y del ilíaco externo. Tras multitud de trabajos y estudios se ha comprobado como existen ciertas características del tumor (morfométricas, de extensión e histopatológicas) que van a hacer más probable la existencia de metástasis ganglionares, así la afirmación de Henriksen casi cuatro décadas después se quedaba obsoleta (comparaba la posibilidad de afectación ganglionar "con la caída de una bola en el hueco de una ruleta").

Burghardt en una serie de 420 pacientes, sometidas 416 a linfadenectomía pélvica y 57 también a para-aórtica, encuentra que los más frecuentemente positivos son los obturadores, seguidos del grupo de los ilíacos externos e ilíacos comunes; encontró esta observación tanto cuando era un sólo grupo ganglionar el afecto como cuando la afectación era múltiple e incluso bilateral.

		Status ganglionar							
Cociente tumor/		Negativos		1G+		2-3 G+		>4 G+	
cuello	N	n	%	n	%	n	%	n	%
<20	66	52	78.8	7	10.6	4	6.1	3	4.5
21-40	83	64	77.1	6	7.2	7	8.5	6	7.2
41-60	103	66	64.1	14	13.6	14	13.6	9	8.7
61-80	100	48	48.0	16	16.0	19	19.0	17	17.0
>80	68	26	38.2	10	14.7	16	23.6	16	23.5

Tabla III. Relación entre el tamaño tumoral y el número de ganglios afectos.

El número de ganglios y el número de grupos afectos es mayor cuanto mayor es el tamaño del tumor primario como ya se ha comentado anteriormente

La mayoría de los pacientes tienen un sólo grupo ganglionar afecto, con uno o dos ganglios positivos; aunque se han descrito casos de hasta siete grupos ganglionares afectos y más de 50 ganglios positivos [76].

B) Afectación de ganglios para-aórticos

La afectación de ganglios para-aórticos en el cáncer cervical es más habitual de lo que hasta ahora se había pensado y recientemente se la está dando más importancia; Shingleton [147] en su serie realiza una descripción detallada por estadios tumorales variando los porcentajes entre el 0.4% y el 43.5% para estadios IB y IVA respectivamente. Ahora bien, también decir que se han encontrado

grandes diferencias de afectación ganglionar entre los distintos estudios, como se puede comprobar en la Tabla IV.

		Estadio IB		Estadio IIA		Estadio IIB		Estadio III		Estadio IV	
Autor	Año	N	%G+	N	%G+	N	%G+	N	%G+	N	%G+
Lagasse	1.980	143	5.6	22	18.2	589	32.8	63	30.2	3	33.0
Ballon	1.981	22	23.0	16	19.0	32	19.0	24	16.7	–	–
Berman	1.984	150	5.0		222	16*		–	–	–	–
Sevin & Averette	1.988	599	5.5		567	15.9*		489	34.4	–	–
Graz	1.991	12	16.7		50	16*		–	–	–	–
Shingleton	1.993	472	0.4	–	–	–	–	–	–	–	–

*Grupos de tumores en estadio II, sin hacer división entre IIA o IIB.

Tabla IV. Incidencia de metástasis ganglionares para-aórticas por estadios.

Lo mismo que para otros grupos ganglionares también en los para-aórticos existe relación entre el porcentaje de afectación y el tamaño del tumor primario; así serán más frecuentes cuando el tumor sea más grande y ocupe todo el espesor de la pared cervical.

Existen casos con ganglios para-aórticos positivos y pélvicos negativos [148]; ésto es posible porque la vía de llegada hacia los ganglios para-aórticos, además de através de los ilíacos comunes, puede hacerse de forma directa desde la pared cervical posterior, por el plexo linfático presacro. La afectación de ganglios para-aórticos con pélvicos negativos es pequeña, menor del 1%; afecta de modo casi exclusivo a pacientes con tumores voluminosos, mayores de 3-4 cm ("bulky") [149].

C) Afectación de ganglios escalenos

Detrás del adenocarcinoma gástrico el cáncer de cérvix es el segundo tumor en frecuencia que más se asocia con adenopatía supraclavicular [150].

Suele ocurrir sólo en pacientes con enfermedad muy avanzada, o cuando tras la aplicación de cualquier tratamiento se produce una recidiva pélvica. Para que los escalenos izquierdos estén afectos es preciso que previamente lo estén los ganglios para-aórticos. Recíprocamente, entre el 10 y el 50% de los pacientes con ganglios para-aórticos positivos tienen tambien nódulos escalenos afectos [76].

METASTASIS OVARICAS Y PERITONEALES

A) Metástasis ováricas

El carcinoma escamoso de cérvix rara vez metastatiza a los ovarios; según una serie del GOG en estadio IB el porcentaje de extensión ovárica es del 0.5% [151] para los escamosos y asciende al 1.7% en los adenocarcinomas [152], estas diferencias no son estadísticamente significativas.

En pacientes jóvenes será de elección preservar los ovarios, siempre que no se aprecie enfermedad avanzada. Tabata y col [153] encontraron metástasis ováricas en las autopsias de 104 pacientes (15,4%), de las 674 que habían recibido sólo radioterapia o ningún tratamiento, eran estadios tumorales muy avanzados, vemos como el índice de afectación ovárica se dispara (x30). Las metástasis ováricas no son tan raras cuando el tumor está muy extendido y existe afectación peritoneal de la enfermedad.

La extensión hacia ovario es más habitual, como hemos visto, en el adenocarcinoma que en el escamoso, y cuando ésta ocurre lo hace en estadios más precoces de la enfermedad. En la serie comentada anteriormente de Tabata [153] se encontraron metástasis ováricas en 6/26 ADC (12,5%), todos ellos en

estadios IB a III, referir que 2 casos (8%) eran cánceres en estadio IB.

B) afectación peritoneal

Vamos a comentar por separado la existencia de citología peritoneal positiva y la presencia de lesiones metastásicas peritoneales tumorales propiamente dichas.

La valoración de la presencia de células tumorales en la cavidad peritoneal es incuestionable que tiene gran importancia en la estadificación del carcinoma de ovario; en mujeres con adenocarcinoma de endometrio la citología peritoneal positiva es un factor de mal pronóstico muy importante y se relaciona con tumores indiferenciados y de gran agresividad invasora. En los tumores cervicales es muy rara la presencia de citología tumoral positiva en ausencia de afectación peritoneal masiva. La presencia de celularidad peritoneal positiva para el tumor en el lavado es evidencia de afectación peritoneal; esta afirmación puede tener una interpretación errónea y ser muy problemática, sobre todo si se tiene en cuenta que las células peritoneales pueden sufrir cambios en su morfología ante agresiones, no tumorales, y aparecer al microscopio como células malignas sin serlo en realidad.

Morris [154] en su serie de 276 carcinomas de cérvix en estadio IB encuentra 4 casos con citología peritoneal positiva (1.4%), 3 casos presentaron enfermedad avanzada al realizar la laparotomía. La presencia de citología peritoneal positiva para este autor no tiene relación directa con el tamaño tumoral, sí con la existencia de enfermedad diseminada.

El GOG tras estudiar de forma prospectiva los resultados de una larga serie de casos llegó a recomendar el abandono de la toma rutinaria de la muestra para citología peritoneal en las laparotomías por carcinoma de cérvix [140] .

Los tumores de gran tamaño, que afectan a labio posterior de cérvix, son los que tienen más facilidad y tendencia a extenderse hacia saco de Douglas y por lo tanto a dar lugar a lesiones peritoneales pélvicas. Ante el hallazgo de cualquier nódulo sospechoso se procederá a la toma de biopsias, aunque tengan apariencia de benignidad.

Los porcentajes de afectación peritoneal varían según las series entre el 5% y el 9,5% (Shingleton y Hughes) [76]. Las series que estudiaban autopsias de pacientes que habían sido sometidas a exenteración pelviana encontraban afectación peritoneal desde un 14% hasta un 34,1% [76].

Hay aproximadamente un 14% [155] de casos en los que se infraestima el estadio clínico (con la exploración clínica y los métodos diagnósticos complementearios) en relación con el verdadero estadio postquirúrgico, pués bien, el 12.6% [156] de éstos se debe a la existencia de enfermedad peritoneal no diagnosticada.

METASTASIS A DISTANCIA

La mayoría de los datos a este respecto se obtienen de autopsias de enfermas que han muerto por causas debidas al cáncer. Grandes series como la de Plentl y Friedman [157] encuentran afectación pulmonar en el 25.1%, hepática en el 18.7% y ósea en el 15.7%; estos datos difieren mucho de los presentados más

recientemente por Tellis y col [158] quienes dan una incidencia general de metástasis pulmonares del 9% para tumores primarios, elevándose este porcentaje al 50% si el tumor era recidivante, la afectación pulmonar supone el 50% de todas las metástasis a distancia. Las recurrencias tumorales a distancia están en relación directa con el estadio del tumor en el momento del diagnóstico inicial.

Es muy importante saber que estos tumores presentan, cuando se trata de recidivas, un grado elevado de metástasis a distancia, éstas no suelen ser la causa del diagnóstico primario de la enfermedad; en orden de frecuencia tenemos: pulmón, hígado, hueso, pleura, peritoneo, riñón, piel, cerebro y corazón; la extensión hacia intestino, glándulas suprarrenales, bazo y pancreas tambien ha sido descrita en algunas ocasiones pero es muy rara. En ocasiones se pueden producir recidivas a distancia sin que exista recidiva local de la enfermedad inicial; Blythe en 1.975 describe un caso de metástasis óseas 13 años después de desarrollarse la enfermedad primaria [157] .

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

Recientemente G. Merlo [1] realiza una extensa revisión del carcinoma cervical, y dentro de la clasificación histológica de los tumores malignos del cuello uterino encontramos la tabla siguiente:

1.- Carcinoma de células escamosas:

Microinvasor
Invasor
Verrugoso
Condilomatoso
Papilar
Linfoepitelial

2.- Adenocarcinoma

Mucinoso
- Endocervical
- Intestinal
- En anillo de sello

Endometrio
De células claras
Con desviación mínima:
- Endocervical (adenoma maligno)
- Endometrial

Seroso
Mesonéfrico
Villoglandular bien diferenciado

3.- Otros tumores epiteliales:

Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma de células vítreas
Carcinoma adenoide quístico
Carcinoma adenoide basal
Carcinoide
Carcinoma de células pequeñas
Carcinoma indiferenciado

4.- Tumores mesenquimatosos y mixtos:

Leiomiosarcomas
Sarcomas del estroma cervical
Rabdomiosarcomas embrionarios (botrioides)
Sarcomas alveolares
Osteosarcomas
Adenosarcoma mulleriano

Sarcoma mesodérmico mixto

5.- Tumores misceláneos:

Sincrónicos (epidermoide y glandular)
Melanoma
Corioepitelioma primario
Linfomas y leucemias

6.- Tumores secundarios:

Endometrio, ovario, recto, vejiga, estómago, vesícula mama, páncreas, pulmón, tiroides, etc.

Burghardt [76] en el capítulo sobre el carcinoma cervical dentro de su libro de Cirugía Oncológica Ginecológica expone una clasificación menos completa que la anterior y algo más sencilla; afirma que el 95% de los cánceres cervicales o son escamosos o son glandulares, el pequeño tanto por ciento restante lo forman una gran diversidad de tumores; hasta aproximadamente finales de la década de los 80 los adenocarcinomas no superaban el 5-7% del total de los tumores en las grandes series publicadas [159], hoy en día su número se ha elevado bastante alcanzando cifras del 10.52% [160]-12.5% [31], e incluso superiores (19.7- 21%) [161,162] según las series.

En primer lugar se describen los carcinomas escamosos-epidermoides, que desde 1.959 Wentz y Reagan [163] los subdividieron en tres grupos:

- de células grandes queratinizantes
- de células grandes no queratinizantes
- de células pequeñas no queratinizantes

Formando parte de los epidermoides y siendo el grado máximo de diferenciación del tumor escamoso tenemos el cáncer verrucoso, se asocia con la infección por el VPH subtipo 6, es un tumor de crecimiento local y sin diseminación a distancia, generalmente las recidivas ocurren (40-50%) por quedar masa tumoral tras su excisión local.

En un grupo muy heterogéneo se asocian aquellos tumores con algún componente glandular maligno en su seno, tenemos los adenocarcinomas puros, los tumores mixtos y los carcinomas muy indiferenciados. Las diversas clasificaciones de este grupo de tumores son muy complejas por el gran número de variedades histológicas que incluye. Haciendo un breve repaso nos encontramos con:

-adenocarcinoma endocervical: deriva del ADC*is* y del ADC microinvasor. Existen varios grados de diferenciación celular, de tal forma que las glándulas de los bien diferenciados no difieren en nada del ADC*is*; por contra los indiferenciados serán tumores sólidos sin vestigios glandulares en su seno.

-Adenoma maligno: es el representante más diferenciado de los adenocarcinomas, algo similar al verrucoso en los escamosos. A pesar de su diferenciación y "benignidad" requiere ser tratado como un verdadero cáncer [164].

-Adenocarcinoma mucinoso: es un tipo raro de adenocarcinoma, las glándulas aparecen dilatadas por el acúmulo de mucina, ésto le da unas características tincionales e histoquímicas específicas.

-Adenocarcinoma papilar: se caracteriza por la formación de estructuras papilares y generalmente se asocia a otros subtipos de adenocarcinoma.

-Adenocarcinoma endometrial-endometrioide: recuerda al del endometrio; su diagnóstico debe ser muy cuidadoso y con la seguridad cierta de que el origen primario es el cervical. Coleman y Evans en 1.989 [1] establecían su origen en focos endometriósicos cervicales o en glándulas cervicales metaplasiadas hacia las endometriales.

-Adenoacantoma: cuando existe componente glandular maligno y escamoso sin atipias.

-Carcinoma de células claras: este subtipo de tumor cervical se

relacionó en la década de los 70 con la exposición prenatal al dietilestilboestrol [61] , aunque en la mayoría cuando aparece no tienen este antecedente. Las células de este tumor presentan reacción positiva al PAS.

-Carcinoma adenoide quístico: son tumores que en su crecimiento remedan a los tumores de la glándula parótida.

-Carcinoma adenoescamoso: es similar al adenoacantoma, pero con la presencia de atipias en la zona epidermoide, el componente glandular es del tipo endometrioide; existen dos variedades de este tumor:

a.- el carcinoma de células vítreas, son células grandes, planas y claras, a diferencia con el de células claras estas células no contienen glucógeno.

b.- carcinoma mucoepidermoide: se parece mucho a los tumores epidermoides, aunque la elevada cantidad de mucina en sus células y los métodos inmunohistoquímicos ayudarán a diferenciarlos. Son tumores con un pronóstico muy malo.

-Carcinomas indiferenciados: son un "cajón desastre" donde el patólogo incluye aquellos tumores que no puede tipificar como epiteliales o glandulares por la gran inmadurez que presentan.

Una clasificación más reciente que la de Burghardt es la que Rubin y Hoskins presentan en su libro sobre el "Cáncer cervical y las neoplasias preinvasivas". Los carcinomas de células escamosas, basándonos en los criterios citológicos descritos por Reagan y Wentz, se dividen en:

- Carcinoma epidermoide invasor

de células grandes queratinizantes: las características citológicas serán descritas en el apartado correspondiente a la citología del cáncer cervical.

El tumor crece formando perlas córneas, el simple hallazgo de una de ellas sirve para incluir a un tumor escamoso en este subgrupo. La reacción del estroma consiste en un proceso inflamatorio crónico con infiltrados linfocitarios y de células plasmáticas. Las mitosis son raras y casi exclusivas de las zonas menos diferenciadas.

de células grandes no queratinizantes: no se visualizan perlas córneas, las uniones intercelulares son escasas y las mitosis algo más abundantes que el subtipo anterior. Existe también una gran reacción estromal.

de células pequeñas: la diferenciación escamosa en estos tumores es mínima, hay gran cantidad de mitosis. Estos tumores derivan de las células argirófilas de reserva de la capa basal; el patrón histológico característico es el crecimiento celular en "bandas" o formando "rosetas" como lo hace el carcinoide. Presenta unas características inmunohistoquímicas típicas: citoqueratina +, CEA +, marcadores neuroendocrinos positivos (enolasa neuro específica, sinaptofisina, etc).

Como variantes histológicas más frecuentes de los carcinomas epidermoides tenemos:

carcinoma verrucoso: son tumores de crecimiento exofítico, con formaciones papilares y estroma con gran componente vascular; en la parte más superficial presenta hiperqueratosis y células con transformación koilocítica. Su crecimiento es local, se ha descrito en alguna ocasión la invasión y el reemplazamiento de la totalidad del endometrio por este tipo de tumores [165].

carcinoma linfoepitelioide-like: ha tenido diversas denominaciones

(carcinoma medular, carcinoma circunscrito etc). Histológicamente es idéntico a los linfoepiteliomas de glándulas salivares y nasofaringe. Existe un espacio o sincitio rodeando a las células tumorales, éste lo forman células plasmáticas, linfocitos y algún eosinófilo; las mitosis son muy comunes. Con técnicas de hibridación *in situ* y PCR se ha descrito la presencia de ADN del virus de Epstein Barr.

carcinoma escamoso-papilar: macroscópicamente es un tumor que simula al carcinoma verrucoso y al condiloma. Muchas veces las biopsias informan como displasias severas o carcinoma *in situ*. Crece formando papilas rodeadas de epitelio escamoso atípico con un estroma central muy vascular.

carcinoma escamoso de células en "huso": es una rara variante de carcinoma escamoso muy poco diferenciado, confunde muchas veces con sarcomas e incluso con melanomas no pigmentados [166] . Se caracteriza porque la proliferación celular adopta patrones fasciculares y en "huso", hay una gran reacción desmoplásica estromal.

Los tumores con componente glandular maligno puro o combinado con otros epitelios los clasifican como sigue:

- **Adenocarcinoma invasor**

Tipo endocervical: supone el 70% de los adenocarcinomas [167], las células columnares forman glándulas con gran contenido mucoso. En algunas ocasiones aparecen grandes dilataciones quísticas por el acúmulo de mucina y detritus celulares en el seno de las glándulas. Choo [168] encuentra asociación con lesiones preinvasivas escamosas en el 43% de los casos. Tenemos los siguientes

subtipos:

a.- Adenoma maligno o adenocarcinoma de "desviación mínima", se caracteriza por el gran número de glándulas rellenas de mucina, la apariencia histológica de benignidad es su mayor característica, recuerda a las proliferaciones glandulares endocervicales benignas. En la mayoría de las ocasiones su diagnóstico se hace durante el estudio de piezas tras histerectomía o conización por otros motivos [169]. Tiene una gran reacción del estroma, presenta invasión del espacio linfovascular en el 50% de los casos, también se sirve de la invasión perineural para su crecimiento; es por lo tanto un tumor de apariencia histológica benigna pero de gran agresividad y mal pronóstico [164]. A diferencia con el adenocarcinoma cervical típico presenta positividad hística al antígeno carcinoembrionario (CEA) y negatividad al Azul Alcián .

Fué descrito por primera vez en el año 1.870 por Gusserow [164], la serie hasta la fecha publicada con mayor número de casos es la de Gilks y col [170] con 26. En no pocas ocasiones se asocia con otras patologías a nivel genital como pueden ser los tumores ováricos de estirpe mucinosa; se trata de un ejemplo más de presentación sincrónica de lesiones multifocales de tipo mucinoso, sobre un epitelio con origen común: mülleriano.

b.- Adenocarcinoma papilar-villoglandular: la característica fundamental de este tipo de adenocarcinoma es su superficie papilar, con un grosor variable y con un estroma central muy denso; no suelen encontrarse células columnares productoras de mucina. La invasión linfovascular es inusual, siendo frecuente encontrar próximas zonas de ADC*is*.

Tipo endometrioide: se asemeja mucho al adenocarcinoma de endometrio, sobre todo cuando contiene poca mucina; si las células están muy cargadas de moco se puede confundir con el endocervical. Es un tumor muy raro [171].

De células claras: dentro de este subtipo de adenocarcinoma hay tres variedades histológicas:

a.- tubuloquística, con formaciones tubulares y quísticas de varios tamaños; existe mucina en los quistes y rara vez ésta es intracelular.

b.- sólida, se caracteriza por la gran riqueza de glucógeno en el citoplasma celular.

c.- papilar, es de las tres la más inusual. Presenta estroma hialinizado en el centro de las papilas, con gran vascularización.

Tipo seroso papilar: son muy parecidos a los seroso-papilares de ovario y de cuerpo uterino. Para hacer su diagnóstico como tumor primario cervical se ha de excluir su existencia en ovario, trompa o endometrio.

Tipo mesonéfrico: es uno de los subtipos más raros de ADC invasor, hay descritos en la literatura mundial sólo 20 casos [172]; su patrón histológico típico es el túbulo-glandular. Alrededor del tejido tumoral suele encontrarse epitelio con transformación premaligna.

Tipo intestinal: muy poco frecuente; hay descritas dos variedades, la coloide y la de células en "globo" ("globet cells").

Tipo de "Células en anillo de sello": las células presentan núcleos

desplazados por el gran acúmulo de mucina en el citoplasma. Cuando se hace el diagnóstico histológico de este tumor a nivel cervical se debe descartar la posibilidad de su origen metastásico, con tumor primario a otro nivel.

- Carcinoma adenoescamoso

El componente glandular más frecuente en este tipo de tumor es el endocervical; el componente escamoso suele presentar un grado de atipia moderado-severo. Los criterios de inclusión para el diagnóstico de este tipo de tumores eran muy amplios y arbitrarios, por lo que la Organización Mundial de la Salud ha dado unos criterios histológicos para confinar el diagnóstico de tumores con commponente glandular y escamoso.

- Carcinoma de células vítreas

Fueron Glucksmann y Cherry en 1.961 [165] quienes consideraron a este tumor como una entidad idependiente, hasta ese momento se le consideraba como un adenoescamoso póbremente diferenciado. Las células presentan una morfología típica con grandes citoplasmas granulados, eosinófilos, grandes núcleos y prominentes nucléolos [173].

- Carcinoma adenoide basal

Microscópicamente se observan nidos de células basales formando empalizadas, con luces en su interior que pueden estar dilatadas. Es raro encontrar figuras mitóticas, no existe reacción estromal; suele ser sincrónico con lesiones escamosas pre o microinvasivas.

- Carcinoma adenoide quístico

Al estudiar estos tumores en el microscopio se observan nidos de células

tumorales que adoptan patrones cribiformes, recordando al adenoide quístico de glándulas salivares. En las luces glandulares suele haber un contenido hialino o mucoide. Hay mucha actividad mitótica y un gran "tournover" celular, la reacción estromal es muy intensa, diferencia fundamental con el adenoide basal.

- Carcinoma de células pequeñas (carcinoide) junto a ADC

Lo habitual es que cuando aparece un carcinoma cervical con origen en células neuroendocrinas aparezca de forma pura, aunque en algunas ocasiones se han descrito asociados a un componente glandular de adenocarcinoma.

- Adenocarcinoma metastásico

Los tumores primarios que más comunmente originan lesiones cervicales metastásicas son los intestinales y el de mama.

Hemos visto tres clasificaciones compartiendo los mismos puntos fundamentales, pero con algún subtipo histológico, sobre todo en los de estirpe glandular, englobado en tipos de ADC distintos.

ESTADIFICACION

ESTADIFICACION CLINICA

En el año 1.994 la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) establece el nuevo sistema de estadificación del cáncer de cuello uterino, con algunas modificaciones respecto a los previos, la más importante es la subdivisión del estadio IB en IB1 y IB2, según se trate de tumores menores o mayores de 4 cm de diámetro [139]. En la Tabla V aparece la clasificación de los carcinomas de cuello uterino según su extensión.

TABLA V. **Estadificación clínica FIGO para el carcinoma de cérvix**

Estadio	
0	Carcinoma *in situ*, carcinoma intraepitelial. Casos en estadio 0, no deben ser incluídos en las estadísticas como carcinoma invasivos.
I	El carcinoma está confinado únicamente en el cuello (la extensión al cuerpo sería excluída).
IA	Cáncer invasor sólo diagnosticado microscópicamente. Todas las lesiones de mayor tamaño y de invasión no superficial son cánceres en estadio IB. La invasión queda limitada a un máximo de 5 mm de espesor en profundidad en el estroma y no más de 7 mm en superficie. (El espesor de la invasión no debe superar los 5 mm desde la base del epitelio o desde la superficie glandular. La afectación del espacio linfovascular no alteraría la definición de este estadio).
IA1	La medida de la invasión del estroma no superará los 3 mm de espesor y los 7 mm de superficie.
IA2	Invasión mayor de 3 mm en profundidad pero menor de 5 mm del estroma y en superficie menor de 7 mm.
IB	Lesiones clínicas confinadas al cérvix o preclínicas mayores que las IA.
IB1	Lesiones clínicas no mayores de 4 cm de tamaño.
IB2	Lesiones clínicas mayores de 4 cm de tamaño.
II	El cáncer se extiende alrededor del cérvix, pero no llega hasta la pared pélvica; el cáncer afecta a la vagina pero no en su tercio inferior.
IIA	No existe afectación parametrial, sí de vagina 1/3 superior.
IIB	Afectación parametrial.

III	El carcinoma se extiende hacia la pared pélvica; por tacto rectal no existe espacio libre de tumor entre el cáncer y la pared pélvica; el tumor afecta el tercio inferior de vagina; todos los casos con hidronefrosis o riñón afuncional serán incluídos en este estadio, cuando no exista otra causa.
IIIA	No hay extensión hasta pared pelviana, pero sí al tercio inferior vaginal.
IIIB	Extensión hasta pared pelviana o hidronefrosis o riñón afuncionante.
IV	El carcinoma se extiende hacia la pelvis o aparecen clínicamente afectas la mucosa de vejiga y/o recto.
IVA	Extensión hacia órganos adyacentes.
IVB	Extensión hacia órganos a distancia.

De acuerdo con la revisión realizada por van Nagell y col (1.971) [76] la primera estadificación del cáncer cervical data de los años 1.920 con Winter y 1.923 con Döderlein de la Sociedad Alemana de Ginecología [174], estaba basada en el grado de operabilidad del cáncer, incluían la afectación parametrial y la extensión a vejiga y a recto. En fecha anterior (1.919) Schmitz distinguía sólo entre operables, difícilmente operables y tumores inoperables.

A medida que la radioterapia fué ganando posiciones como tratamiento primario, y a veces único en estos cánceres, surgieron problemas y dudas sobre la utilidad de la clasificación antes comentada.

Basándose en el grado de extensión tumoral determinado por la exploración clínica, la Liga de las Naciones establece en 1.929 la primera clasificación clínica por estadios del cáncer de cérvix; describe el crecimiento local del tumor en el cérvix y el crecimiento o extensión hacia el fórnix vaginal, con el útero móvil, como estadios I y II respectivamente; el estadio III se caracterizaba por la inmovilidad uterina con infiltración nodular del parametrio, invasión superficial de vagina o metástasis aisladas en los ganglios pélvicos o sobre vagina; y por último el

estadio IV denotaba masiva invasión del parametrio hasta pared pélvica, extensión hacia recto o vejiga, infiltración de la vagina en todo su espesor o las metástasis a distancia [174].

En 1.958 la FIGO adopta este sistema de estadificación clínica, sin modificaciones, salvo la inclusión del estadio O ("cáncer oculto"), respecto de la original de la Liga de las Naciones. En 1.961 la FIGO subdividía el Estadio I en el IA con invasión escasa-precoz del estroma o carcinoma preclínico, y el IB para las demás formas de estadio I (13º Annual Report, Kottmeier 1.967) [174]. Posteriormente esta definición, por resultar imprecisa, ha sido cambiada en varias ocasiones. Independientemente de estos autores europeos, Meigs y Brunschwig (1.952) [76] proponen una clasificación patológico-quirúrgica con la descripción adicional de la radioterapia describiendo todas las vías de diseminación de la enfermedad.

En 1.958, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) propone la "TNM" aplicable a tumores de cualquier ubicación; T denota el tamaño del tumor primario, N indica el estado del grupo ganglionar tributario del tumor y M indica la presencia y número de metástasis a distancia. En el año 1.964 el "American Joint Committe for Staging and End Results" crea la clasificación TNM para los carcinomas cervicales; se comprobaron de inmediato las limitaciones de esta clasificación, ya que ni la afectación linfática ni su extensión intrabdominal podían ser valoradas clínicamente. Aún hoy en día la discusión sobre qué clasificación emplear continúa, las modernas técnicas de imagen en general, y la tumorometría (que se verá más adelante) en particular, han incorporado datos que permiten una adecuada estadificación del tumor siguiendo los criterios de la UICC mejor que los propuestos por la FIGO.

Posteriormente las modificaciones en la clasificación de la FIGO han sido escasas a lo largo de las revisiones de 1.962, 1.971 y 1.974. En el 15º Annual Report (Kottmeier 1.973) y en el 16º se subdividen los estadios III y IV. En la modificación de 1.962 se introdujo como factor pronóstico de gran importancia la afectación ureteral, de tal forma que cuando se diagnostica hidronefrosis o riñón afuncional debido a estenosis ureteral secundaria al tumor, se pasaba directamente a encuadrarlo dentro del estadio III de la enfermedad. En la de 1.974 se crea el término de "tumor oculto"; además se subdivide el estadio IV en función de si la afectación por el tumor de órganos es a distancia o por continuidad (IVA cuando se afectan mucosa de vejiga o recto, IVB cuando se afectan órganos a distancia). Cuando por técnicas de endoscopia se diagnostica "edema bulloso" vesical o afectación clínica de la mucosa rectal, o existen células en la citología vesical positivas para tumor cervical, será necesaria la confirmación con biopsia para encuadrar al tumor dentro del estadio IVA.

En 1.973 la "Society of Gynecologic Oncologist in the United States" establece una definición que limitaba a 3 mm de invasión máxima y requería la ausencia de invasión vascular para hablar de carcinoma microinvasor; autores japoneses[76] apoyaban esta definición, pero siempre que no existieran varias zonas de crecimiento tumoral.

En 1.985 la FIGO divide el estadio IA en dos, el IA1 y el IA2 (con extensión en profundidad hasta 5mm y extensión en superficie no mayor de 7 mm); siendo el volúmen de una lesión de 3 mm de profundidad y de 7 mm de extensión aproximadamente de 350 mm^3. En las últimas décadas la confusión se había mantenido a la hora de clasificar los estadios precoces del cáncer cervical, existieron multitud de definiciones y de límites de extensión en profundidad, e

incluso de volumen, para clasificar los microcarcinomas antes de la clasificación definitiva de la FIGO en 1.985 (Tabla VI).

Profundidad	Autor	Profundidad o volúmen	Autor
1mm	Averette 1.976	5mm	Creasman 1.985
3mm	Yajima 1.979	>5mm	Iversen 1.985
4mm	Sedlis 1.979	500mm^3	Burghardt 1.973

Tabla VI. Distintos diagnósticos de carcinoma microinvasor antes de la clasificación de la FIGO de 1.985.

La introducción de la colposcopia ha causado mayor confusión aún, puesto que introduce más formas y clasificaciones. Por estas razones para definir un carcinoma como microinvasor se deben seguir las pautas establecidas en la clasificación de la FIGO (1.985), éstas son las siguientes:

-. IA sería áquel que ocasiona mínima invasión del estroma, a su vez se divide en **A1** y en **A2**, ambas lesiones sólo son visibles microscópicamente. El término "IB oculto" ha sido eliminado, el diagnóstico de estos estadios sólo puede hacerse con el estudio histológico de la lesión; la invasión de espacios venosos o linfáticos no cambia el estadio del tumor.

El grado de extensión en superficie es más difícil de medir que la extensión en profundidad, cuando existen varios puntos de invasión se tomará como referencia el microcarcinoma que mayor grado de invasión presente [76].

-. IB el que supera los límites marcados para los IA.

Ya hemos comentado como el sistema FIGO de clasificación para los carcinomas cervicales está basado en una clasificación clínica; pero la de los estadios IA1 y IA2 es histológica. En la práctica algunos patólogos los cánceres con invasión de 2-3 mm y con afectación del espacio linfo-vascular los clasifican

como estadios IB.

ESTADIFICACION QUIRURGICA

El carcinoma cervical se estadifica utilizando métodos clínicos, como veremos más adelante; la inexactitud en esta forma de estadificar es bien conocida desde siempre, a pesar de que sean ginecólogos cargados de gran experiencia, en algunas ocasiones, las exploraciones no coinciden; así se han descrito índices de error del 25% para los estadios I y de hasta el 50% para los estadios III [174] .

Es fundamentalmente en las décadas de los 70 y 80 cuando la estadificación quirúrgica del carcinoma cervical tuvo más defensores.

Los puntos de controversia más frecuentes entre la estadificación clínica y la quirúrgica son los nódulos linfáticos retroperitoneales, que en general aparecen en un 12.6% de estos tumores [175], y la afectación parametrial (en la serie de Burghardt el 16.1% de los casos en estadio IB tenía afectación parametrial y sólo el 31.9% de los clasificados como IIB).

Potish y col [176] defienden la estadificación quirúrgica del carcinoma cervical basada en la linfadenectomía extraperitoneal; no encuentran una elevación significativa de la morbimortalidad en pacientes sometidas a cirugía extraperitoneal estadificadora, para luego someterse a radioterapia (8%), en comparación con pacientes tratadas de forma similar y estadificadas clínicamente (6%). Según la experiencia de este autor la estadificación quirúrgica para el carcinoma cervical podría ser realizada sin peligro; existen más críticos que adeptos a esta estadificación. Una de las principales críticas era la no detección de las metástasis

a distancia y el fallo que se producía en el control pélvico de la enfermedad [177].

La ventaja de la estadificación operatoria o quirúrgica y el uso de otras técnicas exploratorias no está hoy en día demostrada, ni aceptada.

CLINICA Y DIAGNOSTICO DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

SINTOMATOLOGIA CLINICA

El carcinoma cervical invasor no causa sintomatología específica; en los estadios precoces de la enfermedad usualmente no produce clínica. La existencia de epitelio atípico en el exocérvix o en el canal endocervical hace que esté aumentado el flujo vaginal: **aumento de la leucorrea**. El sangrado postcoital es el síntoma más frecuente de las enfermas que visitan al ginecólogo en fases precoces de la enfermedad: **coitorragia**. El siguiente paso en la escala de los síntomas y signos que produce el carcinoma cervical es la **metrorragia**, que aparece ya en estadios más avanzados. El dolor en el bajo abdomen y en la zona presacra es signo de que el tumor ha alcanzado en su extensión la pared pélvica o que afecta a ganglios, que producen irritación del plexo presacro: **dolor hipogástrico**. El dolor en los flancos y en la zona lumbar suele ser secundario a la compresión por la masa tumoral de uno o ambos uréteres, con el resultado de **hidronefrosis**. La invasión de la vejiga o del recto causa con frecuencia **disuria** y **hematuria** o **diarrea** y **rectorragia** respectivamente. El edema en extremidades inferiores resulta del bloqueo del sistema de drenaje linfovenoso por la afectación del mismo, es raro que un carcinoma de cérvix debute así, habitualmente ocurre en recidivas o en estadios muy avanzados de la enfermedad.

La mayoría de las veces la enfermedad no produce síntomas hasta que se encuentra en un estadio muy avanzado; el 30% de pacientes que se diagnostican dentro de estadios III y IV de la enfermedad no presentaron síntomas más allá de 3-4 meses antes. Debido a ésto la manera más adecuada de diagnosticar de forma precoz un cáncer cervical es mediante los procedimientos de screening exploratorio y citológico a que son sometidos los grupos poblacionales de mujeres dentro de la revisión ginecológica de rutina.

HALLAZGOS EXPLORATORIOS

Cuando el proceso tumoral se encuentra en un estadio avanzado, no preclínico (IA), la simple exploración *de visu* del cuello uterino (ayudado por valvas o espéculo) puede ser suficiente para hacer un diagnóstico certero de carcinoma cervical uterino, pero sin olvidar que el diagnóstico del carcinoma cervical invasor requiere siempre una verificación histológica.

Puede llamar la atención del médico explorador la presencia de **leucorrea** abundante y con mal olor, secundario éste a la necrosis tisular que se está produciendo en el seno tumoral. En ausencia de la anteior el sangrado cervical ocasionado por el roce con el espéculo o con el pico de la valva también debe hacernos sospechar en un proceso neoformativo, con gran número de neovasos y fragilidad capilar en exceso.

Si el tumor ha adoptado alguno de los patrones clásicos de crecimiento (exofítico, endofítico o ulcerado) con la especuloscopia también podremos sospechar su presencia. Puede ocurrir que crezca de forma oculta en el estroma cervical ("tumor oculto", término acuñado por Fidler y Boyes en 1.959 [76]) sin evidencia macroscópica de alteración superficial, en este caso el cuello suele estar aumentado de tamaño, duro al tacto y con una coloración azulada por los neovasos que existen en su seno.

La movilidad uterina, la relación cuerpo cuello, la consistencia al tacto del parametrio... etc, van a ser datos exploratorios que ayudarán al diagnóstico del cáncer cervical y a realizar de entrada una aproximación al estadio clínico en el que se encuentra.

DIAGNOSTICO PRECOZ

La base fundamental del diagnóstico precoz en el carcinoma de cuello uterino es el programa de screening citológico rutinario que se realiza a mujeres asintomáticas, siguiendo las recomendaciones de la FIGO, anualmente los tres primeros años y luego, si no hay patología, cada dos. El comienzo de este programa se establece en el momento en que la mujer còmienza su vida sexual activa, punto de inicio en el que hay acuerdo; no ocurre así con la edad o el momento de terminar el mismo, ya que se está produciendo hoy en día un aumento en la incidencia de cánceres de cuello uterino por encima de los 65 años, edad que hasta no hace mucho era la recomendada para terminar de realizar citologías.

No cabe ninguna duda de lo utópica que resulta la anterior recomendación en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, ésto hace que el cáncer de cuello uterino suponga en algunas zonas de la geografía mundial, la primera causa de muerte en la mujer (datos comentados en el capítulo de epidemiología).

Además de los procedimientos citológicos que se comentarán extensamente a continuación, existen otros métodos y medios diagnósticos que serán revisados en este capítulo.

A) Inspección y exploración

Clásicamente, y así aparece descrito en los antiguos tratados de patología general, la inspección debe ser el punto de partida de toda exploración médica referida a cualquier parte del organismo y hacia cualquier patología.

Junto con la vulva, el cérvix uterino es la parte del aparato genital femenino con acceso directo para el ginecólogo a la hora de identificar cualquier tipo de patología a este nivel, no sólo patología benigna, sino también patología tumoral. Es importante destacar en este punto la importancia de una adecuada inspección del cuello uterino en toda exploración ginecológica, ya que podría existir patología que si no es *de visu*, no fuera diagnosticada si se obviara la inspección y se pasara directamente a la exploración.

Tendriamos a continuación la exploración ginecológica bimanual, ayudados al comienzo por las valvas o el espéculo. Si la "exploración bajo anestesia" (EBA) tiene importancia en la exploración ginecológica en general, en la patología tumoral cervical tiene su indicación más importante. Ya se ha comentado como la estadificación tumoral cervical es una estadificación clínica, prequirúrgica, es por ésto que la EBA debe ser considerada una parte fundamental en la estadificación clínica de esta enfermedad, sobre todo para tumores en estadio precozmente avanzado, a partir del IA2. La valoración de los fondos de saco vaginales, del parametrio y de la pared pelviana van a ser los tres aspectos diagnósticos principales que se persigan con esta exploración.

Con la EBA Van Nagell obtiene una mejoría en la aproximación diagnóstica clínica del 25% [174]. Hay autores que preconizan la realización de una EBA antes de una cirugía radical oncológica en toda paciente con tumor cervical de gran tamaño; el pequeño riesgo anestésico que se desprende de una anestesia, por lo general muy corta, no supera las grandes ventajas y beneficios que se pueden obtener con ésta, sobre todo a la hora de planificar un tipo de tratamiento, o incluso completar el diagnóstico de extensión realizando cistoscopia o rectoscopia si fuera preciso.

B) Citología Cérvico-Vaginal

1.- Historia.

Las primeras comunicaciones descritas en la literatura sobre observaciones citológicas se deben a Donalson, quién en 1.853 describió celularidad atípica en líquido tumoral; aunque es a Virchow a quién se le considera el creador de la patología celular. No obstante el primero en aplicar la citología a la patología de la clínica humana es el Dr. George Papanicolaou.

Fig 2. Sello de Chipre 1.984 Papanicolaou en su Laboratorio.

Fig 3. Sello de Papanicolaou en EEUU.

George Nicholas Papanicolaou nació en una pequeña ciudad llamada Kymi de la isla griega de Euboea en 1.883; se licenció en la Universidad de Atenas en 1.904 y obtuvo el título de Doctor en la Universidad de Munich en 1.910 [178]. Durante muchos años trabajó como asistente en el Laboratorio de Patología del

Hospital de New York. En 1.928 presenta su trabajo "*New Cancer Diagnosis*" en una conferencia en Battle Creek, Michigan; más que crear impacto entre la sociead científica médica de la época, levantó gran escepticismo. Junto con Traut en 1.941 publica en el American Journal Obstetrics and Gynecologic una monografía titulada "*The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus*". Durante este tiempo Papanicolaou persiste en sus ideas y finalmente se reconoce el papel del estudio citológico en el screening del cáncer cervical.

El mérito de Papanicolaou y su escuela fué crear una sistemática en los métodos de toma, en los tipos de tinción y en los criterios de valoración, que constituyeron en su momento, sin lugar a dudas, el punto de partida de la citología clínica actual. En el primer Congreso Nacional de Citología llevado a cabo en 1.948 queda establecida la citología como un arma importante en la detección del carcinoma cervical no visible. En 1.960 obtuvo la nominación para premio Nobel, que no consiguió; en 1.961 fue nombrado director del Instituo del Cáncer de Miami y en 1.962 falleció por un infarto de miocardio [178].

En el año 1.962 se funda la Sociedad Española de Citología, siendo su primer presidente el Dr. Julián Sanz Ibáñez. Koss en la tercera edición de su obra *"Diagnostic citology and its histopathologic bases"* define, muy gráficamente el diagnóstico citológico como el "arte y la ciencia de la interpretación de las células del cuerpo humano, sean de descamación espontánea de las superficies epiteliales, o bien sean obtenidas de los diferentes tejidos por procedimientos diversos".

2.- Concepto.

Como procedimiento diagnóstico la citología ha aportado muchas ventajas,

muy especialmente sobre el cuello uterino; la utilidad de la citología ha quedado plenamente demostrada en la detección precoz del cáncer de cuello uterino, la seguridad en el diagnóstico llega al 94% [179].

La sencillez, rapidez, lo económico y los magníficos resultados están más que demostrados, de ahí que se prodigue cada día más el estudio citológico cervicovaginal por exfoliación. La base de la citología exfoliativa se funda en que el epitelio vaginal, en sus estratos celulares superiores, experimenta de modo contínuo una descamación fisiológica; en grado menor ocurre algo parecido en los segmentos superiores del aparato genital. El diagnóstico citológico adecuado se basa en el "detalle celular fino", si se quieren obtener buenas extensiones será necesario que éstas no se precedan de duchas, tactos, óvulos o sustancias caústicas.

Siempre la toma citológica se debe realizar bajo control directo, visualizando completamente el cuello uterino con la ayuda de unas valvas o de un espéculo.

3.- Método.

La recogida de material se debe realizar de forma diferente si lo que perseguimos es un estudio morfológico o la valoración hormonal; en el primer lugar se hará un suave raspado sobre el orificio cervical externo, a ser posible sobre el límite de unión escamo-columnar, por ser esta zona el lugar de asiento más común de los procesos neoplásicos en su inicio, del endocérvix y de los fondos de saco vaginales.

Se realiza la toma mediante una espátula, la más habitual es la de Ayre, construída en madera; se han empleado tambien pipetas, asas de platino, de

BIBLIOTECA

silicona etc, que han tenido en general poca aceptación. La toma endocervical se hará con una torunda, humedeciendo previamente el algodón, para evitar así la aparición de alteraciones y apelotonamientos celulares artificiales. La extensión en el portaobjeto será cuidadosa para no dañar las células, luego se fijará de inmediato.

Wied promulgó la realización de la triple toma cérvico-vaginal, en el mismo o en tres portaobjetos, la muestra vaginal la más próxima a la zona de identificación, luego la ectocervical y por último la endocervical; la dirección y el sentido de las dos primeras será el mismo y la de la última perpendicular.

4.- Celularidad normal

Teniendo en cuenta la estructura del epitelio cérvico-vaginal, en las extensiones citológicas encontraremos los distintos representantes celulares que forman parte de dicho epitelio. Desde las más superficiales a las más profundas tenemos: células superficiales, intermedias, parabasales y basales.

- células superficiales: son las células escamosas no cornificadas por excelencia. Son las más grandes y reflejan el mayor grado de madurez.

- células intermedias: su tamaño es mayor que las basales y las parabasales; varían de tamaño y forma en función del estímulo hormonal que reciban.

- células parabasales: son algo mayores que las basales; aparecen en niñas, mujeres menopaúsicas y en casos de hipoestrogenismo intenso.

- células basales: son las más pequeñas, normalmente no se encuentran en el extendido citológico, cuando aparecen traducen intensa atrofia o lesiones epiteliales (erosión).

Además de las células anteriores podremos encontrar en las extensiones

por exfolicación: células endocervicales, células endometriales, células tubáricas, células estromales, eritrocitos, leucocitos, histiocitos, células plasmáticas...

5.- Citología del carcinoma de cérvix.

a.- En primer lugar nos vamos a referir al carcinoma microinvasor, la celularidad es semejante a la del *carcinoma in situ*, a la del carcinoma invasor o a una mezcla de ambas. No hay acuerdo entre los distintos autores sobre la posibilidad de afirmar mediante estudio citológico que existe un cuadro celular típico de carcinoma microinvasor; los porcentajes de predicción son muy variables, superando algunos autores el 87%, mientras que otros no alcanzan el 25%.

En conjunto las células en el carcinoma microinvasor suelen agruparse de forma sincitial (60%), el 15% lo hace en forma de complejos regulares y el resto de forma individual (25%).

Las células más abundantes son redondeadas u ovales, con citoplasma basófilo y homogéneo; puede haber células poliédricas en menor cuantía con citoplasmas irregulares, éstas suelen traducir zonas de mayor diferenciación. Los núcleos son grandes, hipercromáticos, con cromatina uniforme y granular. Se pueden encontrar nucléolos hasta en el 16-20% de los casos. Cuando la invasión es mayor el ensanchamiento citoplásmico y la irregularidad en el núcleo aumentan.

b.- En el carcinoma epidermoide invasor la morfología y la distribución celular dependerán de la diferenciación de la neoplasia, aunque hay una serie de características que son comunes para todos ellos, son las que se definen a

continuación:

- CARACTERISTICAS CELULARES.

· forma: la gran mayoría son redondeadas, ovales o alargadas, muy pocas son poliédricas o con límites irregulares.

· tamaño: es muy variable, generalmente son algo más pequeñas que las células de descamación del epitelio escamoso normal.

· tipos celulares:en las formas diferenciadas de carcinoma se definen tres tipos:

I.- Células "en fibra", alargadas, estrechas, el núcleo es grande y en algunas zonas borra el margen citoplasmático.

II.- Células "en renacuajo", los bordes están bien definidos, el citoplasma presenta una zona de ensanchamiento donde se ubica el núcleo, en el otro extremo hay una prolongación en forma de cola.

III.- Células redondas u ovales, muy parecidas a las parabasales; el núcleo es central, irregular en sus bordes e hipercromático.

- CITOPLASMA.

En las células no agrupadas se visualiza bien; es basófilo en los tumores no queratinizantes y eosinófilo en los queratinizantes.

- NUCLEO.

La forma es muy variable y generalmente se adapta al tamaño celular. El tamaño suele ser menor que en los cánceres microinvasivos. La aparición de células multinucleadas es infrecuente, sólo en un 2% del extendido citológico tumoral.

- DISTRIBUCION DE LA CROMATINA.

Lo llamativo es la hipercromasia existente, el patrón de distribución de la misma es muy variable, generalmente es granular más o menos tosco.

-NUCLEOLO.

La presencia de nucléolos pequeños es muy frecuente, no así la de macronucléolos que sólo aparecen en un 2%; cuando los encontramos son indicativos de malignidad e invasión.

Las características celulares morfológicas del carcinoma escamoso cervical varían en función del tipo histológico, la O.M.S. hace tres grupos de clasificación:

- Carcinoma queratinizante.
- Carcinoma no queratinizante de células grandes, moderadamente diferenciado.
- Carcinoma no queratinizante de células pequeñas, inmaduro.

- Carcinoma queratinizante.

Las células son grandes, de formas muy variables, con queratohialina en su interior, eosinófilas; el citoplasma es extenso, con puentes intercelulares que recuerdan al estrato espinoso del epitelio normal. Hay gran hipercromasia y opacificación nuclear, las mitosis son escasas. La presencia de nucléolos es escasa, cuando aparecen suelen ser micronucléolos.

Las extensiones de este tipo de carcinoma suelen ser de fondo limpio a diferencia de otros cánceres escamosos. La presencia de fenómenos de hiper o paraqueratosis pueden llevar a confusión con lesiones benignas de tipo queratinizante, como displasias.

· Carcinoma no queratinizante de células grandes

Es el tipo más comun de carcinoma invasor del cuello uterino, dos veces más que el queratinizante. Las células tienen formas poligonales, son de gran tamaño; no se observan perlas epiteliales como en el queratinizante, aunque puede darse cierto grado de queratinización.

En el extendido citológico presenta una diátesis tumoral muy manifiesta, con gran número de células, la mayoría de las veces de forma aislada y escasas veces formando agrupaciones celulares sincitiales.

Los núcleos son muy voluminosos, la relación núcleo-citoplasma está muy alterada a favor del primero. Suele existir hipercromasia, con distribución irregular de la cromatina; la marcada eosinofilia de los nucléolos y su gran tamaño son las referencias que ayudan muchas veces en el diagnóstico diferencial.

· Carcinoma no queratinizante de células pequeñas.

Como su nombre indica las células características de este tipo tumoral son de pequeño tamaño, con alteración evidente de la relación núcleo-citoplasma . En los extendidos citológicos las células aparecen agrupadas, con un fondo sucio, lleno de detritus celulares por la citolisis existente, éste hecho explica la presencia de núcleos celulares sueltos. Las formas celulares no son poliédricas, suelen ser redondeadas u ovales; el citoplasma es escaso y muestra coloración cianófila.

El núcleo es grande y la cromatina en su interior se distribuye de forma tosca, con un nivel de hipercromasia elevado.

Muy importante para diferenciar este tipo tumoral del carcinoma *in situ* de células pequeñas es la presencia de nucléolos de gran tamaño, que nunca aparecerán en el carcinoma *in situ*, y si lo hacen serán micronucléolos.

· Diagnóstico diferencial citológico del carcinoma epidermoide invasor.

Tan importante para el citólogo es conocer las características de las células malignas como diferenciarlas de otros procesos en los que las modificaciones celulares podrían llevar a un grave error diagnóstico. Destacan los siguientes cuadros:

.- Epitelio reparativo: son células que se disponen de forma ordenada, en placas, con citoplasma alargado. Pueden presentar macronucléolos, pero la distribución granulada y regular de la cromatina servirán de diagnóstico diferencial principal.

.- Procesos víricos:1) **VHS** el frotis muestra una diátesis inflamatoria con escaso número de células atípicas. La presencia de varios núcleos, adosados y la cromatina dispuesta en vidrio esmerilado ("ground-glass") son típicos de este proceso. Pueden aparecer inclusiones nucleares que no se deben confundir con nucléolos, los primeros tienen un halo claro a su alrededor, no así las segundas.

2) **VPH** la hiper y paraqueratosis asociada a estos procesos pueden hacer confundir este proceso viral con carcinomas invasores queratinizantes. Existe una tríada clásica citológica que ayudará al diagnóstico diferencial: metacromasia, atipia coilocítica y núcleos opacos con ausencia de trama cromatínica.

.- Células deciduales: son células de tamaño desigual, límites de su citoplasma mal definidos y con macronucléolos. Será la historia clínica la que en este caso ayude al diagnóstico diferencial.

c.- Adenocarcinoma *in situ*, las células presentan agrandamiento nuclear e hipercromasia, con cromatina granular de distribución irregular. Pueden observarse micronucléolos.

El extendido citológico será limpio y presenta células, generalmente, aisladas. No es posible hacer su diagnóstico únicamente con el estudio citológico, ya que la diferenciación con una hiperplasia endocervical no sería posible.

d.- En el adenocarcinoma de cuello uterino las características citológicas celulares van a depender también del tipo tumoral.

El grado de diferenciación de los adenocarcinomas cervicales tendrá su traducción en el aspecto citológico; las células diferenciadas tienen los núcleos redondeados u ovales, aumentados de tamaño, con marcada hipercromasia y de situación basal; las poco diferenciadas presentan núcleos irregulares, agrandados, los nucléolos son también numerosos y de gran tamaño. Es muy importante también la reacción desmoplásica estromal, de tal forma que a menor diferenciación mayor respuesta estromal.

Según el tipo histológico tumoral las características celulares serán distintas, a continuación se describen los tipos más frecuentes:

· Adenocarcinoma tipo endocervical

Es el más frecuente, las células son mononucleadas en el 99% de los casos. Existe hipercromasia, más cuanto más indiferenciado es el tumor; la cromatina adopta un patrón de distribución regular, fina y granular.

Los citoplasmas son eosinófilos, mal definidos, con gránulos y vacuolas en su interior. El núcleo se observa bien, con refuerzo de su membrana en el 90% de los casos. Hay dos tipos de adenocarcinoma endocervical:

.- mucoso: supone aproximadamente la mitad de todos los endocervicales. Las células son altas, de aspecto columnar, con núcleos alineados; en el citoplasma hay abundante moco, igual que en los espacios extracelulares. El acúmulo de moco en el citoplasma hace que éste aparezca claro y vacuolado, tomando a veces formas en "anillo de sello" similares a las del carcinoma de colon.

.- papilar: citológicamente las características celulares son las de las neoplasias glandulares. En el extendido citológico hay detritus celulares, moco, polimorfonucleares, histiocitos etc.

· Adenocarcinoma mesonefroide o de células claras.

Existe clara relación entre la exposición al dietilestilboestrol y la aparición de este tumor. Las células son grandes, aisladas, con citoplasma difuminado, claro y con vacuolización fina. El núcleo es de tamaño medio/grande, con disposición regular de la cromatina.

Es raro encontrar mitosis; los nucléolos son grandes, generalmente redondeados, pero a veces también irregulares. El diagnóstico citológico de este tipo tumoral resulta bastante dificultoso.

· Adenocarcinoma de tipo endometrioide.

Citológicamente no hay diferencias significativas respecto al adenocarcinoma endometrioide de endometrio, serán precisas tinciones especiales para poder distinguirlos (P.A.S diastasa y mucicarmín).

· Adenocarcinoma adenoide quístico.

Es el tipo de adenocarcinoma cervical menos frecuente, las células aparecen generalmente agrupadas, con citoplasma escaso y núcleo redondeado e hipercromático. La agrupación celular acinar o pseudoacinar sirve para hacer el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de endometrio. Llama la atención que los globos de moco que se obtienen al puncionar los adenocarcinomas adenoides quísticos de glándulas salivales, no se observan en este tipo de tumor.

· Adenocarcinoma mixto.

Se hará el diagnóstico citológico de esta entidad cuando en una misma extensión coexistan los dos tipos celulares, el glandular y el escamoso; generalmente las células escamosas son del tipo citológico de células grandes no queratinizantes.

· Adenocarcinomas indiferenciados.

La ausencia del patrón histológico glandular hace muy difícil el diagnóstico de adenocarcinoma sólo con el estudio citopatológico; se informará entonces como carcinoma indiferenciado, sin apuntar la etiología escamosa o glandular.

Suelen ser células aisladas, con citoplasma escaso y límites irregulares.

· Diagnóstico diferencial citológico de los adenocarcinomas

invasores.

Ya se ha comentado la necesidad y la forma de hacer el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de endometrio; también procesos benignos requieren éste, destacan:

.- Endocervicitis: la diátesis es bastante "sucia", hay una base inflamatoria clara, el diagnóstico del agente infectivo será de gran ayuda.

.- Cervicitis crónicas en portadoras de D.I.U.: hay cambios celulares con vacuolización, hipercromasia, agrandamiento nuclear etc. La retirada del dispositivo intrauterino y el control postratamiento ayudarán al diagnóstico.

.- Células de procedencia endometrial: citológicamente la disposición celular glandular y de las células estromales no plantean problemas si la forma es típica, cuando no lo es, la adecuada anamnesis y el correcto conocimiento de la historia menstrual serán de gran ayuda.

.- Procesos reparativos: las extensiones celulares en estos procesos son muy limpias. El pleomorfismo núcleo-nucleolar es menor que en el adenocarcinoma y los núcleos son más regulares, la cromatina también se dispone de forma regular.

.- Transformación decidual: son células aisladas y cuando están agrupadas lo hacen en pequeños grupos. El problema fundamental es que presentan un gran nucléolo, muy prominente.

C) Colposcopia

La colposcopia es un procedimiento de diagnóstico visual en la patología cervical que complementa la información obtenida con el screening citológico; magnifica aquellos cambios que se producen en los tejidos, los cuales tendrán posterior traducción en el estudio histopatológico de la biopsia.

Fué Hans Hinselmann en Hamburgo, quién en 1.925 ideó un instrumento para la visualización de forma magnificada de la vagina y el cérvix [180] . Observó como era posible sospechar la existencia de cánceres cervicales que pasaban desapercibidos a la exploración. Hinselmann estableció una terminología que desde el punto de vista colposcópico perseguía una equiparación clínica, tuvo muchas críticas, sobre todo en la ginecología americana, lo cual hizo que en Estados Unidos la incorporación del colposcopio a la consulta ginecológica se retrasara unas décadas.

No es hasta 1.953 cuando se crean en Estados Unidos la primera Clínica de Colposcopia (Philadelphia) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Colpomicroscopia (ASCC), cambiada posteriormente de nombre (Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) [180].

No hay lugar a dudas que la colposcopia ha sido el arma diagnóstica que más ha ayudado al ginecológo a conocer y estudiar la evolución de las lesiones cervicales preinvasivas, a llevar a cabo biopsias dirigidas sobre zonas sospechosas, e incluso a facilitar su tratamiento sirviendo como guía a la crioterapia, la láserterapia y al asa diatérmica.

Tabla VII Terminología Internacional colposcópica

I. Hallazgos colposcópicos normales
  A. Epitelio escamoso original
  B. Epitelio columnar
  C. Zona de transformación normal
II. Hallazgos colposcópicos anormales
  A. En la zona de transformación
  1. Epitelio acetoblanco
    a. Plano
    b. Micropapilar
  2. Punteado *
  3. Mosaíco *
  4. Leucoplasia *
  5. Epitelio iodo negativo *
  6. Vasos atípicos *
  B. Fuera de la zona de transformación
  1. Epitelio acetoblanco
    a. Plano
    b. Micropapilar
  2. Punteado *
  3. Mosaíco *
  4. Leucoplasia *
  5. Epitelio iodo negativo *
  6. Vasos atípicos *
III. Colposcopia sospechosa de carcinoma invasor
IV. Colposcopia insatisfactoria
  A. Unión escamocolumnar no visible
  B. Inflamación o atrofia severas
  C. Cuello no visible
V. Miscelánea
  A. Superficie papilar no acetoblanca
  B. Condiloma exofítico
  C. Inflamación
  D. Atrofia
  E. Ulcera
  F. Otros

* De grandes o pequeños cambios.

Tanto las bases anatómicas como las histológicas de la colposcopia son de sobra conocidas y no van a ser comentadas en este capítulo; el conocimiento de la instrumentación necesaria, la técnica y la capacidad de determinar hallazgos colposcópicos normales y atípicos deben ser base fundamental en los programas de aprendizaje de los médicos en formación dentro de la ginecología.

Existen unas bases internacionales en cuanto a la terminología a emplear

que deben ser conocidas, el propósito de estas bases es que la totalidad de los autores la empleen y sea así posible comparar resultados obtenidos en todo el mundo. En el VII° Congreso de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia, celebrado en Roma [181], se aceptó la terminología a emplear, es la que está vigente en la actualidad y se expone en la Tabla **VII** .

No se van a describir cada uno de los hallazgos colposcópicos descritos en la tabla anterior; se hará referencia únicamente al diagnóstico colposcópico de la neoplasia invasora. Los cambios celulares, originados por los agentes oncogénicos anteriormente comentados, van a tener su traducción con alteraciones en la normal arquitectura epitelial escamosa o glandular del cuello uterino; el acúmulo de células escamosas en la superficie epitelial, la hiperactividad celular en el tejido neoplásico, la creación de neovasos etc, van a producir alteraciones hísticas que serán detectadas con el estudio colposcópico según las distintas imágenes atípicas anteriormente enumeradas.

Se ha intentado dar mayor valor a la colposcopia del que realmente tenía al tratar de ver el grado de acierto diagnóstico en la valoración de lesiones escamosas epiteliales microinvasoras; en estudios como el de Paraskevaidis y col [182] se encuentran hasta un 7% de falsos negativos a la hora de determinar, mediante colposcopia, el grado de invasión tumoral estudiando 89 casos.

Los hallazgos más importantes y frecuentes de todos los signos colposcópicos sospechosos de los pequeños cánceres invasivos son los vasos atípicos. Sí parece haber acuerdo en la afirmación anterior; se trata de vasos abigarrados, con dilataciones e interrrupciones bruscas, extrañas trayectorias y direcciones en su camino a través del tejido tumoral, en forma de tirabuzón,

"coma" o de "sujetapelos". Colposcópicamente se identificará a estos cánceres porque son ya zonas que ocupan grandes partes del cérvix y alteran bastante su estructura [180].

Existen varios índices colposcópicos que tratan de paliar las discrepancias que se plantean entre patólogo y colposcopista; con estos "scores" se minimizan las discrepancias antes descritas, ésto se logra dando puntos a las lesiones en función de la severidad observada. Uno de los más usados es el de Reid y col [183]. El acierto diagnóstico con la terminología colposcópica clásica ampliado con estos sistemas de "score" es muy elevado.

En general la colposcopia no es necesaria para el diagnóstico del carcinoma escamoso cervical invasor [180].

Antes de pasar a un nuevo capítulo es de obligado cumplimiento realizar un breve comentario sobre los hallazgos colposcópicos en el adenocarcinoma cervical. Ni en la nomenclatura colposcópica de 1.970 ni en la remodelación de la actual de Roma de 1.990 [181], se incluyen los hallazgos colposcópicos descritos en los adenocarcinomas. Ueki [184] describe la existencia de cinco patrones colposcópicos específicos del ADC cervical, este autor goza de una larga experiencia, conseguida a lo largo de 25 años, y tras haber observado a través del colposcopio más de 200 adenocarcinomas (invasores, microinvasivos e *in situ*) [180]. El mismo autor llega a la conclusión de que es imposible el diagnóstico colposcópico del ADC*is* o del ADC microinvasivo.

Los cinco patrones colposcópicos típicos descritos por Ueki para el ADC son los que siguen:

- patrón papilar
- vasos atípicos
- patrón en "red"
- zona de transformación "like"
- patrón nodular (granular)

Vamos a describir brévemente las características de cada uno de ellos. El primero se caracteriza por la aparición de papilas aterciopeladas, con una superficie más irregular que la de los condilomas. La zona de transformación "like" es similar a la zona de transformación descrita para el epitelio escamoso, con orificios glandulares abiertos y finos vasos atípicos; la superficie es de coloración amarillenta, de fácil sangrado al contacto y se caracteriza por el cambio de color a un color blanco lácteo tras aplicar acético. Los vasos atípicos suelen ocupar extensas áreas cervicales, rodeando zonas de epitelio donde no se abren orificos glandulares, los vasos son de pequeño calibre, como finos hilos de sutura, es una zona de fácil sangrado al contacto y que no cambia de coloración al aplicar ácido acético. La cuarta forma descrita es el patrón nodular, la lesión es prominente, con una superficie de apariencia suave y gran número de pequeños capilares; tras instilar acético el epitelio se torna blanquecino, no se observan tampoco orificios glandulares. El epitelio cervical en el que se observa el último patrón, el patrón "en red", es un epitelio inflamado, se asemeja al caucho, no es común observar hemorragia con el contacto y se observan pequeñas papilas blanquecinas dentro de la malla de red.

D) Biopsia

El diagnóstico del carcinoma cervical invasor requiere siempre una verificación histológica, el tratamiento basado en los hallazgos citológicos o exploratorios no sirve y es un grave error llevarlo a cabo.

No resulta mal que el comienzo de un capítulo tan interesante como éste se haga con la afirmación de una norma tan taxativa como la anterior; como en todo proceso tumoral la Anatomía Patológica va ser el "Tribunal Supremo" del diagnóstico, en un principio sólo diagnóstico pero con implicaciones pronósticas y terapeúticas posteriores como más adelante veremos.

La biopsia es el fin último tras las pruebas anteriores y es la única forma de confirmación de todas las sospechas. El objetivo será la obtención de una pequeña muestra de tejido, de la zona afecta, si es posible siempre bajo control colposcópico. Hay multitud de métodos, en la actualidad muchos de ellos desechados por su elevado índice de fracasos; serán la pinza de biopsia en "sacabocados", la microlegra cortante (para legrado endocervical) y la conización los únicos métodos a emplear en la actualidad.

Sin lugar a dudas la conización es el método más seguro para establecer el diagnóstico de carcinoma *in situ* o de carcinoma microinvasivo, teniendo en cuenta que en ocasiones las lesiones son multicéntricas y que en los bordes de procesos premalignos pueden existir focos de microinvasión. La conización puede realizarse con bisturí frío, con láser, con crioterapia o con asa diatérmica, extirpándose toda la zona de transformación. En algunas ocasiones, en estadios precoces (IA1-2), la conización puede resultar ya a la vez como tratamiento, sobre todo en mujeres que no han visto cumplidos aún sus deseos genésicos; este aspecto se tratará más extensamente en el tratamiento quirúrgico de estas lesiones.

E) Microcolpohisteroscopia

Cuando una colposcopia es insatisfactoria, no se visualiza correctamente

la unión escamo-cilíndrica, y existen dudas de la extensión de la lesión al endocérvix se pueden emplear la histeroscopia convencional o la de contacto.

Tras exposición del cuello uterino con ayuda de un espéculo, se tiñe con solución de lugol, y aquellas zonas que no captan el iodo se tiñen con tinta azul de Waterman, luego se coloca el microcolpohisteroscopio de contacto primero con 60 aumentos para la correcta identificación de la interfase escamocilíndrica, posteriormente se explora todo el canal hasta la entrada en cavidad. Tras la visión panorámica inicial se sube a 150 aumentos estudiando en detalle las células, a veces es posible apreciar a través de las capas celulares el fluir de los eritrocitos por los finos capilares del epitelio.

Clásicamente la colposcopia localiza las lesiones que nos hacen sospechar los hallazgos citológicos, posteriormente la biopsia de estas zonas, bajo control colposcópico, nos dará el diagnóstico definitivo. Estas tres técnicas son complementarias, pero hay veces que se infraestiman lesiones siguiendo el protocolo diagnóstico antes comentado; la microcolpohisteroscopia viene a tratar de resolver ésto, que a veces se plantean sobre todo en el diagnóstico y manejo de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto y bajo grado. Con el máximo aumento se observan las irregularidades en las formas de células tumorales, la anisocariosis, los citoplasmas pequeños con grandes núcleos, la marcada actividad mitótica, la transformación koilocítica de las células escamosas [76], etc

Para hacer de su uso una buena práctica y estandarizar la terminología empleada se ha creado una clasificación microcolpohisteróscopica [185] con los hallazgos clásicos:

Grado 0	normal
Grado 1	sólo alterados hallazgos celulares en la forma

Grado 2 anomalías nucleares severas

La microcolpohisteroscopia en combinación con la citología, la colposcopia y la biopsia obtiene información suficiente como para obviar el uso de otras técnicas. Con la colposcopia, como ya hemos visto, se evalúa el ectocérvix y la unión escamocolumnar, en algunas pacientes; se define la ubicación exacta de la lesión y sirve de guía para realizar una biopsia. La citología sigue siendo el método de screening por excelencia para la patología cervical, haciendo la microcolpohisteroscopia que descendiera el número de falsos negativos de ésta:

DIAGNOSTICO DE EXTENSION DE LA ENFERMEDAD

Según la FIGO [186] la evaluación clínica es la forma adecuada de estadificar el carcinoma de cérvix. Comparando ésta con los hallazgos quirúrgicos se produce error entre el 25 y el 50% de los casos [187], con aumento del fallo a medida que el estadio tumoral es mayor. Se presentan a continuación una serie de procedimientos diagnósticos que van a tratar de disminuir el porcentaje de errores en la estadificación preoperatoria de este cáncer.

A) Procedimientos radiológicos

1.- Radiografía de tórax

La realización de una radiografía de tórax previa al tratamiento es fundamental para la estadificación preoperatoria de este tumor. Ya fueron descritas en otro apartado la incidencia de metástasis pulmonares en las autopsias realizadas a pacientes con enfermedad avanzada, en los casos de

enfermedad inicial la afectación pulmonar es rara.

2.- Estudios con contraste del sistema urinario

La urografía intravenosa está alterada en el 15.2% de pacientes afectos de carcinoma cervical [188], cuando se trata de sujetos con enfermedad en estadio I es un factor de muy mal pronóstico, bajando la supervivencia del 88 al 64% [174].

3.- Estudios con contraste del sistema gastrointestinal

Cuando no existe clínica o signos exploratorios sospechosos de afectación gastrointestinal no es preciso realizar este tipo de pruebas. Sí será de elección su realización en casos de enfermedad avanzada, cuando el hallazgo de patología intestinal hiciera cambiar la actitud terapeútica a seguir.

4.- Serie ósea

Afortunadamente las metástasis óseas son raras, cuando aparecen son de características líticas, siendo las vértebras lumbares las más comúnmente afectadas. Este tipo de estudio radiológico se reservará sólo para las pacientes sintomáticas; el estudio óseo isotópico es la prueba de elección ante la sospecha de afectación esquelética.

5.- Linfangiografía

Técnica hoy en día en total desuso, su finalidad era el diagnóstico de la afectación ganglionar de las cadenas pélvicas o para-aórticas. Uno de sus

principales inconvenientes es que aquellos ganglios totalmente ocupados por células tumorales en ocasiones no captaban contraste pasando desapercibidos en el diagnóstico.

Heller y col [189] en un reciente trabajo del G.O.G. americano publican un estudio comparativo de linfangiografía y tomografía computadorizada (CT) *versus* ultrasonidos (US). El trabajo trataba de realizar un estudio prospectivo comparando la utilidad diagnóstica de ambos procedimientos, a la hora de detectar ganglios afectos, en el diagnóstico de extensión preoperatorio de 264 carcinomas en estadios IB, II y IVA. Los resultados de las distintas técnicas de imagen fueron comparados con los resultados de la anatomía patológica (linfadenectomía o punción con aguja fina). La linfangiografía junto con el CT tenía una sensibilidad (S) del 79% y una especificidad (E) del 73%; la S y E del CT por separado fué de 34 y 69% respectivamente. El uso de la linfangiografía sólo, en pacientes con CT negativo, la daba una S 81,2% y una E del 71%; los US tenían una S y E del 18,5% y 98 % respectivamente. Los falsos negativos (FN) de la linfangiografía eran del 8,2% en conjunto, siendo el 6% en estadio IIB; para el CT eran del 17,8%.

La baja sensibilidad y alta especificidad del CT para el diagnóstico de los ganglios afectos por tejido tumoral indica las limitaciones de las técnicas de imagen para este fin. Se llega pués a la conclusión de que es la linfangiografía la técnica más útil para identificar ganglios afectos, subiendo algo S y E si se combina con el CT; siendo incluso capaz de distinguir entre ganglios agrandados (inflamados) y ganglios afectados metastásicamente [190] por el tumor.

6.- Ecografía (US)-doppler

Tuvo mayor importancia que la que tiene en nuestros días antes del desarrollo de la Resonancia Magnética y de la Tomografía computadorizada. En la actualidad se usa en el carcinoma cervical en ciertas situaciones como puede ser la detección de nódulos intrabdominales, o como guía para punciones de metástasis con aguja fina.

La ecografía transrectal es un método bastante bueno para determinar la afectación parametrial; Levenback [191] en su trabajo compara la resolución de la ecografía endorectal, a la hora de estadificar el carcinoma cervical, con la estadificación clínica y la quirúrgica. En este trabajo se valoraron el tamaño tumoral, la afectación parametrial y la existencia o no de ganglios afectos. Los autores llegan a la conclusión de que el principal valor de la ecografía endoluminal es el gran acierto a la hora de valorar el tamaño tumoral en pacientes que se encuentran en estadio IB de la enfermedad.

Como se ha dicho en varias ocasiones y se desarrollará más ampliamente en el capítulo de factores pronósticos del cáncer cervical, el tamaño (volumen) tumoral es el principal factor pronóstico de esta enfermedad; la ecografía tridimensional también puede tener un papel muy importante a este nivel. Así lo demuestran Chou y cols [192] en su trabajo comparando los resultados de la ecografía tridimensional con el tamaño de la pieza operatoria.

Mamsem y cols [193] analizan en 111 pacientes la utilidad diagnóstica de la ecografía para detectar preoperatoriamente afectación ganglionar; obtiene una sensibilidad del 23% y una especificidad del 98%, con unos valores predictivos positivo y negativo del 71 y del 84% respectivamente. Con estos resultados concluye que los ultrasonidos *per sé* no son útiles para la detección de

metástasis ganglionares; cuando se realiza evaluación preoperatoria combinada con US y RM o CT la correspondencia clínica y quirúrgica se eleva hasta el 95.6% [193].

Existen diversidad de trabajos que tratan de encontrar una utilidad práctica con la aplicación del doppler al estudio de los índices de resistencia (IR) intra y peritumorales, así como de arterias cervicales y uterinas en mujeres con cáncer cervical invasor. A medida que el estadio tumoral es mayor los IR disminuyen en arterias uterinas [194], pero sin que existan diferencias con siginificación estadística, ésto implica que la vascularización es algo inherente al tumor y no depende ni de tamaño, ni de estadio. Existen conclusiones contrarias a la anterior, así Hsieh y cols [195] afirman que los flujos intratumorales elevados, medidos con ultrasonografía doppler, se correlacionan muy bien con un índice elevado de proliferación celular y un número elevado de metástasis ganglionares en el carcinoma cervical. Aquellos tumores que presentaban en su interior un mapa vascular más rico, tenían con más frecuencia ganglios afectos, por contra no había relación con tamaño tumoral, tipo histológico o estadio clínico.

La ecografía transvaginal, aunque aporta datos importantes sobre todo en cuanto al hallazgo de masa cervical de ecogenicidad dishomogénea, y en lo referente a la integridad del canal endocervical, no constituye una técnica válida en la estadificación del cáncer de cérvix, ni es útil para el screening. Muy recientemente se ha comenzado a utilizar la ecografía intracervical (EIC), con una pequeña sonda flexible, es capaz de diagnosticar precozmente estos cánceres y detectar el grado de invasión cervical y parametrial.

7.- Tomografía computadorizada (CT)

Como muy bien definen en su trabajo Moore y col [196] el carcinoma cervical es en el momento del diagnóstico una "enfermedad pélvica" en muchas ocasiones, aparecen metástasis peri-aórticas en más del 20% de los estadios IIB y en un 30% de los estadios III y IV; es por ésto por lo que debemos valernos, en el diagnóstico de estadificación prequirúrgico, de modernas técnicas de imagen para poder llevar a cabo, de la forma más fiable, el diagnóstico de extensión de la enfermedad.

Con excepción de la linfangiografía, como hemos visto, y de la RM, como veremos, el CT es el único procedimiento no invasivo capaz de dar una detallada información de la cavidad abdominal y del retroperitoneo. Moore estudia en 246 casos el grado de acierto diagnóstico del CT, y obtiene en la detección de ganglios peri-aórticos una S del 70-75%, siendo algo menor para los pélvicos.

Además el CT presenta en ocasiones errores diagnósticos, la mayoría de las veces éstos son debidos a:

- la dificultad en la distinción de estructuras parametriales normales de las patológicas, más marcada aún en grandes masas cervicales.
- mala definición en los límites de la pared pélvica.
- dificultad para definir el espesor de la infiltración de la pared de recto o vejiga.
- dificultad en diferenciar entre lesiones inflamatorias y lesiones neoplásicas.

El valor del CT y de la RMN en el diagnóstico de la afectación parametrial es más controvertido aún que en el de la ganglionar. Por multitud de estudios [197, 198] parece que la RMN valora mejor el grado de afectación parametrial y la

profundidad de invasión en el estroma cervical que el CT. En la detección de recidivas la sensibilidad varía entre un 89 y un 92% y la especificidad entre el 95 y el 96%. La RNM es superior a los ultrasonidos y al CT en la estadificación tumoral y en la determinación de la afectación parametrial, es la técnica de elección; en la tabla **VIII** se resumen los resultados de algunos trabajos.

	S (%)	E(%)	FIABILIDAD (%)
RMN	67-92	92-100	88-95
US (transrectal)	78	89	87
CLINICA	52	92	78-84
CT	50	75	70

Tabla **VIII.**

Debido a lo elevado de los costes del CT y al bajo rendimiento de su uso, siendo muchas veces necesario utilizar técnicas complementarias (el CT como complemento de la linfangiografía es útil para detectar aquellos nódulos que la primera no ha visto), no se aboga por el uso del CT como procedimiento de rutina en la estadificación del carcinoma cervical.

Sí se ha comprobado la utilidad pronóstica del CT a la hora de determinar el *status* ganglionar en aquellos casos de tumores cervicales tratados primariamente con radioterapia, aquí el tamaño tumoral pierde su valor pronóstico, lo anterior queda demostrado en el formidable trabajo que presentan Toita y col [199] al realizar un análisis multivariante sobre 70 pacientes con cáncer de cérvix en estadio IIB y IIIB de la F.I.G.O.

8.- Resonancia nuclear magnética (RNM)

Para valorar la utilidad de una técnica diagnóstica lo más común es

referirse a la S y la E de ésta; por lo que será importante comparar sus hallazgos con la "prueba oro" que es la histología. La RNM hoy en día ha asumido un importantísimo papel en la estadificación de los tumores uterinos, especialmente en el de cérvix.

Como el CT, la RNM puede aproximarnos hacia una forma tridimensional del tumor, realiza cortes de aproximadamente 5 mm de espesor, para evitar errores y minimizar éstos se aplican 2 planos de corte, el transversal y el sagital. Tiene muchas ventajas respecto al CT, la mayor resolución en tejidos blandos y la capacidad de disgregar en visión multiplanar una misma imagen son las dos más importantes. Para establecer la localización del tumor son de elección los planos transversos; la extensiómn tumoral a canal endocervical, itsmo uterino y vagina es mejor en planos sagitales. Cuando existe hiperplasia endometrial o hipertrofia de glándulas endocervicales existe el peligro de infraestimar la extensión tumoral. También es posible determinar la invasión tumoral de vasos parametriales cuando se utiliza medio de contraste.

En el estudio con RNM del cérvix uterino normal, en secuencia T_2, se distinguen tres zonas bien diferenciadas:

.- el canal endocervical como una zona clara.

.- una zona fibrosa, la estromal, que es hiperintensa.

.- a continuación en profundidad aparece una zona isointensa con el miometrio.

Si se aplican técnicas más modernas a la RNM de "múltiples receptores" ("multi-coil" o "fast-spin-echo"), se puede distinguir una zona más entre la fibrosa y la endocervical, siendo su señal intermedia [200]. Sin duda el mayor avance en

la RNM ha sido la utilización del contraste Gadolinio-DTPA [201], que se fijará más en las zonas donde más infiltración tumoral exista, más adelante se comentará con detalle.

Cuando hay una masa tumoral en el cérvix uterino ésta aparecerá con RNM como una masa nodular que deshace el contorno normal del canal cervical y lo aumenta de diámetro; en T_1 la intensidad del tumor es idéntica a la del cérvix normal, por contra en T_2 se observará como una zona de alta intensidad. La mayoría de los cánceres cervicales son hiperintensos en comparación con el estroma cervical normal en secuencias T_2, sólamente un 3,1% presentan señal iso/hipointensa [76].

Uno de los puntos más importantes en la estadificación del carcinoma cervical es la determinación de la afectación parametrial, de tal modo que si ésta existe, para algunos autores, ya no debería realizarse cirugía [202], afirmación hoy recomendada por la F.I.G.O. La RNM cuando valora la invasión parametrial alcanza un valor predictivo negativo (VPN) del 100% [203], siendo la resolución diagnóstica de un 88 al 93% [204], más aún cuando se usan los receptores múltiples endorectales ("endorectal surface coil") [205]. La invasión parametrial observada por RNM se traduce como una irregularidad en la definición e imagen de los márgenes laterales del cuello, con tejidos engrosados y edematizados. Aquellos trabajos que presentan estudios comparativos con el CT, dan mayor S y E diagnóstica a la RNM (69 y 80% *vs* 63 y 60%) [206].

Cuando se valora la extensión de la invasión a nivel cervical e itsmo el VPN es del 85%, mientras que a la hora de valorar la afectación de pared pelviana éste llega al 98%, para vejiga, vagina y recto su poder diagnóstico

también es elevado con VPN del 100% [204]. En el caso de tumores "bulky" (>4cm) el efecto masa que ejercen en vagina puede dar lugar a falsos positivos (FP) en cuanto a la afectación de ésta.

Como punto importante de controversia, como ocurría con el CT, tenemos los ganglios metastásicos; la RNM los identifica como zonas de menor captación que el resto de tejidos blandos, y cuando se estudian con contraste dan imágenes de hiperintensidad en retroperitoneo o cavidad pelviana. La S en la detección de ganglios afectos es del 69% y la E del 96% [207], basándose únicamente en criterios de tamaño ganglionar (>1.5 cm). Hawnaur y col [208] tras estudiar una serie de 45 pacientes llega a la conclusión de que la RNM no es capaz de diferenciar ganglios normales de ganglios afectos, utilizando como único parámetro el tamaño de éstos, ya que hay metástasis ganglionares con nódulos linfáticos de tamaño normal. Ya se inició al comienzo del capítulo la importancia que supuso el uso del Gadolinio-DTPA como contraste en la RNM, no sólo facilita el diagnóstico de la valoración del grado de invasión cervical en profundidad, sino también es más sensible a la hora de detectar metástasis ganglionares [209].

Igual que ocurría con el CT es muy útil para el diagnóstico de recidivas pélvicas de la enfermedad o de metástasis a distancia; es importante señalar que tras la cirugía y la radioterapia en la cúpula vaginal se produce cierta distorsión en la imagen con la RNM, y que ésta puede llevar a confusión y hacer un diagnóstico erróneo de recidiva a este nivel.

Creemos de gran interés el trabajo de Ho y col [210] en el que se lleva a cabo un estudio prospectivo sobre 20 pacientes con carcinoma cervical intervenidas

quirúrgicamente tras la realización de una exploración bajo anestesia (EBA) y del estudio de extensión con CT y RNM, comparándose los resultados de todos ellos. Estos autores concluyen que la RNM es superior a la EBA y al CT en la detección de la afectación parametrial (90% *vs* 55% *vs* 82.5% $p < 0.005$); resultados similares se obtienen en la valoración del tamaño tumoral. Acaban diciendo que la RNM se considera indispensable en la determinación de la estadificación clínica del carcinoma cervical y debería ser una técnica de uso rutinario.

En resumen, para autores como Burghardt [76], la RNM es capaz de detectar "afectación microscópica" en estadios I y II, (B de ambos) en cuanto que es capaz de establecer perfectamente límites entre tumor y estroma; además es muy útil en el establecimiento del grado de afectación parametrial, si es sólo compresiva por tumor de gran tamaño (I B) o lo es por verdadera infiltración tumoral (II-III B).

9.- Nuevas técnicas de imagen

Las técnicas de diagnóstico por la imagen existen ya desde hace más de 100 años, y es a partir de los últimos 25 cuando se están empezando a aplicar en ellas los avances de la informática obteniéndose resultados espectaculares. La técnica de diagnóstico por imagen ideal es aquella no invasiva, fácil de repetir y dotada de gran sensibilidad y especificidad.

La Resonancia Nuclear Magnética Espectroscópica (MRS) y la Tomografía por emisión de positrones (PET) representan un nuevo concepto; ambas técnicas ayudan a informar de los eventos metabólicos que transcurren en el tejido sano y en el tejido anormal, en nuestro caso en el tejido tumoral. La medición de

ciertos metabolitos o trazadores isotópicos se relacionan con el metabolismo tumoral, también con la cuantificación de cambios ayudan a valorar la respuesta al tratamiento; MRS y PET tendrán en un futuro un gran valor en el seguimiento de pacientes con tumores tratados con quimioterapia.

a) Resonancia nuclear magnética espectroscópica

La MRS ofrece la posibilidad única del estudio bioquímico *in vivo*, sin ser una prueba invasiva, nos da información sobre la actividad metabólica de un tejido. La MRS es la consecuencia de la perfección en la imagen que ha logrado hoy en día la RNM, la espectroscopia persigue la detección a nivel tisular de aquellas señales que nos permitan evaluar lesiones de todo tipo (isquémicas, traumáticas, necróticas, neoplásicas, etc) [211]. La forma más común es con la medición de protones o iones ^{31}P; se usan corrientes magnéticas de baja intensidad (hasta 1.5 Tesla), *in vitro* se obtienen imágenes de mejor calidad porque las intensidades de campo son más altas (de 5 Tesla).

Los cánceres presentan en su metabolismo unas características típicas, aunque no específicas: generan gran cantidad de fosfolípidos, los niveles de fosfocreatina son bajos y el pH intracelular es muy elevado.

Como limitaciones de la MRS hoy en día tenemos: su baja sensibilidad por la baja señal a la que trabaja *in vivo*, son necesarias al menos 10^9 células para que se produzca una señal que pueda ser captada [212], la localización del tumor (mayor error cuanto peor accesibilidad haya al contador) y la heterogeneidad histológica del mismo [213].

Con la comparación de imágenes seriadas obtenidas a lo largo del tiempo se podrá comprobar la respuesta a un tratamiento, la gran ventaja de esta técnica es la "Monitorización no invasiva de la terapia del cáncer". Tras el tratamiento sobre el tumor se produce la muerte celular, ésta conlleva un aumento del Fósforo inorgánico (P_i), si se produce recidiva tumoral habrá recuperación de energía por parte de la célula, lo cual haría que se incremente el cociente fosfocreatina / P_i y el del ATP / P [214]. Estos patrones de anormalidad en el espectro del P han sido comprobados en tumores óseos, en linfomas y en carcinomas mamarios.

Lo último en la aplicación de la MRS en la oncología es la posibilidad de detectar la forma de distribución de algunos agentes quimioterápicos, por ejemplo el 5-fluoracilo, usando como marcador iónico el ^{19}F [215].

El Instituo Nacional Contra el Cáncer [216] (I.N.C.C.) defiende que, en la búsqueda de lesiones tumorales y en la evaluación de su fisiología, la valoración cuantitativa de los metabolitos de fosfolípidos y los valores del pH intracelular van a ser importantes procedimientos diagnósticos, y en un futuro, basándose en estudios prospectivos randomizados, llegarán a tener incluso utilidad pronóstica.

b) Tomografía por emisión de positrones

La Tomografía por emisión de positrones es un método de estudio por imagen, no invasivo, capaz de valorar el metabolismo de los tejidos a través de la medición de rayos γ tras la aplicación de radionucleídos [217].

Presenta una elevada sensibilidad, siendo ésta su mayor ventaja sobre la

MRS, con muy bajas cantidades de tejido tumoral el PET capta señal, tiene un poder resolutivo del orden de 4 a 7 mm [218]. Como desventajas principales del PET tenemos su elevado precio y la necesidad de un ciclotrón próximo al lugar de estudio [217].

Los radionucleídos empleados fundamentalmente son el ^{15}oxígeno, el ^{11}carbono y el ^{18} fluor; éstos se incorporan en las reacciones químicas y en las estructuras celulares como isótopos foráneos. El ^{11}carbono unido a la metionina es un excelente marcador de síntesis proteíca, y por lo tanto indirectamente de proliferación tumoral. El comienzo de las aplicaciones del PET en oncología se inició en tumores cerebrales con la medición del metabolismo de la glucosa (2-fluorodeoxiglucosa, FDG) [219]; hoy en día se usa en cánceres de pulmón, de cabeza y cuello, colorectales, de mama, etc.

c) Inmunoescintigrafía

Su base científica es la fijación de ciertos anticuerpos monoclonales, marcados con isótopos radiactivos, a los epítopos del antígeno que queremos que sea marcado, generalmente son enzimas o proteínas que se forman en las células tumorales.

Hay algunos trabajos publicados en los que se usa la inmunoescintigrafía para el diagnóstico del carcinoma primario de útero o de metástasis. Powell y col [220] lo realizan marcando un anticuerpo monoclonal con el radionucleído 791-T/36, en un total de 37 pacientes, 20 con cáncer cervical y 17 con adenocarcinoma de endometrio (ADCE). La S y la E obtenidas en la eficacia diagnóstica fué del 65 y del 85 %, respectivamente.

Si comparamos los resultados anteriores con técnicas clásicas como la linfangiografía, el CT o la punción aspiración con aguja fina (PAAF) se obtienen los siguientes datos: el CT aporta una S del 85 % y una E del 67%, mientras la linfangiografía, que es una técnica invasiva, con unos potenciales efectos adversos, muestra una sensibilidad diagnóstica entre el 55 y el 90%; el P.A.A.F sobre nódulos sospechosos tiene una S del 83 al 89%.

Hay ya establecidas, debido a su extendido uso, un número preciso de indicaciones para la inmunoescintigrafía a la hora de obtener información adicional en la estadificación y la extensión prequirúrgica del carcinoma cervical, las tres principales son las siguientes:

- detección de metástasis ganglionares en carcinomas antes de ser tratados con RT.
- diagnóstico de recidivas en pacientes con niveles séricos de SCC elevados.
- como método de estadificación primario.

Schatten y col [221] han aportado una nueva aproximación diagnóstica en la aplicación de la inmunoescintigrafía en la detección de metástasis ganglionares en el carcinoma cervical, ésta consiste en la aplicación del anticuerpo monoclonal 123-I- EGF ("epidermal growth factor"), que se une de forma intensa al receptor de crecimiento epidérmico (R-EGF) en metástasis ganglionares, como dice Burghardt [76] en su tratado, en este caso sería mejor hablar de inmunolinfoescintigrafía.

Es muy probable que trabajos más novedosos que los comentados salgan a la luz en un futuro próximo definiendo más exactamente el papel clínico de la

inmunoescintigrafía en la paciente con carcinoma cervical.

B) Procedimientos endoscópicos

La F.I.G.O establece que los hallazgos obtenidos por cistoscopia y rectocolonoscopia pueden influir en la estadificación del carcinoma cervical.

1.- Cistoscopia-rectoscopia

Van a ser precisos ambos, o uno de éstos, procedimientos diagnósticos cuando exista sospecha de afectación vesical o rectal por el tumor; generalmente cuando el cáncer está muy avanzado y es un tumor de gran volumen. Si existe afectación histológica de alguno de estos dos órganos la estadificación tumoral pasa a englobar el estadio IV tipo A, con implicaciones terapeúticas muy importantes. Aproximadamente el 20% de los pacientes en estadio III presentan afectación vesical diagnosticada con cistoscopia [174].

C) Marcadores séricos

1.- Bioquímicos

Como en cualquier cáncer la alteración de parámetros bioquímicos hepáticos, renales, óseos o hematológicos puede hacernos sospechar en la afectación metastásica de estos órganos por el tumor.

También sin ser debido a metástasis no es infrecuente encontrar anemia, trombocitosis [222], elevación de la creatinina por dificultad en la excreción renal etc

2.- Marcadores tumorales

A diferencia con el cáncer de ovario, el carcinoma cervical no tiene un marcador tumoral específico que ofrezca unos porcentajes de sensibilidad y especificidad elevados en su diagnóstico. Kato [223] en 1.984 describió el antígeno TA-4 como marcador tumoral a considerar en el carcinoma epidermoide cervical, posteriormente ha sido una fracción de éste, el antígeno de las células de carcinoma escamoso (SCC) el que más ha trascendido. Los niveles en sangre de este marcador tumoral están relacionados directamente (con diferencias significativas estadísticamente) con el tamaño tumoral, el grado de invasión del estroma cervical, el estadio, el subtipo histológico y con la presencia de metástasis ganglionares [224]. Su valor como procedimiento de screening es nulo, sí puede servir como parte del seguimiento analítico tras una terapeútica instaturada, fundamentalmente para evaluar respuesta tumoral a tratamiento quimioterápico neoadyuvante [225,226]; también es muy importante como indicador independiente de la quimioresistencia tumoral [227].

Además del SCC tenemos el CA 125, marcador fundamental en los tumores ováricos de estirpe epitelial, también útil en la monitorización pre y post-tratamiento del carcinoma cervical [228]; y el CA 15.3 usado para los cánceres de mama, también resulta de utilidad en el carcinoma de cérvix.

Scambia ha sido uno de los autores que más ha estudiado las modificaciones de los marcadores tumorales en el carcinoma cervical, tanto en los tumores muy avanzados, como en la respuesta a agentes quimioterápicos adyuvantes a la cirugía, a la radioterapia o usados de primera intención [226]. En su trabajo más reciente llega a la conclusión que estos tres marcadores deben

ser utilizados en el diagnóstico del cáncer de cérvix localmente avanzado; que los niveles preterapeúticos de SCC y de CA 15.3 pueden ser una herramienta importante a la hora de determinar la respuesta del tumor a la quimioterapia.

FACTORES PRONOSTICOS DEL CANCER DE CERVIX

El término "pronóstico" se refiere a la predicción sobre la evolución del cáncer, las recurrencias de la enfermedad e indirectamente la muerte. La utilidad de agrupar a los cánceres por estadios viene dada con el propósito de hacer grupos comparables para la comprobación en la utilidad de tratamientos y la estandarización de resultados.

Algunos factores pronóstico nos llevan a la identificación de un "factor o factores de riesgo", dentro de un grupo o población de riesgo. Cuando se produce una recaída tumoral local se pensará que es secundaria a alguna característica tumoral que no ha sido adecuadamente controlada (tamaño, grado de agresividad, lugar de ubicación, etc); si la recaída es a distancia se pensará en la posibilidad de extensión hematógena o linfática.

La F.I.G.O ha clasificado los factores pronósticos, de todos los cánceres en general, en varios grupos (Tabla **IX**).

Factores del paciente: datos demográficos, historia de la enfermedad y síntomas.
Factores del tumor macroscópicos: estadio clínico (FIGO y TNM), extensión local y a distancia del tumor (citología peritoneal, ganglios,...etc).
Factores del tumor microscópicos: histología tumoral y grado, afectación de anatomía local y extgensión.
Factores del tumor con seguimiento externo: radiografías, estudios mediante técnicas de imagen.
Factores tumor/huesped: estudio de afectación ganglionar, estudio de factores de crecimiento y de agresividad tumoral, factores de respuesta a un tratamiento.
Factores relacionados con el tratamiento: aquellos que se relacionan con los distintos tratamientos, analizando beneficios y riesgos que se derivan de la aplicación de éstos.

Tabla **IX**. Clasificación de los factores pronóstico.

De lo hasta ahora dicho se podría decir que la determinación de los factores pronóstico en cada cáncer, y su adecuada interpretación, va a ayudar a conocer mejor la historia natural de la enfermedad y la respuesta individual de

cada sujeto hacia su propia enfermedad.

Para identificar una característica tumoral con un factor pronóstico es preciso que se cumplan una serie de premisas que se obtendrán de la respuesta a las siguientes preguntas [229]:

1.- ¿Qué prevalencia tiene el factor?, ¿cuando aparece se producen en la evolución del tumor cambios estadísticamente significativos?.

2.- ¿Hay datos suficientes para afirmar que este factor actúa de forma independiente respecto de otras variables?.

3.- ¿Existen datos de la evolución del tumor en pacientes en los que el supuesto factor pronóstico no haya estado presente?.

4.- ¿Basándose en los datos adquiridos tras su estudio se pueden hacer cambios en el tratamiento, obtener cambios en la supervivencia o dar a los pacientes cierto grado de tranquilidad?.

5.- ¿Es una variable independiente de la significación clínica y debería ser incorporada en un futuro como índice pronóstico para los pacientes que presenten una forma extendida de la enfermedad ?.

6.- ¿Sería capaz de actuar sobre el mecanismo de la carcinogénesis de la enfermedad o de la progresión de la misma ayudado por los avances de la biología molecular?.

Van a ser definidos y comentados los factores pronósticos más importantes del carcinoma cervical, sobre todo haciendo énfasis en los que afectan al carcinoma cervical invasor precoz o "localmente avanzado", como lo describe la F.I.G.O, es decir los estadios I y II de la enfermedad [230]. Los que aparecen en el estadio I lo suelen hacer también en el estadio II, y ambos la mayoría de las veces, en casi todas las pacientes, representan una enfermedad curable, aunque en el segundo grupo el aumento de las recurrencias locales y

las metástasis a distancia hacen que esté disminuída la supervivencia.

Son muy numerosos los trabajos [231, 232, 233, 234, 235] que han enumerado los factores pronósticos del carcinoma cervical en estadios precoces (IB y IIA), se incluyen entre éstos: edad, raza, estadio clínico, tamaño del tumor primario, grado de invasión del estroma cervical, volumen tumoral, tipo histológico, grado de diferenciación celular, afectación del espacio linfo-vascular (CLS), metástasis ganglionares pélvicas y para-aórticas y extensión tumoral alrededor del cérvix hacia el parametrio, la vagina o los márgenes quirúrgicos.

La utilidad de estos factores pronósticos tras la realización del tratamiento stándar para estos estadios, que es la histerectomía radical, ha sido elegir el tratamiento adyuvante adecuado para aquellos casos con mayor riesgo de recurrencias [236].

Por lo tanto la histerectomía radical y la linfadenectomía bilateral es la terapia stándar para pacientes con carcinoma de cérvix en estadio IB y IIA. Con el análisis univariante de los factores pronósticos antes descritos se llega a la conclusión que el grado de invasión del estroma cervical, el tamaño tumoral y la afectación del CLS son predictores, con gran significación, de la aparición de ganglios afectos; además son predictores del índice de supervivencia libre de enfermedad a 5 años: el tamaño tumoral, el grado de invasión del estroma cervical y la presencia de metástasis ganglionares [232].

CRITERIOS MORFOMETRICOS

A) Grado de invasión del estroma cervical

Son muy raros los tumores de gran tamaño con escasa invasión del estroma cervical, pero cuando existen se ha podido comprobar como se asocian con un buen pronóstico [130]; es muy representativa la gráfica que Fuller y col presentan en su trabajo realizado en el Hospital Memorial Sloan-Kettering Cancer de Nueva York, se observa como es una escasa minoría de tumores de gran tamaño los que mantienen un grado de invasión pequeño del estroma cervical, teniendo éstos un pronóstico mucho mejor que aquellos de menor tamaño y mayor invasión [130].

Para aquellos tumores confinados al cérvix, el grado o la profundidad de invasión del estroma cervical por el cáncer es el factor pronóstico dominante. Además se ha comprobado como tiene relación directa con la probabilidad de recurrencia local de la enfermedad y con la aparición de metástasis ganglionares.

Connor y col [131] han comprobado en su trabajo la existencia de asociación entre el porcentaje de invasión del estroma cervical y la recurrencia / supervivencia tumoral; no obtienen los mismos resultados para adenocarcinomas cervicales localmente avanzados, donde el tamaño (volumen) tumoral como factor pronóstico estaba por encima del grado de invasión del estroma cervical.

A la misma conclusión llegan Covens y col [237] en su estudio sobre los "Factores pronóstico que influyen en la aparición de metástasis ganglionares en ADC en estadio I", el volumen por encima de 500 mm^3 va a ser significativo a la hora de encontrar recidiva pélvica de la enfermedad o ganglios afectos.

El grado de afectación en profundidad del estroma cervical es pués un factor pronóstico muy importante, y ha servido para definir el concepto de

"microinvasión"; se ha comprobado como cuando la invasión del estroma cervical es menor de 1 mm la supervivencia, empleando tratamientos poco agresivos, es del 100% [238]. Si la invasión oscila entre 3 y 5 mm el porcentaje de ganglios afectos varía entre el 2.3 y el 7.5%, en los trabajos de Copeland [239] y Sevin [240], con espacio linfovascular libre o afecto respectivamente.

Cuando se tratan de determinar los factores pronóstico de un cáncer se llevan a cabo multitud de trabajos, la mayoría de ellos con resultados controvertidos y muy discutidos por la formulación estadística aplicada y los factores de confusión existentes. Incluso surgen algunos que son factores pronóstico importantes por su influencia en la supervivencia de la enfermedad, pero siempre y cuando se den previamente otros ya establecidos; este es el caso de la cuantificación de microvasos en las lesiones cervicales invasoras que será un factor pronóstico a tener en cuenta cuando se asocie a: presencia de ganglios, espacio linfovascular afecto o estroma cervical invadido [241].

Dellas y col [242] estudiaron en 138 mujeres la densidad de microvasos medida con anticuerpos monoclonales (CD31) marcando fracciones de tejido; se compararon 20 pacientes sanas, con 60 que padecían displasia cervical y 58 con carcinoma invasor en estadio IB. Hubo diferencias con significación estadística respecto a la densidad vascular entre las sanas y las enfermas ($p=0.0001$); en los casos de carcinoma invasor la densidad vascular elevada se asociaba a una menor supervivencia global (79 meses *vs* 57 meses $p<0.03$), siempre que existieran además ganglios afectos, invasión del espacio linfovascular o penetración del estroma cervical.

La utilidad de los resultados obtenidos en este trabajo vendría dada por

la aplicación de una terapia postoperatoria, actínica o quimioterápica, más agresiva en aquellas pacientes con densidades vasculares elevadas; además de la aplicación en un futuro de la terapia anti-angiogénica, sobre la que en la actualidad se están llevando a cabo muchos estudios [241, 243].

El grado de invasión del estroma cervical es un factor pronóstico *per sé*, independiente de si existe o no afectación del espacio linfovascular; este tema es muy controvertido como más adelante veremos.

B) Tamaño / Volumen tumoral

Al igual que ocurrió en el año 1.985 cuando la F.I.G.O. subdivide el estadio IA en el IA1 y el IA2, al comprobar que el grado de invasión en el estroma cervical modificaba el pronóstico, en el año 1.995 de nuevo la F.I.G.O. diferencia a los tumores en estadio IB en dos grupos, el IB1 y el IB2 según sean menores o mayores de 4 cm (equivalencia entre tamaño y volumen: >4cm = >50 cm^3); no cabía duda llegado a este punto que el tamaño tumoral era un factor, que de forma independiente, era capaz de modificar el pronóstico de supervivencia o de recidiva, y que debía tenerse en cuenta. Se pone así fin a la gran dispersión terminológica existente referida a tumores de gran tamaño ("tumores voluminosos", "cáncer en tonel", "tumor bulky", etc).

El riesgo de invasión ganglionar y la repercusión negativa sobre la supervivencia son mayores cuanto mayor sea la profundidad de invasión tumoral, si se tienen en cuenta las tres dimensiones del espacio (volúmen) también se deberá cumplir la misma afirmación para el tamaño tumoral.

Fuller y cols [128] en su extensa serie analizan 431 cánceres, todos eran estadios quirúrgicos (<IIA), algunos de ellos presentaba en la anatomía patológica de la linfadenectomía ganglios afectos; se hicieron dos grupos para el estudio comparativo de recidivas y supervivencia, la única variable distinta, además de los ganglios, fué el tamaño tumoral: unos < de 2cm y otros >de 2 cm. El porcentaje de recurrencias fue más elevado en los que tuvieron ganglios positivos, pero además en éstos las recurrencias eran con más frecuencia pélvicas y a distancia; en caso de ganglios negativos las recurrencias, más escasas que en los anteriores, cuando aparecían eran centrales, y lo hacían con más frecuencia cuanto mayor era el tamaño del tumor primario. Con los resultados descritos en este trabajo se ve claramente como el tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente de otros en el carcinoma cervical uterino; además se ratifican afirmaciones ya conocidas, la más importante, es la necesidad de aplicar radioterapia pélvica y para-aórtica en tumores de gran tamaño tras la cirugía, a pesar de que no exista afectación ganglionar. Como vemos no sólo será un factor que modifique el pronóstico de la paciente a medio/ largo plazo, sino que además va a ser tan importante que en ciertas ocasiones condicione el tratamiento a aplicar, ya no sólo adyuvante a la cirugía, sino primario a ésta o incluso como único tratamiento. Tras el *status* ganglionar el tamaño tumoral es el segundo factor pronóstico en importancia [133].

Lai y cols [244] en 1.993 llevaron a cabo un estudio sobre 370 pacientes con cánceres cervicales en estadios IB y IIA, hubo 105 casos con ganglios positivos, comprobando en éstos cuáles eran los factores pronóstico que podrían influir en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años vieron que únicamente era estadísticamente significativa la citometría de flujo del DNA tumoral (>1.3) y la extensión parametrial del tumor; ni tamaño, ni grado de invasión del estroma

cervical, ni estadio clínico, ni afectación del espacio linfovascular influían en el pronóstico de mujeres operadas y con ganglios positivos. Además comprobaron como en las pacientes con ganglios positivos el pronóstico empeoraba cuanto mayor era el número afecto, estableciendo el punto de corte en 4. Sobre la afectación ganglionar como factor pronóstico se hablará más extensamente en otro apartado a continuación.

Una vez establecido el tamaño tumoral como importante factor pronóstico dentro de los cánceres de cuello uterino, se planteó la necesidad de aplicar una técnica de diagnóstico por la imagen que midiera adecuadamente de forma preoperatoria el tumor. Se comienza entonces a tratar de sacar el máximo partido a las técnicas de imagen que hasta ahora se venían empleando en el diagnóstico de extensión de estos tumores; de todas ellas es la RNM la que ha logrado el fin perseguido, y es en la tumorometría para carcinomas cervicales actualmente la técnica que mejores resultados obtiene.

Se han utilizado una gran variedad de medidas para describir la extensión de un tumor cervical, se pueden valorar longitud (diámetro), área y volumen tumorales. En la medida de un tumor el área del rectángulo que circunscribe a éste podría ser un punto de referencia aproximado, el área del rectángulo es mayor que el tamaño tumoral real, pero nos daría una aproximación a su tamaño cierto. La eficacia diagnóstica de esta forma de medida es baja, los tumores muy irregulares y con formas elipsoides serán infraestimadas con este procedimiento.

Otra medición de gran interés en la cuantificación del tamaño tumoral es la relación entre el tumor y el cérvix, es el denominado cociente tumor/ cérvix. Para Burghardt [76] la relación entre el área cervical y el área del tumor es un

excelente factor pronóstico; así se ha comprobado como la supervivencia de un tumor de cierto tamaño en la periferia de un cuello pequeño no es igual que el tumor del mismo tamaño en un cérvix más grande y de ubicación central, el pronóstico del primero sería peor.

La tumorometría y la morfometría, técnicas que definen las características morfológicas del tumor, con RNM aportan datos muy aproximados a la realidad, la comparación posterior con las piezas de anatomía patológica da un índice diagnóstico de acierto muy elevado. Dentro de la gran serie presentada por Burghardt [76] se realiza un estudio morfométrico con RNM sobre 47 pacientes, comparando los resultados con las piezas quirúrgicas, obtuvo un coeficiente de correlación de 0.90; en el diseño del estudio hizo varios grupos de tamaños, desde <0.1 cm^3, 1 a 5 cm^3, 5 a 10 cm^3 y 10 a 20 cm^3; el menor tamaño determinado en esta serie fue de 800 mm^3 (0.8 cm^3).

Como se dijo anteriormente con técnicas de RNM es posible obtener imágenes del cérvix similares a las que se obtienen al realizar cortes histológicos. Teóricamente el modelo esferoidal sería el mejor estimador del volúmen tumoral verdadero [245]. Otra de las ventajas de la morfometría es la posibilidad de informatizar datos y así obtener de forma objetiva medidas reproducibles y comparables tras tratamientos no quirúrgicos.

Llevado a su extremo máximo hay autores [246, 247] que promulgan una clasificación de los cánceres de cuello basada en datos tumorométricos, éstos defienden que sería una clasificación mejor que la de la propia F.I.G.O, alegando como gran ventaja la facilidad de obtención de las medidas precisas con las modernas técnicas de RNM, de una forma no invasiva, y sobre todo la posibilidad de comparar entre grupos de casos de tumores más homogéneos, teniendo en

cuenta la objetividad de la medida.

Hofmann y col [248] van más allá y afirman que la medición de sólo dos dimensiones del tumor sería todavía más útil que la clasificación preterapeútica de la F.I.G.O.

CRITERIOS DE EXTENSION

A) Afectación del espacio linfovascular

El diagnóstico de la invasión del espacio linfo-vascular (CLS) por grupos de células tumorales no es fácil y es muchas veces infraestimado por el patólogo; muchos autores [76] lo consideran un factor pronóstico de gran importancia. El estroma cervical tiende a retraerse cuando se produce la invasión por células tumorales, aparecen espacios en el estroma a modo de canales que podrían confundirnos con las auténticas luces vasculares; en las verdaderas siempre se identificará una capa de células endoteliales.

En muchas ocasiones es bastante difícil diferenciar vasos linfáticos de vasos sanguíneos, así en 1.975 Roche y Norris [76] crean el término de *"espacios similares a capilares"* ("SCL"); estos CLS rodean al estroma en las fases de invasión precoz.

Para algunos autores cuando se encuentran células tumorales en la luz de capilares linfáticos y venosos la afectación ganglionar es muy frecuente, y si ésta aún no se ha producido es inminente [249, 250], como veremos a continuación esta afirmación tiene algunos matices y no es del todo cierta.

Lo anterior sería válido para los cánceres invasores y existe acuerdo entre los autores, no ocurre así en los microinvasivos [251, 252] ; Burghardt [76] estudia en su serie 265 pacientes en estadio IA1 y sólo encuentra afectación ganglionar en un caso, la invasión no superaba los 3 mm de profundidad; si la invasión era entre 3.1 y 5 mm (IA2), y había afectación del espacio linfovascular, se encontraban ganglios afectos en el 2.3% y si no existía ésta en el 7.5%.

De lo anterior se deduciría que no existe relación directa entre la afectación del espacio linfovascular y la presencia de ganglios afectos. El valor pronóstico de la afectación de CLS es menos claro que su utilidad diagnóstica para Burghardt.

Elbendary y col [253], en su trabajo presentado a la XXIX Reunión Anual de la Sociedad de Ginecólogos Oncólogos celebrada en Febrero de 1.998, presentan un estudio sobre el significado pronóstico de la afectación del espacio linfovascular, llegan a la conclusión tras estudiar 334 pacientes en estadio IB, que la invasión del CLS por células tumorales es un factor pronóstico importante en el cáncer cervical, ya que va a influir directamente en la aparición o no de metástasis ganglionares (54 % *vs* 36%) y también en la recurrencia de la enfermedad (21% *vs* 7% p= 0.001); por tanto concluyen que los tumores con CLS afecto tienen un comportamiento más agresivo y conllevan peor pronóstico, además la radioterapia adyuvante a la cirugía no parece reducir el riesgo de recurrencia.

B) Afectación parametrial

A excepción de la afectación del espacio linfovascular todos los factores

pronóstico comentados hasta este momento son tenidos en cuenta dentro de la última clasificación de la F.I.G.O; así profundidad de estroma afecto, tamaño tumoral y afectación parametrial hacen que un tumor varíe de estadio, y por lo tanto de pronóstico. El factor pronóstico que va a ser estudiado a continuación, la afectación parametrial, es uno de los que más controversias ha causado en un pasado y áun hoy en nuestros días.

Dentro de los datos exploratorios que se persiguen para la estadificación de un cáncer de cérvix, es el estado del parametrio el que más puntos de desacuerdo crea, incluso entre exploradores con gran experiencia [254].

Cuando hay ganglios afectos la invasión parametrial por el tumor y la ploidía del ADN por encima de 1.3 van a ser los factores pronósticos más importantes en carcinomas cervicales en estadios IB y IIA [244]. Lai en su trabajo llega a la conclusión que la terapia adyuvante a la cirugía (quimioterapia o radioterapia) cuando hay afectación parametrial, histológica, no se muestra eficaz. Hace tres grupos de pacientes en función de los factores pronóstico considerados, los cataloga como de bajo, intermedio y alto riesgo, tres grupos que pueden resultar interesantes a la hora de protocolizar tratamientos: a) parametrios libres, ploidía del ADN < de 1.3 y 1 ganglio positivo, b) parametrios libres, ploidía del ADN < 1.3 y más de un ganglio positivo y c) (los de peor pronóstico) parametrios afectos y ganglios positivos. Los tratamientos de elección serían: a) cirugía y quimioterapia adyuvante, b) cirugía y/o quimioterapia-radioterapia y c) cirugía y radioterapia o radioquimioterapia.

C) Número de ganglios afectos

Las intervenciones realizadas sobre carcinomas cervicales a finales del siglo pasado insistían mucho en la necesidad de extirpar el parametrio y un buen manguito vaginal, pero no se decía nada referente a los ganglios. Fue J.V. Meigs en 1.950 y más tarde Nathanson quienes insistieron en lo ineficaz de esta cirugía si no se llevaba a cabo además una linfadenectomía completa de las cadenas ganglionares pelvianas [82].

Ya desde las primeras intervenciones quirúrgicas que se realizaron en pacientes con carcinoma cervical uterino se comprobó como en aquellas que tenían ganglios afectos las recidivas tumorales eran mayores y la supervivencia se acortaba bastante respecto de aquellas que tenían las cadenas ganglionares libres de metástasis. Lo que en un principio sólo era una sospecha se ha confirmado posteriormente en multitud de trabajos; uno de los más completos fué el que realizó Fuller y col [128] sobre una extensa serie de casos.

La existencia o no de ganglios linfáticos afectos es el factor pronóstico dominante que más afecta a la supervivencia tras una histerectomía radical; ¿qué factores tumorales influyen en la existencia de ganglios afectos?, influyen el tamaño tumoral, el grado de invasión del estroma cervical, el estadio tumoral, el tipo histológico y la afectación del espacio linfovascular; en general el estadio clínico del tumor está definido directamente por el tamaño tumoral sólamente, mientras que el resto de las variables están todas interelacionadas, y su afectación es predictiva de la afectación ganglionar.

En el trabajo de Lai y cols [244] , al que se ha hecho referencia en varias ocasiones en la valoración de los factores pronóstico, se puede observar como el número de ganglios afectos influye cláramente en las recurrencias y en el

porcentaje de supervivencia a 5 años; respecto a las recurrencias fueron del 21.5% si no había ganglios positivos, del 26.2% si había sólo uno o del 44.6% si eran más de dos, en cuanto a la supervivencia los porcentajes fueron del 83.5 %, 75.1% y del 56.7% respectivamente; sólo hubo diferencias con significación estadística (p= 0.0001) entre la afectación de un ganglio o la de más de dos. Es muy importante señalar que los buenos resultados de supervivencia obtenidos en esta serie con un ganglio afecto son debidos a la terapeútica adyuvante empleada tras la cirugía.

Estos autores establecen el punto de corte del número de ganglios afectos, con significado valor pronóstico, en cuatro o más; encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a 5 años cuando hay ≥ 4 ganglios invadidos por tumor, la supervivencia en estas pacientes es del 45.6%, mientras que si son ≤ 3 sube a un 83.6%.

No sólo es un factor pronóstico la existencia de afectación ganglionar, también lo son el número de ganglios positivos, la localización de los mismos y el patrón histológico de éstos (como se verá más adelante); Inoue y col [255] llevaron a cabo un estudio con 875 pacientes diagnosticadas de carcinoma cervical en estadio IB a IIB, de los cuales 255 presentaron ganglios metastásicos. Sin diferenciar por estadios la supervivencia a 5 años fue del 89% si los ganglios eran negativos, del 81% si era sólo un ganglio el afecto, del 63% si eran dos o tres, del 41% si eran cuatro o más y del 23% si los ganglios eran irresecables. Después de la exposición de los datos anteriores cabría plantearse, lo que para muchos autores sería una gran ventaja, la inclusión del *status* ganglionar en el proceso de estadificación tumoral a la hora de valorar y predecir las espectativas de supervivencia libre de enfermedad de un tumor.

La bilateralidad suele ir asociada con el número, así a mayor número de ganglios afectos, mayor posibilidad de que exista bilateralidad; para algunos autores la afectación bilateral de ganglios es un hecho relevante en la supervivencia, mientras que otros no comparten esta idea [76, 256]. Sí parece haber acuerdo en que cuando están afectos el grupo ganglionar de la arteria ilíaca común o los ganglios para-aórticos el pronóstico emperora [257, 258].

También el tipo histológico va a ser un factor importante a la hora de valorar la afectación ganglionar; cuando se comparan los carcinomas escamosos, los adenocarcinomas y los adenoescamosos se comprueba como el porcentaje de ganglios afectos, a idéntico estadio, es mayor en los epidermoides y en los adenoescamosos que en los glandulares puros. Fuller y col [130] en su serie presentan un porcentaje del 8% para adenocarcinomas y del 17 y 18% para los adenoescamosos y epidermoides respectivamente, los adenocarcinomas con ganglios positivos todos recidivaron o murieron (16% de supervivencia a 5 años), mientras que la evolución no resultó tan desfavorable en los epidermoides (71% de supervivencia a 5 años); Shingleton y col [31] encuentran en 2.755 casos en estadio IB unos porcentajes algo menores, del 7.6, 15.5 y 12.6% para adenocarcinomas, adenoescamosos y epidermoides respectivamente, ésto se debe a que no incluyen estadios IIA como Fuller.

Vemos como la frecuencia con que aparecen metástasis ganglionares es mayor en los escamosos que en los glandulares, ahora bien el pronóstico es peor para los adenocarcinomas con ganglios positivos que para los escamosos.

Por su parte la afectación ganglionar también condiciona el tiempo medio hasta la recidiva, Lovecchio y Fuller [128, 178] han visto como la recidiva pélvica en

pacientes con ganglios positivos aparece antes que en aquellos que no los tienen (10 y 22 meses respectivamente).

CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS

A) Tipo histológico y grado de diferenciación

Al igual que en otros factores pronóstico, no existe un acuerdo entre los distintos autores de si la diferenciación celular y el tipo histológico tumoral deben ser considerados factores pronóstico, y más aún, si lo fueran, establecer su importancia. Se han creado y tratado de emplear varias clasificaciones para establecer una gradación de la agresividad celular en los cánceres cervicales. De la multitud de estudios que se han llevado a cabo en la valoración de la agresividad celular, según su morfología o según la ubicación en las distintas zonas del tumor, el trabajo de Baltzer y col [76] llega a concluir que sólamente era un factor pronóstico con importancia significativa la actividad mitótica observada en las células tumorales.

El grado de diferenciación tumoral es un factor pronóstico evidente si lo relacionamos con la aparición de metástasis ganglionares, a mayor grado tumoral mayor porcentaje de metástasis [130]. La serie de Fuller y col analizan 431 pacientes observando como tumores con grado I de Broders tienen un 9% de casos con ganglios afectos, en el grado II el porcentaje asciende al 16% y en los de grado III llegan al 25%. Cuando analizan aquellos tumores sin ganglios positivos se llega a la conclusión que tamaño tumoral y grado de diferenciación están estréchamente asociados con el riesgo de recurrencia tumoral y son factores independientes.

Lo mismo sucede en cuanto al tipo histológico tumoral, ¿son los adenocarcinomas cervicales tumores con peor pronóstico que los escamosos?, ¿se puede considerar por tanto el tipo histológico como un factor pronóstico a tener en cuenta?, ¿dentro de los tipos clásicos, hay algún subtipo con peor pronóstico que los demás?. Las respuestas a estas cuestiones son variadas según los distintos autores, a continuación se pasan a comentar.

En general se acepta que los tumores escamosos de células pequeñas y las variedades de células pequeñas con diferenciación neuroendocrina son tumores de gran agresividad, con influencia negativa sobre la supervivencia, teniendo en cuenta además que la mayoría de las veces cuando se llega a su diagnóstico se trata de tumores con diseminación sistémica [259]. Ocurre también lo anterior en carcinomas cervicales de células vítreas o de células grandes no queratinizadas del carcinoma escamoso.

De nuevo haremos alusión al trabajo de Shingleton y col [31] donde se ha valorado en su extensa serie el tipo histológico como factor pronóstico; sobre 11.157 pacientes analiza por separado tumores adenoescamosos, epidermoides y adenocarcinomas, no encuentra que la histología tumoral tenga efecto significativo sobre la supervivencia. Para estadio tumoral IB la supervivencia a 5 años fue del 93.1, 94.6 y del 87.3% para los epidermoides, adenocarcinomas y adenoescamosos respectivamente. Cuando aparecían ganglios afectos sí se encontraron diferencias con significación estadística ($p<0.01$), de tal forma que para estadios IB los adenocarcinomas tenían un índice de supervivencia a 5 años del 33.3%, siendo del 76.1% y del 85.7% para epidermoides y adenoescamosos respectivamente.

No queremos cerrar este apartado sin hacer alusión a otros autores con resultados totalmente opuestos como se comentaba al inicio del capítulo; Eifel [167] realiza un extenso estudio sobre 1.767 pacientes, 1.538 eran carcinomas epidermoides y 229 adenocarcinomas, todos en estadio IB; en el análisis multivariante encuentra la asociación existente entre el tipo histológico y la supervivencia, como factor independiente y con significación estadística ($p<0.01$), la supervivencia encontrada fué del 81% y del 72% para epidermoides y adenocarcinomas respectivamente a 5 años. Dentro de los adenocarcinomas de cérvix los subtipos papilares serosos se diferenciaban del resto por su buen pronóstico.

Se han creado multitud de "scores" tratando de agrupar las características tumorales más significativas y así poder averiguar en el material de biopsias el grado de agresividad del tumor en cada caso; Bichel y Jakobsen [260] crearon un sistema de gradación de malignidad, que evaluaba 8 parámetros, con puntuaciones de 1 a 3 a cada uno de ellos (**1.-** estructura, **2.-** tipo celular, **3.-** polimorfismo nuclear, **4.-** mitosis, **5.-** forma de invasión, **6.-** estado de invasión, **7.-** invasión vascular y **8.-** respuesta celular (linfo-plasmocitaria). Se encontraron diferencias con significación estadística ($p=0.001$) en cuanto a la supervivencia en los que tenían índices por encima y por debajo de 14 puntos.

En un estudio más reciente Jakobsen [261] presenta una gradación histopatológica semicuantitativa añadiendo la medida del ADN tumoral por citometría de flujo, concluye en este trabajo que es posible predecir qué tumores son potencialmente más susceptibles de tener metástasis ganglionares, debiéndose realizar por tanto tratamientos adyuvantes a la cirugía, el punto de corte de la ploidía del ADN lo establece en 1.3.

B) Reacción del estroma

La evolución de un cáncer puede considerarse como el resultado de la interacción de dos fuerzas antagónicas: el poder agresivo de las células tumorales por una parte, y las reacciones biológicas de defensa del tejido que lo alberga por otra. Ya patólogos del siglo pasado como Bichat, afirmaban que todo tumor está formado por un tejido "noble" y un componente que actuaba de soporte, formando una trama bien organizada que le sirvía de apoyo ("el estroma"). En estudios recientes se ha demostrado que el mesénquima, lejos de comportarse como un medio inerte, con funciones exclusivas de sostén, desempeña un papel importante en la lucha contra la neoplasia.

Existen multitud de trabajos que tratan de buscar características histológicas en el tejido conjuntivo peritumoral que puedan ofrecer distintos aspectos de significación pronóstica; así Herovici y col [262] establecen los siguientes:

a) Tejido colágeno joven, inmaduro, rodeando a los nidos o a los cordones de células tumorales. La trama conjuntiva enmarca al tumor en toda su extensión, formando a modo de una cáscara o corteza, de grosor variable adosada a su superficie. Signo de buen pronóstico.

b) Condensación peritumoral discontínua, visible en unas zonas y ausente en otras. El tumor aparece sólo parcialmente rodeado. Signo de mal pronóstico.

c) Ausencia completa de tejido conjuntivo peritumoral, el tumor aparece "desnudo". Signo de pronóstico infausto.

Valorando las características antes descritas Herovici establece tres

grupos histológicos de tumores: A) tumores rodeados de una sólida barrera conjuntiva que aisla los cordones neoplásicos entre sí; B) carcinomas con buena reacción del estroma pero no rodeados por conjuntivo en su totalidad y C) tumores que no están rodeados de estroma, pero además con alteraciones en éste del tipo de necrosis fibrinoide, esclerosis hialina, edema, etc. Las metástasis ganglionares son muy frecuentes en los tumores del grupo C de la clasificación de Herovici.

Hamperl [263], basado en las mismas afirmaciones, establecía dos tipos de crecimiento tumoral en el estroma: 1) crecimiento infiltrante compresivo, el tumor crece como un todo unido, la membrana basal permanece intacta y 2) crecimiento infiltrante intersticial, no existe membrana limitante.

Hasta ahora se ha descrito la importancia de la matriz extracelular peritumoral, pero sin lugar a duda los elementos celulares formes de defensa hística también van a ser de gran interés: neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T, células NK, histiocitos, macrófagos, etc. Al conjunto de células de defensa que aparecen rodeando a los cordones de células tumorales se le denomina "ambiente tumoral". Van a ser de gran interés en pacientes con alguna inmunodepresión congénita o adquirida (p.e Síndrome de inmunodeficiencia adquirida por VIH). La presencia de células inmunológicamente activas, tanto en el lecho del tumor, como en los ganglios que lo rodean, tiene un claro significado pronóstico; cuanto mayor es la movilización y el acúmulo de linfocitos inmunocompetentes, más favorable se considera el curso de la enfermedad y mejores serán las perspectivas de control a largo plazo (Baltzer y Hasumi [76]).

Tamini y cols [264] observaron como el infiltrado de eosinófilos alrededor del

tumor era un factor "protector", realizaron un estudio relacionando el número de eosinófilos peritumorales con los índices de recurrencia tumoral observando como, en aquellos en los que existía mayor número de eosinófilos las recurrencias eran mucho más bajas que en los que había menos.

De igual forma que ocurre con otros factores pronóstico hay quienes están en total desacuerdo con las aseveraciones anteriores y no creen que el estroma influya en la mejor o peor evolución de un cancer [76].

Directamente relacionada con la respuesta del estroma tenemos el grado de oxigenación tumoral; la hipoxia minimiza el poder de crecimiento tumoral y facilita la respuesta a tratamientos no quirúrgicos. Hockel y col [265] presentan un estudio en el que determinan la presión de Oxígeno (PO_2) intratumoral mediante la punción con una aguja portadora de un electrodo; de los 50 casos 33 recibieron sólo RT y/o QT, se llevó a cabo un seguimiento y se encontró como la supervivencia era mayor y las recidivas menores en los casos con PO_2 bajas ($p<0.01$). La medida histográfica de la PO_2 intratumoral en carcinomas de cérvix avanzados podría resultar útil para la selección de candidatos a ciertos tipos de tratamientos.

C) Patrón histológico de ganglios linfáticos

La afectación ganglionar por el tumor se produce inicialmente en la zona del *sinus* ganglionar, extendiéndose posteriormente la masa de células tumorales hacia el resto del ganglio.

El nódulo ganglionar metastásico por lo general está aumentado de

tamaño, pero según Burghardt rara vez supera los 0,5 cm de diámetro [76] , por tanto pueden ser de tamaño normal. Pickel y Burghardt [266] comprobaron además que, no sólo influía en la supervivencia el que hubiera o no afectación ganglionar, sino que el tamaño del ganglio y la distribución del tumor dentro de éste también parecía que hacían variar el pronóstico, observaron como éste empeoraba mucho si la metástasis ganglionar superaba los 2 mm de tamaño. Estudiaron el tamaño de las metástasis ganglionares en 160 casos, encontrando como la supervivencia sin ganglios afectos era del 89.5% a 5 años, si había metástasis y éstas eran menores de 2 mm era del 67.7%, del 53.5% si medían de 10 a 20 mm y si eran mayores de 20 mm la supervivencia bajaba hasta el 39.0% ($p<0.05$).

Se ha comprobado, y así lo defienden algunos autores (Tsakraklides y van Nagell [76]), como el patrón ganglionar de predominio linfocítico se acompaña de un porcentaje menor de metástasis ganglionares que el depleccionado de linfocitos, donde las metástasis son más frecuentes.

D) Ploidía del ADN

La aplicación de la biología molecular en la oncología es un hecho aceptado y reconocido hoy en día; la posibilidad de aplicar procedimientos de estudio cuantitativo para valorar el potencial de malignidad individual de las células de un tumor ha proporcionado nuevos factores pronóstico para multitud de tumores sólidos. El tumor sobre el que más estudios de este tipo se han realizado es el tumor mamario, en éste no sólamente la ploidía del ADN celular, sino la valoración de la fracción de células en fase S de mitosis o la cuantificación de receptores estrogénicos y de progesterona, se ha visto que tienen claro valor predictivo sobre la mortalidad tras la mastectomía.

No existe acuerdo entre los autores para el carcinoma epidermoide, han sido publicados en la literatura resultados contradictorios; por contra sí ha sido demostrada y aceptada una peor evolución, y por tanto un peor pronóstico, en pacientes con adenocarcinoma cervical que tenían ploidía del ADN (>1.3-1.5) y fracción celular en fase S elevadas.

Leminen y col [267] han observado como existe una relación directa entre ploidía del ADN y fracción celular en fase S con el tamaño tumoral, aunque también son variables independientes que influyen sobre el pronóstico; cuando la fracción celular en fase S supera el 14% encuentran supervivencia a los 5 años de sólo el 32%, siendo del 66% si están por debajo del 14%.

Cuando se estudia retrospectivamente qué factores pronóstico son los verdaderamente importantes en aquellos tumores con ganglios pélvicos afectos vemos, por los trabajos de Lai y cols [244], como ni tamaño tumoral, ni la penetración en el estroma cervical, ni el estadio clínico son factores importantes y sí lo son con gran diferencia la afectación tumoral del parametrio y la ploidía del ADN; los datos sobre este estudio ya fueron comentados más ampliamente en el apartado de "Número de ganglios afectos" como factor pronóstico.

ESTADIO CLINICO

No cabe duda que el estadio tumoral tiene una gran importancia como factor pronóstico en el cáncer de cuello uterino, sin embargo sobre éste se encuentran otros que condicionarán que el tumor se clasifique en uno u otro estadio, nos referimos al tamaño tumoral, al grado de invasión del estroma cervical o a la presencia de metástasis ganglionares ya comentados.

Aquellos que siguen defendiendo la estadificación postquirúrgica del carcinoma cervical por encima de la clínica, con el conocimiento del *status* ganglionar pélvico, son partidarios de incluir éste en el sistema de estadificación, haciendo subgrupos dentro de los ya existentes, ya que las diferencias de supervivencia y el pronóstico, para tumores con el mismo tamaño, en el mismo estadio, con idéntica histología, grado de diferenciación celular similar, etc estando o no los ganglios pélvicos afectos, son muy grandes.

EXTENSION DEL TUMOR HACIA VAGINA U OTROS MARGENES QUIRURGICOS

La extensión tumoral hacia el epitelio vaginal en el tumor de cérvix viene reflejada en la clasificación por estadios del tumor (IIA y IIIA), la afectación del epitelio vaginal puede hacerse de forma continua o discontinua; el diagnóstico en la exploración puede hacerse dificultoso, y a veces imposible, por tratarse de una invasión subepitelial, a través de los linfáticos, rara vez el epitelio vaginal aparece ulcerado y claramente afecto, con excepción de los cánceres muy avanzados.

La afectación vaginal va a condicionar la realización del tratamiento quirúrgico, cuando se trata de tumores en estadio IIIA la cirugía sobre el manguito vaginal va a ser insuficiente, resultando de mayor utilidad e indicación *princeps* la radioterapia.

Habitualmente el límite entre el epitelio cervical y la mucosa endometrial permanece intacto; el porcentaje de invasión corporal uterino es muy variable según los distintos estudios oscilando entre el 9 y el 26 según distintos autores

[76, 137]. En ninguna serie se ha descrito afectación corporal uterina para tumores en estadios precoces, en los más avanzados la invasión suele iniciarse hacia el estroma endometrial y el miometrio a traves de los espacios linfovasculares.

TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

HISTORIA

Es de obligado cumplimiento hacer un breve recuerdo histórico en el año en que se cumplen los primeros 100 de la cirugía oncológica radical reglada del cáncer de cuello uterino. Hasta llegar a nuestros días, con la realización de las distintas formas de histerectomía abdominal radical ampliada y los procedimientos vía vaginal, han sido muchos los cirujanos ginecológicos que han contribuído con su experiencia al perfeccionamiento de estas técnicas.

En pleno Renacimiento, en el año 1.507 fué Berengariano de Carpio quién realiza la primera histerectomía vaginal; en el año 1.801 Osiander extirpa un tumor cervical "del tamaño de una cabeza fetal" ayudándose de un forceps; el italiano Palleta en 1.812 hace la primera histerectomía vaginal por carcinoma cervical en un útero prolapsado. Los malos resultados del tratamiento quirúrgico de este cáncer, tanto por vía abdominal como por vía vaginal, hacen que estas operaciones queden semiabandonadas durante bastantes años.

Freund en 1.878 realiza la primera histerectomía radical abdominal, tres años mas tarde describe el procedimiento anterior pero añadiendo la extirpación de ganglios y parametrios; McKenrodt en 1.894 sistematiza la resección parametrial. Es John Clark, el 26 de Abril de 1.895, quién realiza en el Johns Hopkins Hospital la primera histerectomía radical con la resección parametrial hasta la pared pélvica, basándose en los hallazgos de 20 autopsias realizadas en pacientes que habían fallecido con motivo de este cáncer.

En 1.898 el vienés Ernst Wertheim (1.864-1.920) sistematiza la histerectomía radical abdominal ampliada con linfadenectomía parcial; el día 6

de Noviembre de 1.898 realiza la primera intervención a Meta Rudolf y la segunda a Catalina Landeman, el 13 de Diciembre de ese mismo año. Dos años más tarde había realizado 20 cirugías con una mortalidad primaria de 11 casos, en 1.902 llega a 30 y en 1.911 a 500 con un 38% de operabilidad, una mortalidad del 20% y una supervivencia a los 5 años del 35% y del 22% a los 10 años [268].

En el año 1.900 Wertheim escribe sobre "La razón de una intervención quirúrgica en el cáncer de cérvix":

> "Desde hace años decidí seguir los pasos de los cirujanos que no estaban de acuerdo con los resultados obtenidos en los casos de carcinoma de útero. Mediante cirugía radical consistente en la resección del útero, los ovarios, los parametrios y los ganglios linfáticos colindantes, se intentaba así mejorar el pronóstico en aquellas pacientes con posibilidad de curación".

Weibel en 1.928 realiza una revisión de la casuística de Wertheim encontrando 1.000 intervenciones quirúrgicas sobre un total de 3.194 cánceres, con una operabilidad del 47%, un 16% de mortalidad primaria y una supervivencia del 38.4% a los 5 años.

Frente a la vía abdominal defendida por Wertheim nos encontrabamos la vaginal defendida por el también vienés Schauta quién en 1.908 escribía lo siguiente:

> "No estoy convencido de que mis argumentos puedan desviar la marcha triunfal de la operación abdominal del cáncer de cérvix pero escribo estas páginas como documento para tiempos posteriores...Los partidarios de cada método no deben considerarse como adversarios sino como amigos y aliados. Su lema debe ser marchar separados y golpear unidos". Citando además las palabras de Winter decía: "El futuro del tratamiento

del cáncer de cuello uterino no está en practicar operaciones más ampliadas sino más precoces".

Junto a Schauta, nos encontramos otros cirujanos vaginalistas de gran renombre como McCall en Estados Unidos, Amreich y Navrantil en Austria, Ingiulla y Valle en Italia y Mitra en Asia. Avanzando mucho a lo largo de la historia tenemos que citar al francés Dargent quién realiza la operación de Schauta asociando la linfadenectomía extraperitoneal con laparoscopia. Surge así una competencia entre los accesos abdominal y vaginal que ha continuado hasta nuestros días, con el resurgimiento, en la actualidad, de la vía vaginal ocasionada por las aplicaciones de la laparoscopia en este campo.

De trascendental importancia hemos de catalogar los descubrimientos del *Radium* en 1.898 por Marie Sklodowska Curie y los rayos X por Wilhelm Konrad Roentgen en 1.895, por las implicaciones terapeúticas que para el cáncer de cuello uterino tuvieron posteriormente y tienen en la actualidad. Se crean así dos corrientes de tratamiento, la quirúrgica y la radioterapeútica; la primera mucho más extendida en Europa y la segunda en Estados Unidos. En el año 1.913, en la ciudad alemana de Halle, se lleva a cabo el Congreso de la Sociedad Alemana de Ginecología, éste pasó a la historia por los grandes enfrentamientos entre los defensores de los distintos tratamientos. Son famosas las frases "Ayer tomé por última vez un bisturí y jamás lo volveré a empuñar para tratar un cáncer", o lo que Döderlein la dijo a Wertheim: "Le saludo como un personaje histórico, pués su operación ha pasado ya a la historia".

En los primeros años de este siglo la forma de tratamiento primario, y casi la única en Estados Unidos, fué la radioterapia, con aplicaciones centrales de radio de acuerdo con las técnicas de París, Estocolmo o Manchester; es 25 años

después cuando Leveuf en Francia afirma que la dosis de radiación no es suficiente para eliminar las células tumorales de los ganglios afectos y describe la posibilidad de realizar la linfadenectomía extraperitoneal como procedimiento adyuvante de la radioterapia primaria; en Estados Unidos abandonan este tipo de intervención, y es en Europa donde tiene mayor grupo de defensores, destacando F. J. Taussig.

Los abdominalistas, Nathanson y Meigs entre otros, tomando como referencia la necesidad de efectuar la linfadenectomía defendida por los vaginalistas y algunos radioterapeutas, describen la técnica de la linfadenectomía abdominal que asocian a la histerectomía radical ampliada descrita por Wertheim; Meigs es el responsable del renacimiento de la cirugía pelviana radical en Estados Unidos; realizando la histerectomía radical descrita por Wertheim, Meigs consiguió un aumento de la supervivencia en un 30%.

Aunque con indicaciones muy escasas en nuestros días, no podemos hacer un recuerdo histórico de la cirugía del cáncer de cuello uterino sin referirnos a la exenteración pelviana. La primera fue llevada a cabo en 1.946 por Alexander Brunschwig, su fin es tratar de limitar la recurrencia local central del carcinoma de cérvix seguida posteriormente de radioterapia. Los avances ocurridos en los últimos años en el campo de la cirugía general tanto en materiales de sutura como en procedimientos y medios técnicos, han logrado reducir las cifras de mortalidad iniciales de Brunschwig del 23% al 3-5% descritas por autores en esta década [269].

Con la experiencia de un centenar de años, los avances de la medicina en general, la mejora del instrumental empleado y el adecuado entrenamiento de los

cirujanos, se han conseguido cifras muy bajas de morbimortalidad en este tipo de intervenciones; se han establecido una serie de puntos de consenso que Hoskins [270] en su tratado enumera como sigue a continuación:

a) Los resultados de la cirugía van a estar condicionados por las características de cada paciente: edad, obesidad, procesos respiratorios, cardiovasculares, metabólicos (diabetes); es muy importante el uso adecuado de antibióticos profilácticos e incluso terapeúticos.

b) El entrenamiento y el aprendizaje adecuados de aquelos que van a realizar este tipo de cirugías. En 1.969 la Sociedad de Ginecólogos Oncólogos establece el tipo de aprendizaje preciso, y en 1.974 se crea la subespecialidad de Cirujano Ginecólogo Oncólogo, aprobada por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología.

c) Se concluye de vital importancia la preparación preoperatoria, así como la adecuada estadificación previa con los procedimientos endoscópicos o de imagen ya estudiados.

d) El uso de suturas y de clips hemostáticos que consigan el menor sangrado posible facilita la recuperación y evita las complicaciones.

e) La peritonización visceral para proteger los uréteres, la utilización de sistemas de drenaje los primeros días posteriores a la cirugía para evitar acúmulo de sangre o linfa.

f) La disminución de las fístulas ureterales con la manipulación cuidadosa de los mismos, con tractores elásticos durante la cirugía, con la colocación de drenajes retroperitoneales que evitan las colecciones y la compresión sobre zonas desvitalizadas del mismo. Técnicas de suspensión, como la descrita por Green [268], sobre la arteria vesical superior.

g) El manejo adecuado de la disfunción vesical precoz, con los ejercicios

de entrenamiento perineal, los sondajes permanentes e intermitentes.

INDICACIONES

El tratamiento curativo del cáncer cervical se basa fundamentalmente en dos aspectos: el control locoregional de la enfermedad y en el tratamiento del tumor a distancia, es decir, prevenir las metástasis. Actualmente el arma más poderosa y definitiva para curar el cáncer sigue siendo la cirugía, sobre todo cuando se trata de carcinomas de comportamiento local, sin embargo, en ocasiones, la intervención quirúrgica no es definitiva y no se eliminan por completo las células tumorales. Para erradicar por completo la enfemedad, contamos con la intervención curativa de otras técnicas, como pueden ser las distintas variantes de radioterapia.

A pesar de los grandes avances en el tratamiento quirúrgico del cáncer cervical, es la radioterapia el tratamiento de elección para la mayoría de las pacientes con carcinomas en estadios avanzados; para la enfermedad localmente avanzada la cirugía es el tratamiento primario de elección, aunque no el único la mayor parte de las ocasiones. Thompson JD [268] en el capítulo que escribe sobre el "Cáncer de cérvix" en el libro de Te Linde afirma que: "es preciso admitir que la mayoría de las pacientes que se curan con cirugía primaria también podrían hacerlo con radioterapia", la anterior afirmación no es compartida por todos los autores, así los que proceden de escuelas clásicamente quirúrgicas defienden el punto de vista contrario: "el principal tratamiento, y único tratamiento curativo, del carcinoma cervical localmente avanzado es el tratamiento quirúrgico" [271]. Se puede decir que el cirujano oncólogo ginecológico sólo trata las pacientes más favorables, que gracias al diagnóstico precoz de este cáncer, suponen hoy más del 50% de los casos.

Cuando en el tratamiento de una enfermedad existen varias posibilidades terapeúticas con resultados similares se elegirá siempre la que menos morbimortalidad tenga y la que mejor se realice por quienes van a tratar la enfermedad. No cabe duda que la preparación y la habilidad quirúrgica o la calidad del aparataje para la radioterapia, van a condicionar el uso de uno u otro tipo de tratamiento, en las distintas clínicas, para un grupo de tumores de las mismas características.

A pesar de lo anterior, y por considerarnos pertenecientes a una escuela quirúrgica por excelencia, vamos a presentar algunas ventajas que la cirugía radical tiene sobre el tratamiento radioterápico:

a) siempre que se puede tener un estudio histológico de la pieza tumoral el tratamiento complementario, en el caso de ser necesario, va a ser más preciso. Varios de los factores pronóstico fundamentales los obtiene el clínico del estudio anatomopatológico de la pieza: invasión del estroma cervical, permeación linfovascular, *status* ganglionar, variedad histológica, ploidía del ADN, etc

b) cabe la posibilidad de conservar los ovarios cuando se trata de mujeres jóvenes. Las metástasis ováricas, como se vió en otro capítulo son infrecuentes (0.5% en epidermoides y 1.7% en adenocarcinomas [153]), la única excepción serían los adenocarcinomas indiferenciados y el adenoescamoso de células hialinas que metastatizan en el ovario con mayor frecuencia.

c) la funcionalidad de la vagina como órgano sexual es mejor tras el tratamiento quirúrgico que si se utiliza radioterapia. La aparición de cistitis, proctitis, pielonefritis, necrosis de la cabeza femoral, etc secundarias a la endarteritis obliterante actínica no aparecen tampoco tras la cirugía, y si se usa la radioterapia tras el tratamiento quirúrgico, la necesidad de dosis más bajas se acompañará de menores secuelas.

d) por último el dato menos importante en la supervivencia, pero a veces el mayor para la propia paciente es el beneficio psicológico que supone la extirpación total del tejido tumoral. Además la radioterapia en la población general, sin conocimientos médicos, conlleva una connotación negativa y de tratamiento sobre enfermedad terminal, que concurre con una persistencia del tumor.

El tratamiento quirúrgico del cáncer cervical tiene un amplio espectro de intervenciones, todas ellas condicionadas por el estadio de la lesión y por las vías de diseminación linfática o el crecimiento local del mismo. La cirugía radical del carcinoma de cérvix tuvo su mayor auge en la década de los años 50, más aún con la realización de las exenteraciones pelvianas. En las últimas décadas esta radicalidad se ha dejado de lado y existen tendencias más conservadoras.

No queda lugar a duda que el tratamiento quirúrgico será el de elección para estadios iniciales de la enfermedad, así estadios IA1 y IA2 serán susceptibles de tratamientos quirúrgicos, más adelante veremos de qué tipo. Cuando la infiltración del estroma cervical supera los 5 mm de invasión en profundidad o los 7 mm de extensión en superficie nos encontramos con tumores en estadio IB, serán IB1 si miden menos de 4 cm y IB2 si son mayores. Es en este grupo de tumores en los que hoy en día existe más polémica en cuanto qué tipo de tratamiento hacer primero, y cuál es el de elección.

Durante una serie de años se ha comprobado como aquellas pacientes con tumores voluminosos, sin afectación parametrial, tenían peores resultados de supervivencia que tumores de menor tamaño, tanto si se había empleado la cirugía como tratamiento primario o si había sido la radioterapia; estos malos

resultados son los que llevan a la necesidad de buscar tratamientos alternativos como puede ser la quimioterapia neoadyuvante de la que más adelante hablaremos. Tenemos pués grupos de trabajo que defienden el tratamiento radioterápico como tratamiento primario y definitivo; hay otros más quirúrgicos que consideran a la cirugía como tratamiento único de elección para estos casos, seguida del tratamiento coadyuvante radioterápico; un tercer grupo serían aquellos que consideran que la utilización de la quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía condiciona una menor dificultad para la misma y un aumento en la supervivencia; los menos serían los que realizan una histerectomía extrafascial tras el tratamiento radioterápico.

Continuando la revisión por estadios aquellos tumores que afectan vagina sin llegar a su tercio inferior, estadios IIA, pueden ser subsidiarios de tramiento quirúrgico con adyuvancia radioterapeútica posterior o directamente tratados con radioterapia.

Si el tumor presenta afectación parametrial proximal, estadio IIB, la cirugía en manos expertas puede ser llevada a cabo sin gran morbimortalidad; en la mayoría de los Centros de Oncología Ginecológica hoy tienden a aplicar tratamiento radioterápico de entrada en estos casos, precedida en algunos de una laparotomía exploradora con linfadenectomía para determinar la extensión de la enfermedad. La dificultad exploratoria del parametrio y la baja relación que existe entre la exploración clínica y la afectación histológica, hacen que no exista una norma terapeútica única en estos estadios. Sampson [268] en un trabajo ya antiguo pudo comprobar como el parametrio podía palparse indurado aunque no mostrara ninguna evidencia de cáncer. Inoue [134] observa como existe afectación parametrial histológica en el 7% de estadios IB y como un 66% de los IIB no la

presentan. Para los estadios IIIB como único tratamiento planteable de inicio tenemos la irradiación externa y la braquiterapia; en el IIIA sin afectación parametrial el tratamiento quirúrgico también obtiene buenos resultados.

Cuando encontramos masa tumoral afectando a recto y/o vejiga, sin existir enfermedad a distancia ni ganglios pélvicos afectos es de indicación la exenteración pelviana anterior, posterior o completa; intervención realizada por primera vez en 1.946 por Alexander Brunschwig.

En aquellas ocasiones que aparece una recidiva tumoral, la cirugía va a tener utilidad muy pocas veces, salvo casos de metástasis puntuales o lesiones con efecto masa sobre estructuras vitales como el uréter o grandes vasos pélvicos; recientemente algunos grupos como el de Coleman [272] publican que han observado como las recurrencias tumorales cervicales centrales tras la radioterapia, cuando son de pequeño tamaño pueden ser tratadas con cirugía radical obteniéndose muy buenos resultados.

LIMITES DE OPERABILIDAD

Nunca se debe indicar o intentar la cirugía en una paciente en la que las características morfométricas del tumor puedan plantear dudas en cuanto a la totalidad de su extirpación con un margen adecuado de tejido libre de tumor a su alrededor. Un cáncer cervical es operable si queda espacio con tejido sano entre el tumor y la pared pelviana. No deben ser operados aquellos casos en los que la irradiación postoperatoria posterior persiga la eliminación de los fragmentos tumorales que quedan después de una resección incompleta; será mejor tratar inicialmente a éstas con radioterapia de entrada.

Como se ha expuesto en varias ocasiones a lo largo de este trabajo es un problema de frecuente aparición la no concordancia exploratoria con los hallazgos quirúrgicos posteriores, cuando existan dudas la laparotomía exploradora será de indicación en estos casos; la valoración de la movilidad de la pieza, la posibilidad de tomar biopsias del parametrio nos van a ayudar en la indicación de la cirugía radical o no.

No debemos pasar al capítulo siguiente sin hacer la aclaración de la diferencia existente entre un "tumor operable" y el "grado de operabilidad", la mayoría de las veces ambas circunstancias van unidas, pero en ocasiones no es así. La edad, problemas médicos graves, la obesidad extrema pueden ser condicionantes de una cirugía; los problemas técnicos que se pueden presentar en una paciente con obesidad extrema pueden hacer que se desestime el tratamiento quirúrgico y sea la radioterapia la que más beneficios nos otorgue. En el extremo opuesto nos encontramos con las pacientes excesivamente delgadas, donde la "facilidad" del acceso a las cadenas linfáticas y la escasez de grasa perivascular y periureteral pueden hacer que en su entusiasmo por curar el cáncer el cirujano desvitalice mucho uréteres, vejiga o vasos, con la consecuente aparición de necrosis isquémica y el mayor índice de fístulas a estos niveles.

PREPARACION PARA LA CIRUGIA

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de carcinoma cervical, con el tipo y subtipo histológico determinados, y se han realizado todas las pruebas exploratorias y técnicas complementarias de imagen que persiguen la adecuada estadificación tumoral, y sentada la indicación quirúrgica, es preciso realizar una

preparación medicamentosa y a veces instrumental de las pacientes. No se han de olvidar en este punto la necesaria preparación psicológica y la adecuada información del tipo de cirugía y sus complicaciones (consentimiento informado).

La finalidad de la preparación preoperatoria es minimizar el riesgo de complicaciones intra y postquirúrgicas. Todas las pacientes deberán ser sometidas a una profilaxis antibiótica adecuada [273], con los fármacos que en cada Centro sean utilizados para este tipo de cirugías. Se realizará también tratamiento preventivo de fenómenos de trombosis vasculares con heparinas de bajo peso molecular previas a la cirugía [274], y después durante aquellos días en los que persista la inmovilidad de la enferma. Como tercer aspecto a tener en cuenta tenemos la preparación intestinal, el intestino deberá estar lo más vacío y limpio posible en el momento de la cirugía; con soluciones evacuantes y enemas de limpieza suele ser suficiente, en algunas ocasiones es preciso realizar rectoscopias o irrigoradioscopias.

La preparación psicológica previa a la cirugía y el apoyo posterior deben formar parte importante del tratamiento. La enferma debe conocer lo extenso de la operación a realizar, las posibles complicaciones y lo arduo, a veces, de algunos postoperatorios, con alteraciones en la micción, dificultades para la defecación, etc.

TIPOS DE CIRUGIA

¿Vía vaginal o vía abdominal?. Como se pudo comprobar en el breve capítulo dedicado a la historia desde un inicio hubo un enfrentamiento científico entre la escuela vaginalista de Schauta y la abdominalista de Wertheim. Todavía

hacia los años 50 la división entre unas y otras tendencias hacía que hubiese grandes enfrentamientos en las reuniones sobre cáncer de cuello uterino. En la década de los 80 la balanza se inclina definitivamente hacia la vía abdominal y parecía que iba a ser la que prevaleciese hasta nuestros días, pero el advenimiento de la endoscopia ginecológica ha hecho que la cirugía radical vaginal del carcinoma de cérvix uterino haya resurgido en los últimos años [275].

No sólo persiste la polémica descrita, sino que coincidiendo con el final de la década de los 80 aparece un tercer grupo de opinión [276] que defiende el uso de la actinoterapia, perfeccionada en los últimos años, y la terapeútica adyuvante con quimioterapia y citostáticos, dejando a la cirugía en segundo término; no sólo no se resuelve la polémica de la vía de abordaje, sino que aparece un nuevo concepto de tratamiento, pasando a ser las discusiones a "tres bandas".

A) Conservadora

No está dentro de la finalidad de este trabajo describir ni analizar cada una de las características de las distintas técnicas quirúrgicas empleadas en el tratamiento de este tipo de cáncer. Las lesiones *in situ* o aquellas con mínima invasión del estroma (IA1) son susceptibles de tratamientos conservadores, siempre con técnicas excisionales que persigan la total extirpación del tumor, con tejido adyacente que permita la valoración de la no afectación de márgenes; éstas son fundamentalmente las conizaciones con bisturí frío, láser o con asa diatérmica (LLETZ), o las histerectomías totales.

B) Radical Abdominal

La vía de acceso es casi siempre la incisión media infra y supraumbilical, tras la apertura de pared por planos se debe realizar una exhaustiva exploración de la cavidad abdominal y de los órganos que la ocupan: bazo, hígado, cúpulas diafragmáticas, asas intestinales, y del retroperitoneo por palpación de pancreas, riñones y cadenas linfáticas ganglionares. Si existe evidencia de enfermedad diseminada y no operabilidad, se aprovechará la laparotomía para colocar clips en aquellas zonas donde posteriormente la radioterapia deba incidir con más énfasis.

La finalidad de la cirugía radical abdominal del cáncer de cuello uterino es la extirpación del útero junto con la totalidad del tejido parametrial y un tercio o la mitad de la vagina, ésta es la técnica original descrita por Wertheim y Latzko; existen variantes de la inicial y una clasificación que agrupa las variantes en cinco tipos (Clasificación de Rutledge [76]):

Clase I Histerectomía extrafascial. Se emplea fundamentalmente para carcinomas *in situ* y microinvasivos; persigue la extirpación del tejido cervical sin ser precisa la disección ureteral; se denomina modificación de Te Linde.

Clase II Se trata de una histerectomía radical moderada, busca la extirpación del tejido paracervical, preservando la vascularización de la porción distal del uréter y de la vejiga. Los uréteres son disecados en su porción alta, pero no a nivel de los ligamentos pubovesicales; los uterosacros son seccionados a mitad de la distancia entre útero y sacro; se extirpa la porción media del ligamento cardinal y el tercio superior de vagina. Útil en micorcarcinomas, para persistencia de tumor tras conizaciones o para pequeñas recurrencias postirradiación limitadas al cérvix.

Clase III Persigue la extirpación radical del parametrio y paracolpio, con

la extirpación de los ganglios linfáticos pélvicos. La arteria uterina se liga a nivel de la hipogástrica, la disección ureteral es completa hasta su entrada en vejiga, excepto en una pequeña porción a nivel de la arteria vesical superior. Los uterosacros son extirpados hasta su inserción sacra y los cardinales hasta la pared pelviana. Se extirpa la mitad de la vagina. Se realiza para estadios I a IIA, y en recidivas centrales con vejiga y recto sanos.

Clase IV Se realiza la total disección del uréter con extirpación de la totalidad del tejido paravaginal. Se diferencia de la anterior en tres hechos: a) la disección completa del uréter, b) la arteria vesical superior es ligada y c) se extirpa más de la mitad de vagina. Se realiza en recurrencias centrales cuando vejiga y recto están libres.

Clase V Como la anterior pero extirpando la porción vesical o la ureteral que se encuentre afecta.

La clasificación anterior no está exenta de críticas; es difícil en ocasiones, tanto por las características anatómicas, como por las morfométricas tumorales, ceñirse a uno u otro tipo de cirugía, siendo a veces preciso realizar modificaciones intracirugía con la realización de unos u otros pasos según las características del caso.

Como principales complicaciones postoperatorias destacan la disfunción vesical neurógena y las fístulas ureterales. Con el mantenimiento del sondaje vesical entre 10 y 14 días, la peritonización, los antibióticos profilácticos y el uso de drenajes retroperitoneales [277] la incidencia de ambas ha disminuído en gran medida; así Ayhan y col [278] antes de 1.980 encuentran fístulas en el 5.9% de los casos y después de esta fecha en ningún caso de 134 analizados; Hoskins en su serie [269] describe unas cifras del 0.82%. La normalidad del funcionalismo vesical se suele alcanzar entre 1 y 3 meses después de la cirugía.

Una variante de la clásica cirugía de Wertheim que Hoskins describe y que merece la pena ser comentada es la peritonización sobre la cúpula vaginal; consiste en la unión de la reflexión peritoneal vesical a la pared vaginal anterior y la porción posterior de la serosa del recto-sigma a la pared vaginal posterior, se consigue así alargar discretamente la capacidad del conducto vaginal y disminuir la dispareunia tras la cirugía.

Formando parte de la cirugía radical abdominal del cáncer cervical tenemos la exenteración, este tipo de cirugía para tratar el carcinoma cervical es afortunadamente cada vez menos frecuente, en parte como consecuencia de una radioterapia más eficaz. Hace años ya se llegó a la conclusión de que este procedimiento quirúrgico tan extenso sólo debía realizarse cuando existían esperanzas para la curación, es decir, ausencia de enfermedad en pared pelviana y ausencia de enfermedad en los ganglios regionales. La mayoría de los ginecólogos oncólogos intentan evitar este procedimiento en el tratamiento primario de estos cánceres por lo mutilante sobre dos funciones vitales la urinaria y la fecal.

A la hora de valorar los factores que influyen en la supervivencia tras una exenteración pelviana, se han de tener en cuenta la edad, tiempo hasta la recurrencia, persistencia de la recidiva a pesar del tratamiento con quimio o radioterapia, y existencia de márgenes de resección positivos en la pieza operatoria [279]; cuando la edad supera los 65 años o la recidiva aparece dentro de los tres años inmediatos al tratamiento primario el pronóstico de supervivencia tras la exenteración es peor que si no se cumple lo anterior. Se deduce así que el hecho de que la respuesta en las que habían pasado de los 3 años desde la terapia primaria fuera mejor sugiere que inicialmente es aconsejable un

seguimiento cada 3-4 meses para detectar una recurrencia precoz en ese grupo.

C) Vaginal

Como se comentó en la pequeña introducción histórica la vía vaginal para la histerectomía radical fué descrita a finales del siglo pasado e inicios de éste por autores como Schuchardt, Schauta y Amreich. Fue Sauter en 1.822, en Alemania, el primero que llevó a cabo la extirpación vía vaginal de un útero afecto por cáncer cervical. La principal ventaja que estos autores defendían, y que hacía la vía vaginal superior a la abdominal, era la menor mortalidad postoperatoria, 10% *versus* 30%. Dejó de tener interés cuando se vió con los trabajos de Meigs la necesidad de la linfadenectomía pélvica dentro del tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix. Tras unos años de total desuso Navratil y Mitra en la década de los 50 la hacen resurgir al iniciar la combinación de esta cirugía con la linfadenectomía extraperitoneal.

No vamos a entrar de nuevo en las controversias que existen en cuanto a la utilización o no de esta vía en el tratamiento radical de este cáncer; más aún hoy cuando parece que la vía vaginal comienza a resurgir de nuevo ayudada por los avances en el campo de la laparoscopia [76, 280]. La laparoscopia no sólo para la extirpación retroperitoneal de los ganglios afectos sino para la realización de histerectomías asistidas como por ejemplo la modificación de Coelio-Schauta desarrollada por Querleu [281].

Para terminar este corto capítulo referir que la vía vaginal debe mantenerse como vía alternativa para aquellas pacientes en las que la cirugía abdominal no es posible por problemas de obesidad o problemas médicos

concurrentes. En general es una cirugía menos agresiva, con menor morbimortalidad general y sobre todo vesicoureteral, puesto que la disección del ureter se hace sólo en un trayecto muy corto, a nivel del ligamento vesicouterino.

Cuando los deseos genésicos de la paciente no han sido cumplidos, y las características del tumor así lo permiten, cabe la posibilidad de la realización de una traquelectomía radical vía vaginal como variante de la cirugía radical del carcinoma cervical, previo estudio de los ganglios por vía endoscópica; fué descrita por Novak en 1950 y es en la actualidad un "nuevo viejo concepto" como lo define Hoskins en su libro [282] . De la serie de 28 casos que presenta Hoskins en 17 pacientes existía el deseo de embarazo, la media de edad fué de 33 años, se consiguió gestación en 8 de ellas con los siguientes resultados: 3 abortos espontáneos, 1 interrupción voluntaria por síndrome de Down, 2 abortos tardíos y 5 nacimientos por cesárea entre las 32 y 37 semanas.

El entrenamiento en la cirugía vaginal y laparoscópica es fundamental para que la vía vaginal se equipare a la abdominal en el tratamiento del cáncer de cérvix, cada vez en una balanza más equilibrada.

UTILIDAD DE LA LINFADENECTOMIA

Al igual que nos hemos referido a las ventajas de la cirugía radical sobre la radioterapia, para el mismo estadio, es importante definir la importancia de la realización de la linfadenectomía pelviana dentro de la cirugía radical de este cáncer. Como se pudo ver en la breve introducción histórica fueron primero Meigs y posteriormente Nathanson los que establecieron la necesidad de la linfadenectomía abdominal como parte fundamental de la operación de Wertheim,

observando como la extirpación de los ganglios linfáticos pélvicos influía en el pronóstico de la paciente, y servía para la valoración de la necesidad o no de aplicar tratamientos adyuvantes al quirúrgico.

No vamos a volver a incidir sobre la importancia que como factor pronóstico tienen los ganglios pélvicos en el cáncer de cuello uterino; la linfadenectomía pélvica forma parte del tratamiento quirúrgico de este tumor, y como ya hemos dicho anteriormente, no sólo como identificadora de la extensión tumoral y condicionante del pronóstico, sino también como orientadora de la necesidad o no de un tratamiento adyuvante. El *status* de los ganglios para-aórticos no es imprescindible para completar el tratamiento de este tumor, en raras ocasiones están afectos cuando no lo están los pelvianos y cuando lo están, siendo negativos los pélvicos, se trata generalmente de tumores de gran tamaño que no serían susceptibles de tratamiento quirúrgico.

Cabría la posibilidad de pensar en obviar la linfadenectomía pélvica y suplirla con la radioterapia de extensión pelviana, si ésto se hiciera así habría un 15-20% de pacientes con ganglios positivos que recibirían un tratamiento inadecuado para su enfermedad. Es mejor realizar linfadenectomía pelviana a todas las pacientes y administrar radioterapia posterior sólo a las que tengan ganglios positivos, que administrar radioterapia postoperatoria en todas las pacientes [283]. Recientes trabajos han comprobado como la respuesta de recidivas a la radioterapia después de la linfadenectomía pelviana era mejor que si ésta no se hubiera hecho.

En el momento actual se ha impuesto la linfadenectomía y parece haber consenso en cuanto que la extirpación de ganglios mejora la supervivencia a 5

años; quizás la duda que queda ahora planteada es ¿sólo los pélvicos? o ¿también los para-aórticos? [82].

USO DE LA RADIOTERAPIA EN EL CANCER DE CUELLO UTERINO

INTRODUCCION. HISTORIA

Los tratamientos adyuvantes a la cirugía o neoadyuvantes, previos a la misma, son de especial importancia en el carcinoma de cérvix; más de 2/3 de las muertes por este tumor en los 5 años siguientes al diagnóstico y tratamiento se producen en pacientes en las que la enfermedad era inicialmente de extensión locoregional y por ello potencialmente curables [108] (Tabla **X**)

EED*	Incidencia	Sup-5a	Muerte-5a
Local	6.480	90%	674
Regional	4.590	51%	2.235
A distancia	1.350	12%	1.183
Indefinida	945	57%	404

EED* Extensión de la enfermedad al diagnóstico

El adecuado conocimiento y el estudio individualizado de los factores pronósticos, van a ser necesarios para que en cada caso se utilice la terapeútica adyuvante más adecuada. Siempre teniendo en cuenta que las ventajas que se persiguen sean mayores que los efectos adversos que éstas puedan tener.

Aunque el cáncer genital femenino no suele ser más sensible que el de otras localizaciones, desde hace muchos años la radioterapia (RT) tiene gran predicamento para este tipo de tumores, con unos resultados globalmente bien considerados.

Ya se comentó anteriormente que hasta el año 1.910 el tratamiento del cáncer cervical era exclusivamente quirúrgico, a partir de esta fecha con el descubrimiento de los esposos Curie, la *Radiumterapia* pareció que podría desplazar a la cirugía. En el ya citado Congreso de Halle en 1.913, Werteim dijo

dramáticamente que "la obra de toda su vida se había venido abajo". Desde entonces hasta nuestros días, la RT no sólo no ha desplazado a la cirugía, sino que ésta última se ha perfeccionado y afianzado.

La propia anatomía femenina permite aplicar altas dosis de radiación sin que se produzcan grandes efectos secundarios en los órganos vecinos, aunque no todos reaccionan igual. La vulva y la vagina aguantan bien la radioterapia, mientras que recto y vejiga sufren daños con mayor frecuencia.

El objetivo de la radioterapia es lograr, en un intervalo de tiempo óptimo, la destrucción selectiva del máximo volumen tumoral sin ocasionar daños o producirlos en la menor medida de lo posible en los tejidos y órganos adyacentes. La RT proporciona unos resultados en tasas de supervivencia superponibles a los que se obtienen con la cirugía en los estadios IB y IIA [284], supervivencias a los 5 años del 86% con RT primaria y del 83% con cirugía, llegando al 87% con la combinación de ambas; así como unas posibilidades de control tumoral en estadios más avanzados, allí donde la cirugía ya no tiene nada que hacer.

Tenemos en la actualidad dos formas principales de aplicar radiación:

a) radioterapia de contacto (intracavitaria-braquiterapia)

Existen notables diferencias en cuanto a la fuente de energía empleada, antes el *Radium*, en la actualidad son los isótopos artificiales emisores de rayos gamma como el Iridio ^{192} y el Cesio ^{137}; estos últimos con métodos de carga posterior, se eliminan así por completo los peligros inherentes al manejo de los aplicadores convencionales; además garantizan un reparto homogéneo de la radiación sobre el área tumoral. Todas las técnicas de radioterapia intracavitaria

persiguen la liberación de altas dosis de radiación, del orden de 80 Gy, que es la dosis considerada cancericida para este tumor.

La radioterapia intracavitaria exige un conocimiento profundo de la anatomía del órgano, resultando aún así difícil la colocación debido a las variaciones según los casos. Siempre se controlarán, con dosimetría *in vivo*, la cantidad de radiación recibida por vejiga y recto.

Existen tres tipos clásicos fundamentales de radiación:

1.- El método de Estocolmo, dosis de radiación elevada en un corto espacio de tiempo; con un tandem intrauterino y cargas adicionales alrededor del cuello.

2.- El método de París, dosis más bajas que el anterior, con mantenimiento de las mismas de 8 a 10 días con un colpostato (pe. Fletcher) y tubo intrauterino.

3.- El método de Manchester, es la combinación de los anteriores.

Según las dosis de radiación aplicada tenemos braquiterapia para aplicación intersticial o intracavitaria de alta, media o de baja dosis; la primera si se aplican más de 12,000 cGy/hora, media de 2,000 a 12,000 cGy/hora y baja entre 400 y 2,000 cGy/hora. Cada una de estas formas de radioterapia tiene unas ventajas. Las de baja radiación no precisan de habitaciones especiales para su aplicación, se reduce la radiación al personal sanitario, hay baja probabilidad de colocar mal o perder las fuentes, no es preciso un control excesivo de las curvas de isodosis.

Tanto las de baja como alta dosis se manejan con control remoto lo que

logra una baja o nula exposición al personal médico y de enfermería, se eliminan también los largos períodos de inmovilización de las pacientes que eran antes precisos, en casos de disconfort extremo se puede utilizar la anestesia general; la dosimetría es más exacta y los costos son menores al no ser precisas habitaciones blindadas especiales. Para la terapia de alta dosis el fraccionamiento y el ajuste local de dosis van a ser dos factores cruciales a la hora de obtener buenos resultados con las menores complicaciones posibles [285].

En un trabajo randomizado sobre 430 pacientes con cáncer de cérvix uterino tratadas con braquiterapia de alta y baja dosis (259 y 171) se obtienen niveles de recurrencia similares en ambos grupos de tratamiento, lo mismo ocurre para la supervivencia a 5 años, a excepción de los estadios I, donde la supervivencia es mayor cuando se aplica braquiterapia de baja dosis de irradiación [286] .

b) radioterpia externa

Es el complemento preciso para destruir aquellas células neoplásicas que se encuentran más allá de los 2cm de alcance máximo de la radiación interna. La irradiación sobre la pelvis debe ser uniforme y convenientemente fraccionada, alrededor de 60 Gy, con una carga adicional sobre las zonas tumorales de 20 Gy. El conocimiento de la distribución anatómica de los ganglios pélvicos y para-aórticos, con el fin de incluirlos en la zona sometida a radiación, es un aspecto de vital importancia.

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

El hecho de que la cirugía "falle" en la periferia del tumor y la radioterapia

en el centro, por las distintas condiciones de oxigenación y proliferación celular de unas zonas a otras, sugieren que la asociación de ambos métodos puede ofrecer mejores resultados que cualquiera de los dos por separado.

Las dosis deberán ser más ajustadas a fin de no crear dificultades al cirujano ni aumentar el índice de complicaciones y efectos secundarios.

Como factores pronósticos que influyan en los resultados de los distintos tipos de RT primaria tenemos el tipo histológico, el grado de invasión del espacio linfovascular y el tamaño tumoral. Se han descrito también la edad, el grado de anemia, la tensión arterial o la temperatura corporal [284], factores pronósticos no aceptados por todos y con muchos puntos de controversia.

La RT primaria en carcinomas *in situ* sólo está indicada en pacientes con serios problemas médicos que contraindiquen la cirugía [287] ; para estadios IA también la braquiterapia puede sustituir a la cirugía, no es precisa la RT externa en invasiones del estroma menores de 3mm. En estadios IB y IIA la utilización primaria de la RT va a depender de la Institución, de las condiciones generales del paciente, del equipo de cirujanos oncológico-ginecológicos y de las características de la lesión; no se pueden establecer pués unas normas únicas. Con la cirugía es posible preservar los ovarios en mujeres jóvenes, cuando se persigue preservar su función tras utilizar RT primaria sólo se consigue en el 17% de los casos [288]; el funcionalismo vaginal restante tras la cirugía es mucho mejor que el que queda tras la radioterapia, por ésto la primera será de elección en mujeres jóvenes.

Para estadios más avanzados la RT primaria es la técnica de elección,

junto con la exenteración pelviana en algunos casos muy limitados. En la actualidad se están llevando a cabo varios estudios con la utilización concomitante de RT primaria y 5-fluorouracilo o Cis-platino con resultados muy alentadores [289] .

Las pacientes que presentaban recidiva tumoral central tras recibir como tratamiento primario y único la radioterapia clásicamente eran tratadas con exenteración pélvica total, cuando no respondían a la RT. Coleman y cols [272] en su estudio vienen a demostrar que aproximadamente un 20% de estas pacientes, con tumores pequeños, limitados al cuello uterino, se podrían tratar con cirugía radical, conservando pués vejiga y recto; obtienen una supervivencia a los 5 años del 90%, con los datos aportados por estos autores se vió que obtenían mejores resultados si se trataba de persistencias tumorales que si eran recurrencias. Se concluye pués que, en casos muy bien selecionados, una histerectomía radical modificada (clase II o clase III), puede ser una modalidad de tratamiento útil en pacientes previamente radiadas.

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

La radioterapia intraoperatoria (RIO) consiste en aplicar radiación de manera más sofisticada, aprovechando el acto quirúrgico de resección de un tumor para administrar una dosis única de radiación con electrones sobre el área de más riesgo de la enfermedad. Este método permite, a diferencia de la radiación externa, separar visualmente los tejidos sanos (como intestino, vejiga, ovarios, etc) y radiar sólo lo enfermo. La principal indicación son los tumores localmente avanzados, no diseminados, y aquellos en los que el cirujano prevé que no pueden ser totalmente curados mediante la cirugía, o sepa que tienen una

alta incidencia de recidiva local.

Es una forma de aumentar el índice terapeútico; una dosis de radiación intraoperatoria equivale entre dos veces y dos veces y media a una radiación convencional. Lo que supone que en un sólo día se realiza un tratamiento que de otro modo duraría dos o tres semanas. Otra de sus ventajas, además de la precisión en el depósito de la dosis, es la homogeneidad de la misma. Tiene que ir combinada con dosis de radiación externa o con quimioterapia porque, habitualmente, no es suficiente por sí sóla; la radioterapia externa pudiera ser más tóxica, porque para llegar al objetivo debe traspasar tejidos sanos.

Si analizamos los resultados en general se ha visto como se gana entre un 20 y un 30% de control local respecto a la terapia convencional; el postoperatorio quirúrgico es similar con o sin esta técnica, no existiendo más casos de infecciones, hemorragias o complicaciones de lo normal.

La RIO está pués indicada para tumores de crecimiento local intermedio y avanzado con un riesgo elevado de recidiva y que no se curan exclusivamente con cirugía; esta terapeútica no tiene siempre función curativa, también puede servir para paliar el dolor y mejorar la calidad de vida del paciente.

Se comenzó su uso en la década de los ochenta en Estados Unidos y Japón, hoy en día hay 250 Instituciones en todo el mundo que la llevan a cabo; en España y, pionera en Europa, fué la Clínica Universitaria de Navarra, que lleva funcionando desde 1.984, con más de 1.100 intervenciones en la actualidad.

Como principal inconveniente tenemos lo costoso del sistema y la complejidad asistencial que supone la implantación del programa y la ejecución de cada tratamiento. La auténtica revolución futura de la RIO es el uso de aceleradores en miniatura y portátiles exclusivamente dedicados a estos procedimientos.

Delgado en 1.987 comparaba resultados obtenidos tras la aplicación de la RT postquirúrgica convencional y RIO, aunque el grupo de casos era pequeño los resultados mostraban una mejor eficacia de la terapeútica intraoperatoria en casos de enfermedad metastásica en ganglios para-aórticos y pélvicos; las dosis empleadas eran de 20,000 cGy intraoperatorias y 25,000 cGy de RT externa sobre el área ganglionar afecta [76].

Cuando se emplea como tratamiento de recidivas tanto en pacientes sometidas primariamente a cirugía como en las previamente radiadas da muy buenos resultados. Monge presenta resultados de RIO en 18 pacientes con recidiva de carcinoma cervical en dos grupos de enfermas (**I** post cirugía y **II** post-radioterapia), el control local de la enfermedad se consiguió en el 33% del grupo **I** y en el 77% del grupo **II**; para 4 años la supervivencia actuarial fue del 7 y del 33% en ambos grupos respectivamente. El principal inconveniente de esta terapia es su alto grado de toxicidad que llega el 29% [290].

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Se pretende llegar a aquellos lugares donde no llega la cirugía, o donde es difícil que ésta sea del todo eficaz. Si la cirugía se realiza de forma adecuada, y no existen lesiones metastásicas ganglionares, no hay mejoría de resultados

con la irradiación posterior. Por contra cuando el estudio histológico presenta ganglios afectos se deberá realizar radioterapia pélvica con extensión a cadenas linfáticas pelvianas y para-aórticas. Se aplican una media de 50 Gy sobre un área extensa, cuyo límite craneal viene a situarse a nivel de D12.

Con motivo de unificar criterios en el año 1.979 la S.O.G americana pone en marcha un estudio multicéntrico tratando de averiguar la utilidad real de la RT postoperatoria para carcinomas epidermoides en estadio IB con linfadenectomía pélvica adecuada y ganglios afectos; se realizaron seis grupos de trabajo, en tres se aplicó RT y en otros tres no, siendo los resultados similares en supervivencia a los 5 años (60% *vs* 59%), con diferencias importantes, eso sí, en las recidivas (18% *vs* 33%). Quedaba claro pués que la utilidad de la RT postoperatoria en estos tumores persigue la destrucción de focos tumorales que la cirugía no ha sido capaz de eliminar, disminuyendo por tanto el índice de recidivas [291].

Cuando tras la histerectomía radical con linfadenectomía no existen grupos ganglionares afectos pero sí tenemos invasión tumoral del espacio linfovascular la RT postoperatoria va a mejorar el tiempo libre de enfermedad y aumentar la supervivencia; vemos como la a fectación del espacio linfovascular, en ausencia de ganglios linfáticos afectos, es un factor pronóstico importante que va a hacer precisa la aplicación de un tratamiento adyuvante posterior a la cirugía (RT) [292] .

Cuando se produce una recaída postcirugía la RT también va a ser el procedimiento terapeútico de elección. Las recurrencias en las pacientes que inicialmente fueron tratadas con cirugía varían entre el 10 y el 42% [293] ; en la mayoría de las series las recurrencias son de predominio pélvico, con sólo un 20-

40% de recaídas o recidivas a distancia. Ciatto y col [294] clasifican las recaídas del cáncer de cérvix según su aparición en:

a) centrales: confinadas a la vagina o tejidos paravaginales, pero sin afectación de pared pelviana.

b) periféricas limitadas: el tumor no pasa del parametrio, con extensión hasta pared pelviana, con o sin afectación vaginal, pero sin llegar a pared ósea.

c) recaída periférica masiva: pelvis congelada, hay afectación parametrial llegando a la pared ósea de la pelvis.

COMPLICACIONES

La incidencia de complicaciones mayores secundarias a radiación en estadios I a IIA para el carcinoma de cérvix oscila entre el 3 y el 5%, y entre el 10 y el 15% para los estadios IIB y III.

Dentro de las lesiones intestinales tenemos dos niveles fundamentales de afectación: el recto-sigma y el intestino delgado (Tabla **XI**); en el primero las más frecuentes son las fístulas recto vaginales-uterinas, proctitis, perforación del sigma y estenosis del recto; en el intestino delgado destacan las obstrucciones, perforaciones, enteritis y fístulas al intestino grueso-piel-vagina.

Como complicaciones urinarias a destacar tenemos las úlceras vesicales, cistitis, estenosis ureterales y fístulas vesico/uretero-vaginales. Otras menos frecuentes son las embolias pulmonares, las infecciones y abscesos pelvianos, neuritis, necrosis de cabeza femoral, radiodermitis, etc [295] .

	IB	IIA	IIB	III
Recto/recto-sigma	11	8	21	17
Intestino delgado	4	6	11	11
Tracto urinario	10	7	9	15
Otras	1	2	2	2
Total (%)	**5%**	**11%**	**8%**	**10%**

Tabla **XI**. Secuelas grado 3 tras RT en 1.218 casos [295].

Según las dosis de irradiación así serán las secuelas, cuando se emplean dosis de 7,500 a 8,000 cGy el porcentaje de secuelas grado 2-3 llega al 5%; si las dosis superan los 6,000 cGy sobre ganglios pelvianos se producen fundamentalmente lesiones sobre intestino delgado.

Pérez y col [296] en una extensa revisión reciente sobre 892 pacientes que recibieron RT pre o postoperatoria encuentra que las secuelas menores más frecuentes son la cistitis, el edema de extremidades inferiores y la necrosis de la cúpula vaginal; en las mayores destacan la obstrucción-perforación del intestino delgado (4.2%), estenosis ureteral (2.6%), la fístula vésico-vaginal (1.6%) y recto-vaginal (1.3%).

La estenosis ureteral es una complicación de la RT poco frecuente en el carcinoma de cuello uterino, pero potencialmente tardía y letal; su porcentaje varía del 1% a los 5 años al 2.5% a los 20 años [297].

Maier [298] estudia retrospectivamente en una gran serie las complicaciones urológicas derivadas del tratamiento radioterápico, 10.709 pacientes con cáncer ginecológico; encuentra un porcentaje de complicaciones del 1.33%, en total 133 casos de los cuales 96 eran carcinomas cervicales. La complicación más

frecuente fue la cistitis rádica, seguida por las fístulas urinarias y las estenosis ureterales con porcentajes mucho menores.

Uno de los elementos más importantes en la curación del cáncer cervical con radioterapia es la utilización de la radiación intracavitaria. Lanciano y col [299] estudian en 65 pacientes la incidencia y la severidad de las complicaciones asociadas a la inserción de tandem y ovoides intracavitarios; la más frecuente y que apareció en el 24% de los casos fue el cuadro febril, en un 3% se produjo diarrea aguda y en algunas se produjeron complicaciones intraoperatorias como dislaceraciones vaginales, perforaciones uterinas, etc

QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

INTRODUCCION

La quimioterapia con los agentes citotóxicos habituales y la radioterapia tienen, entre las diversas modalidades terapeúticas, todavía una función primordial en el tratamiento del cáncer. Ambas son las que se utilizan más comúnmente y son más efectivas en el tratamiento del cáncer localmente avanzado o diseminado, y no asequible al tratamiento quirúrgico.

Actualmente se investiga en la identificación y descubrimiento de nuevos agentes citotóxicos con dianas celulares únicas, se continúa el estudio de los mecanismos celulares de acción farmacológica así como los determinantes de citotoxicidad y fármacoresistencia; el progreso en conceptos referidos a la angiogénesis tumoral [241] ha conseguido que se hayan producido grandes avances en el perfeccionamiento de la farmacocinética de estos medicamentos.

La base de la quimioterapia antineoplásica tiene sus orígenes en el siglo pasado, en el trabajo de Paul Ehlrich, además fué este autor quien acuñó el término de "quimioterapia". Fueron los agentes alquilantes los primeros citostáticos empleados, se continuaron de los antimetabolitos y después de muchos otros, hasta la gran multitud que existe en nuestros días.

En el momento actual, el tratamiento quimioterápico neoadyuvante en los carcinomas de cérvix es experimental [300]. Desde los años cincuenta y sesenta [301], a pesar de los avances en los procedimientos anestésicos y quirúrgicos, así como en los radioterápicos, no se ha conseguido una mejoría significativa de la supervivencia global en estos tumores, probablemente debido a la presencia de micrometástasis que determinan el pronóstico final, de ahí la introducción de la

terapia farmacológica sistémica antitumoral.

Las situaciones clínicas que con más frecuencia motivan la consulta a los equipos de Oncología Médica son pacientes con enfermedad recurrente tras cirugía y/o radioterapia, y aquellas con enfermedad metastásica.

· QTNA de elección en tumores localizados
* linfomas, tumores pediátricos, ca. de c. pequeñas de pulmón
· QTNA que permite cirugía menos mutilante
* ca anal, ca vesical, sarcomas, ca laríngeo, ca de mama
· QTNA con papel creciente en el tratamiento
* ca de mama, **ca de cérvix**, ca de pulmón, ca digestivos

QTNA: quimioterapia neoadyuvante

Tabla **XII.** **Papel de la quimioterapia neoadyuvante en la oncología clínica.**

Hay otros contextos clínicos en los que la quimioterapia podría tener un papel relevante, entre éstos destacan:

· tratamiento adyuvante como continuación de tratamientos locoregionales en pacientes consideradas de "alto riesgo", con alta probabilidad de recidiva (por ejemplo pacientes con enfermedad voluminosa o con ganglios locoregionales afectos).

· como tratamiento inicial (quimioterapia primaria o neoadyuvante), previo a los tratamientos locales radicales definitivos, en base a los previsibles malos resultados con cirugía y/o radioterapia, en un intento de mejorar las tasas de recurrencia local y a distancia (estadios IB de mal pronóstico a IVA).

· otros campos de gran interés en la actualidad son el uso de la

quimioterapia como radiosensibilizante, el uso concomitante de radio-quimioterapia y la quimioterapia intraarterial, ésta última debido a su complejidad y ausencia de datos firmes de eficacia está siendo abandonada.

AGENTES EMPLEADOS

Han sido empleados varios agentes citotóxicos en esta enfermedad, son aproximadamente 20 quimioterápicos los que exhiben una tasa de respuestas superior al 15% en el momento actual. En general, los índices de respuesta global (RG) son más elevados si las pacientes recidivan después de un tratamiento quirúrgico (RG 50-100%) que si son tratadas después de haber recibido tratamiento con radioterapia (RG 13-72%), ya que la terapeútica ionizante disminuye la reserva medular, dificultando el uso posterior de los citostáticos, y además, el acceso de los fármacos a las áreas previamente radiadas es más deficiente.

Uno de los agentes quimioterápicos más ensayados, y probablemente el más activo para este cáncer es el **Cisplatino**, es el prototipo de los análogos del platino, se denomina tambien cis-diaminodicloroplatino-II (**CDDP**); obtiene un índice de remisones en torno al 20-30% en enfermedad recidivada, sin otros tratamientos quimioterápicos previos. Aunque han sido comunicados mejores resultados por diferentes estudios clínicos con quimioterapia combinada (por encima de un 50% de remisones); aún no se ha demostrado, en estudios randomizados, una clara superioridad de la poliquimioterapia sobre el cisplatino como agente único. Por otro lado, los resultados de la poliquimioterapia tienden a ser breves, con medianas de duración de la respuesta de 4 a 8 meses, y probablemente, no modifican la supervivencia de las pacientes con enfermedad

recurrente o diseminada de manera significativa.

Vinblastina, Bleomicina, Metotrexate, Adriamicina, 5-Fluorouracilo, Mitomicina-c, Ciclofosfamida e Ifosfamida son tambien fármacos activos en este tumor; no lo son sin embargo mitoxantrone ni etopósido, con dosis y esquemas de administración clásicos.

Algunos de los esquemas terapeúticos más empleados, que incluyen el platino, son:

- Bleomicina, ifosfamida y cisplatino (**BIP**).
- Cisplatino, bleomicina, ciclofosfamida y adriamicina (**PBCA**).
- Cisplatino y metotrexate (**PM**).
- Cisplatino y 5-fluorouracilo (**PFU**).
- Cisplatino, bleomicina y vinblastina (**PBV**).
- Cisplatino, bleomicina y metotrexate (**PBM**).
- Cisplatino, bleomicina, metotrexate y vincristina (**PBMV**).
- Metotrexate, vinblastina, adriamicina y cisplatino (**M-VAC**).
- Cisplatino, bleomicina, metotrexate alternado con platino y 5-fluorouracilo (**PBM-PFU**).

Los análogos del cisplatino, como el carboplatino y el iproplatino, con diferente perfil de toxicidad, parecen menos activos que el primero, aunque es una cuestión no establecida definitivamente.

La **Adriamicina (Doxorrubicina)** forma parte del grupo de antibióticos antitumorales derivados de las antraciclinas; induce una tasa de remisiones de aproximadamente el 16% en localizaciones pélvicas [302]. Los resultados de sus

combinaciones han sido poco consistentes, e inferiores a los obtenidos con combinaciones de cisplatino. Algunos de los programas, basados en adriamicina, en los que se ha descrito una actividad significativa son:

- Adriamicina y metotrexate (**AM**).
- Adriamicina y metil-CCNU (**AmeCCNU**).
- Adriamicina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida y vincristina (**CAFV**).

La **Epirubicina** (**4'-epidoxorrubicina**), análogo de la adriamicina, tiene una actividad importante en este cáncer, siendo, probablemente el fármaco más activo después del cisplatino [303] ; se emplea en Europa de forma amplia en sustitución de la adriamicina, la principal razón es que a dosis terapeúticas equivalentes resulta menos cardiotóxica.

La **Bleomicina** se aisla del hongo *Streptomices verticullus*, pertenece al grupo de los antibióticos antitumorales; es un fármaco con acción citotóxica casi exclusiva sobre células cancerosas, respetando la médula ósea y la mucosa intestinal, su principal toxicidad es la pulmonar.

Entre los programas empleados en los que se han obtenido resultados favorables con este fármaco tenemos:

- Bleomicina, cisplatino y metotrexate (**PBM**).
- Bleomicina, cisplatino y vinblastina (**PBV**).
- Bleomicina, cisplatino, metotrexate y vincristina (**PBMV**).

Los nuevos agentes citotóxicos introducidos los últimos años que han

mostrado actividad en este tumor son: **Taxol** [304], **Irinotecan**, **Topotecan**, **Vinorelbina** y **Dibromodulcitol**, con una actividad superior al 15% todos ellos.

Son muy pocos los tumores que alcanzan un estado de quimiocurabilidad con un único agente (coriocarcinoma gestacional y linfoma de Burkitt africano), para el logro de remisones clínicas persistentes es preciso emplear varios fármacos; así se cumplen tres importantes objetivos que no se alcanzan con el empleo de agentes únicos:

1.) citotoxicidad superior, con un espectro aceptable de toxicidad por el huésped para cada uno de los fármacos empleados.

2.) mayor cobertura de líneas celulares resistentes.

3.) se evita o demora la aparición de una población tumoral resistente.

Cuando se van a emplear varios agentes quimioterápicos como tratamiento combinado de un tumor, los fármacos y su forma de uso han de cumplir unas normas básicas que se exponen a continuación:

· serán activos en combinación sólo aquellos fármacos que lo sean individualmente.

· cuando son efectivos varios fármacos de una misma familia se elegirá áquel que menos efectos tenga solapados con los conocidos de los del resto del grupo a emplear. Se persigue así disminuir el riesgo de efectos letales y aumentar la intensidad de la dosis.

· se emplearán a dosis y esquema de administración óptimos.

· se darán a intervalos convenientes, el intervalo entre ciclos será lo más

reducido posible, tiempo que será necesario para la recuperación de los tejidos normales más sensibles, como la médula ósea.

Cuando se omite un fármaco en el seno de una terapia combinada se corre el peligro de que crezca una línea celular sensible a éste pero resistente al resto de la fármacos empleados.

El principal fenómeno que limita la dosis a utilizar es la mielotoxicidad, durante los 8 a 10 días siguientes al daño de células progenitoras medulares se siguen observando células maduras en el torrente circulatorio; en la sangre periférica los fenómenos que acontecen en la médula ósea tienen traducción una semana más tarde, el punto máximo de inflexión en el hemograma (***nadir***) se aprecia entre los días 14 a 18 tras el tratamiento, con recuperación de los valores hacia el día 21 y se completa para el día 28. Así los ciclos de quimioterapia se administran cada 21 a 28 días para permitir la adecuada recuperación de la mielopoyesis.

TIPOS DE TRATAMIENTOS QUIMIOTERAPICOS

Se aceptan cuatro modos de empleo de la quimioterapia. El tratamiento **coadyuvante** a los métodos locales de tratamiento, como tratamiento **primario** para pacientes con enfermedad todavía localizada, como tratamiento **de inducción** para la enfermedad avanzada y para la **instilación directa** por perfusión local en regiones específicas del huésped afectas por el cáncer.

Antes de entrar de lleno en los distintos métodos de uso y aplicación de los agentes comentados anteriormente, es preciso conocer cuáles van a ser los

criterios a emplear para evaluar y reestadificar un tumor tras el tratamiento quimioterápico.

La Unión Internacional Contra el Cáncer (1.970) establece los siguientes parámetros clásicos: remisión completa: (RC) cuando desaparece totalmente la enfermedad, puede ser clínica o histológica (con confirmación biópsica); respuesta parcial: (RP) cuando se produce una disminución del 50% o más del volumen del tumor; enfermedad progresiva: (EP) cuando se produce un aumento de la masa tumoral, en su diámetro transverso, de más del 50 %; enfermedad estable: (EE) cuando no se produce variación respecto al comienzo del tratamiento; tiempo transcurrido hasta la progresión: (TTP) tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el diagnóstico de la progresión. o la muerte debida a una progresión de la enfermedad o a una causa desconocida, o la muerte en los primeros tres meses antes de que se realizara ninguna evaluación del tumor durante la aplicación del tratamiento; tiempo transcurrido hasta el fracaso terapeútico: (TTF) tiempo que va desde el inicio del tratamiento hasta la primera fecha en la que se producía alguno de los siguientes hechos: progresión de la enfermedad, muerte durante el tratamiento por cualquier causa, suspensión del tratamiento por cualquier razón relacionada con el mismo o con la enfermedad subyacente.

Reconocidos por la UICC, además de los anteriores, existen unos criterios histopatológicos para la valoración del efecto de la quimioterapia sobre cánceres sólidos, son los que se exponen en la siguiente tabla (**XIII**)

También como factor cuantitativo indirecto del efecto de la quimioterapia tenemos la medición en sangre de los marcadores tumorales, fundamentalmente

para evaluar respuesta tumoral a tratamiento quimioterápico neoadyuvante; también son importantes como indicadores de la quimioresistencia tumoral; además del SCC tenemos el CA 125, también útil en la monitorización pre y post-tratamiento del carcinoma cervical y el CA 15.3 usado para los cánceres de mama, también resulta de utilidad en el carcinoma de cérvix; éstos tres marcadores deben ser utilizados en el diagnóstico del cáncer de cérvix localmente avanzado, pero además los niveles preterapeúticos de SCC y de CA 15.3 pueden ser de gran utilidad como predictores a la hora de determinar la respuesta del tumor a la quimioterapia.

Grado 0: Sin efecto Pocos cambios de degeneración o necrosis tras la QT Grado 1: Efecto medio a) Efecto medio bajo: Degeneración o necrosis ocurrida en menos de 1/3 parte de las células tumorales. b) Efecto medio: Degeneración, necrosis o citolisis en más de 1/3 pero en menos 2/3 de las células cancerosas. Grado 2: Efecto moderado Degeneración, necrosis, citolisis o desaparición de las células cancerosas por encima de las 2/3 partes. Grado 3: Efecto marcado Todas las células cancerosas están necróticas, aparece fibrosis tisular y reacción granulomatosa.

TABLA XIII. Criterios histopatológicos de valoración del efecto de QT sobre cánceres sólidos

A) Adyuvante, complementaria o coadyuvante.

La selección de un programa de quimioterapia adyuvante para un paciente se basa en las tasas de respuesta en grupos de pacientes con cánceres avanzados de la misma estirpe.

La información de la que se dispone del uso de la quimioterapia después

de las actuaciones quirúrgicas o de la radioterapia es escasa. Las pacientes que serán candidatas a este tipo de terapia son aquellas que han recidivado o las que se encuentren primariamente en estadios avanzados de enfermedad (IVB). Como ya se dijo al principio, la eficacia de la quimioterapia será superior en las recidivas postcirugía que en aquellas que recibieron radiación. Además es importante destacar la elevada nefrotoxicidad en los casos de recidiva tratados con QT, la estenosis ureteral suele ser la norma y la excreción urinaria de la mayoría de los agentes quimioterápicos hace que sean más nefrotóxicos.

El tratamiento de elección para recidivas de tumores escamosos cervicales será el platino en aplicación simple, la terapia combinada no logra mejores resultados; sólo se utilizarán dos o más quimioterápicos cuando con el primero no se logre una buena respuesta.

Del resto de variedades histológicas no escamosas (15-20%) la más frecuente es la glandular; existen multitud de subtipos de adenocarcinoma, muy heterogéneos y de difícil valoración en la respuesta global hacia agentes quimioterápicos. En el adenocarcinoma sólo una droga quimioterápica ha demostrado respuesta por encima del 15%, ésta ha sido el cis-platino [305], otras como la piperazinediona y la ifosfamida no la superaban (14 y 12% respectivamente) [306].

B) Neoadyuvante, primaria o protoquimioterapia (QTNA)

La quimioterapia en éste como en otros carcinomas comenzó siendo un tratamiento de rescate, hoy sin embargo se ha convertido en una terapia adyuvante empleada con gran frecuencia; poco a poco los citostáticos están

pasando de tratamiento adyuvante a tratamiento de base, algunos autores como Panici [307] recomiendan su asociación con la cirugía prescindiendo de la RT, los resultados de QT y cirugía son similares a los de RT y cirugía. El uso de la quimioterapia como terapeútica inicial evita los inconvenientes de la cirugía o radioterapia previas, que modifican y disminuyen el aporte vascular a la pelvis, permitiendo un mejor acceso de los fármacos al tumor. La alteración de este suministro sanguíneo a la pelvis tras la cirugía y/o la radioterapia, junto con la probabilidad de que los focos persistentes o recurrentes del cáncer sean más resistentes, y la mala tolerancia hematológica de algunos pacientes para la quimioterapia tras la radioterapia pélvica, pueden explicar que los resultados obtenidos sean superiores con quimioterapia primaria.

La beneficiosa experiencia obtenida con este tipo de terapeútica en los carcinomas de mama y colon, y el hecho de que la supervivencia utilizando la RT, a pesar de los avances técnicos acaecidos, no se haya modificado prácticamente desde los años 50, lo mismo ha sucedido en las cuatro últimas décadas para la cirugía, hizo que a finales de los años 80 Sivanesaratman y col [308] plantearan la posibilidad de utilizar de forma primaria drogas quimioterápicas en pacientes afectas de cánceres de cuello uterino; los resultados preliminares que obtuvieron mostraban un índice de recurrencias por debajo del 15%, emplearon cis-platino, bleomicina y vinblastina ó mitomicina-C sólo. También como nueva aproximación terapeútica surgió la quimioradioterapia cuya base científica era la inhibición de las clonas celulares resistentes a la radiación con los agentes quimioterápicos. Se persigue así en pacientes de alto riesgo, no sólo el control local de la enfermedad, sino también el efecto sistémico que la QT logra, ya que en estos casos la probabilidad de enfermedad sistémica se escaparía a la radioterapia.

Además del control sistémico de la enfermedad con la QTNA se persigue la "preparación" del tumor (accesibilidad) para otras terapias, destaca en este aspecto la reducción del tamaño tumoral, haciendo así operables cánceres que en un principio no lo eran. También se ha descrito la disminución de la afectación parametrial y el descenso en el número de ganglios afectos usando QTNA [76].

Como en cualquier tratamiento existen inconvenientes, magnificados por los defensores de la terapia física, destacan la posibilidad de aparición de clonas celulares resistentes y la resistencia cruzada con la RT.

Se han realizado multitud de estudios hasta la fecha que han tratado de valorar la eficacia de estos tratamientos, destacan los de Friedlander, Kim y Sardi [309, 310, 311]. Los resultados preliminares obtenidos en un primer momento informaban de:

- un aumento de la operabilidad
- un descenso en el número de pacientes con ganglios linfáticos afectos
- la disminución de recidivas
- aumento de la supervivencia global y del tiempo libre de enfermedad

Trabajos más recientes han matizado las afirmaciones anteriores y han disminuído en cierta medida todos los resultados ventajosos que se pretendía tuviera la QTNA.

Desafortunadamente los beneficios últimos de este tratamiento están aún por aclararse. Hay pacientes con respuestas espectaculares a la quimioterapia neoadyuvante, sin embargo en otros casos no ocurre ésto, incluso el tiempo que transcurre durante la aplicación de la misma puede ser un tiempo perdido de

suma importancia para el pronóstico de la paciente.

De lo anterior se deduce que no en todos los carcinomas cervicales la QTNA va a ser igual de eficaz, se deben pués establecer las indicaciones con la correcta individualización de los casos; serán el ginecólogo y el oncólogo médico quienes, con la información dada por el patólogo y las pruebas complementarias, indiquen este tratamiento de inicio.

La mayoría de los regímenes utilizados como tratamiento neoadyuvante se basan en cisplatino. Los índices de remisión con quimioterapia primaria son claramente superiores y más marcados a los obtenidos en la enfermedad recurrente (43-100 de RG, sobre todo en estadios Ib y IIa, en los que se alcanzan índices de RG de 75-100%). Aunque existen muchos estudios que arrojan buenos resultados, muy superiores a controles históricos, los estudios randomizados publicados hasta la fecha de quimioterapia neoadyuvante en enfermedad localmente avanzada (IIb-IVa), seguida de radioterapia radical, no han evidenciado ventajas en términos de supervivencia, ni beneficio claro en los porcentajes de recidivas pélvicas o a distancia [312, 313, 314, 315].

Algunos estudios muestran tasas de resecabilidad elevadas tras quimioterapia neoadyuvante en los carcinomas localmente avanzados de cérvix, aunque por ahora no se ha establecido el valor de la misma en la mejoría del control local o el beneficio a largo plazo.

Es conveniente a la hora de valorar la, cada vez más abundante, literatura sobre quimioterapia neoadyuvante, juzgar separadamente aquellos ensayos que incluyen la secuencia: quimioterapia-radioterapia (QT-RT) de aquellos que

utilizan quimioterapia-cirugía+/- radioterapia (QT-QX+/-RT). Estos últimos estudios se han llevado a cabo con frecuencia, no siempre, en estadios Ib y IIa, con resultados superiores a los estudios que contemplan exclusivamente el uso de la radioterapia tras la quimioterapia, y no la cirugía.

La observación más interesante de los ensayos seguidos de cirugía es el reducido índice de ganglios linfáticos positivos tras la quimioterapia neoadyuvante (6-23%).

El incremento de la operabilidad y de la supervivencia global se ha demostrado ya en varios trabajos randomizados en pacientes con enfermedad en estadio Ib "bulky" escamosos [316], este estudio necesita de confirmación antes de que la quimioterapia neoadyuvante pueda ser considerada como tratamiento estándar en los estadios Ib voluminosos. La mayoría de los trabajos a los que se está haciendo alusión son sobre carcinomas de tipo escamoso, recientemente el grupo japonés de Iwasaka presenta los resultados obtenidos de la aplicación primaria de quimioterapia con mitomicina-C, etopóxido y cis-platino (MEP) en los adenocarcinomas de cérvix; obtienen unos índices de respuesta del 50%, lo que indica que este tipo de terapeútica puede resultar muy eficaz en sujetos con adenocarcinoma de cérvix [306].

Es posible que el índice de fracasos locales no se vea alterado substancialmente con el uso de quimioterapia y radioterapia, ya que puede existir una resistencia cruzada entre fármacos y radioterapia, que no ocurriría con el uso de la secuencia quimioterapia-cirugía.

Se podría concluir diciendo que la experiencia de la QTNA en los tumores

cervicales uterinos es limitada, los resultados no son ni mucho menos los que se pretendieron obtener en un principio y por último decir que si las indicaciones se hacen precisas y objetivas los resultados pueden ser muy beneficiosos.

C) De Inducción.

Se trata de la aplicación paliativa del tratamiento quimioterápico en aquellos casos en los que el estadio tumoral es tan avanzado que con ninguna de las terapeúticas habituales se obtendría un buen resultado.

D) Quimioradioterapia combinadas (concomitante).

El tratamiento clásico del carcinoma de cérvix localmente avanzado es la radioterapia. Un alto volumen tumoral, así como la tolerancia de los tejidos sanos adyacentes ofrece limitaciones en la eficacia de la irradiación; con la quimioradioterapia combinadas se evitan cirugías mutilantes, se supera el problema de la radioresistencia y se actúa a nivel sistémico y locoregional [289].

Actualmente, se dispone de abundante información sobre el uso concomitante de radioterapia y quimioterapia (QT-RT) [316], a afectos de dosis, esquemas de administración y tolerancia, sobre todo para cisplatino y 5-fluorouracilo.

La base de su utilización se apoya en los siguientes hechos:

a) la denominada "cooperación por espacios": la quimioterapia es eficaz en las micrometástasis y la radioterapia lo es a nivel local, en el macrotúmor.

b) la "sumación simple" de dos fenómenos terapeúticos.

c) la protección de tejidos normales.

Se consigue de este modo una interacción o sinergismo que logra una "cooperación celular" y una "cooperación fisiológica".

En la tabla que se expone a continuación aparecen resumidos los resultados de los trabajos más concluyentes.

	Quimioterapia y Radioterapia		Radioterapia	
Autor	Número de casos	Supervivencia	Número de casos	Supervivencia
Tattersall [315]	34	62% 5-a SLE*	37	70% 5-a SLE*
Pedulla [317]	11	72% 3-a SG**	27	58% 3-a SG
Killackey [318]	22	100% 3-a SLE	13	85% 3-a SLE
Curtin [319]	60	72% 5-a SLE	--	---

SLE* Supervivencia libre de enfermedad
SG** Supervivencia global

TABLA XIV. Resultados de los estudios más significativos del uso RT-QT *vs* RT.

Las limitaciones prácticas de esta terapeútica combinada son los elevados índices de toxicidad que a veces se alcanzan, mayores incluso que en los casos de quimioterapia sólo. Una de las complicaciones más graves, aunque rara, es la mielitis rádica, generalmente aparece cuando se combinan RT y Cis-platino + 5-Fluouracilo.

El uso de la hidroxiurea concomitante mejora la supervivencia libre de enfermedad, en particular en estadios III y IVa, según se desprende de un estudio del GOG [320] ; en otro trabajo de este mismo grupo [321] en estadios IIb a IVa, con ganglios paraaórticos negativos, se mostró que el uso concomitante de

cisplatino más perfusión contínua de 5-fluorouracilo, no fué mejor que el uso concomitante de hidroxiurea vía oral, respecto a las supervivencias global y libre de progresión tumoral. Por ello, se considera a la hidroxiurea como brazo control a comparar con otros regímenes de quimioterapia y radioterapia concomitante en ensayos clínicos randomizados futuros, que permitirán obtener conclusiones más sólidas.

Resultados similares a los anteriores obtienen Tseng y col [322] al estudiar un grupo de 122 pacientes en estadio IB "bulky" y IIIB avanzados, crean dos grupos de tratamiento, el primero sólo con RT y el segundo también con QT (Platino, Vincristina y Bleomicina). Se produjo respuesta tumoral con descenso de tamaño en el 88.3% de los tratados con RT-QT y en 74.2% de los tratados sólo con RT (p=0.04). Cuando se hace un seguimiento temporal y se valoran tiempo libre de enfermedad y supervivencia actuarial encontraron: 51.7 y 61.7% para los primeros y para los segundos 53.2 y 64.5%. La toxicidad fué mayor en el grupo de la QT-RT con un 36.7% frente al 17.7% (p= 0.02). El estudio de la supervivencia actuarial con las curvas de Kaplan-Meier definió la no existencia de diferencias entre uno y otro grupo de tratamiento.

Aunque se ha puesto un gran interés por esta modalidad terapeútica, se considera aún experimental en este momento.

E) Quimioterapia como radiosensibilizante.

El uso de fármacos combinado con radioterapia puede facilitar la acción y mejorar los resultados del tratamiento radioterápico como modalidad terapeútica aislada. El fármaco probablemente más estudiado es la hidroxiurea,

otros son el cisplatino y el 5-fluorouracilo. De este capítulo ya se habló más extensamente en el apartado de radioterapia.

F) Quimioterapia intraarterial.

Se han utilizado multitud de citostáticos y sus combinaciones administrados a través de un catéter vía arteria aorta, ilíacas internas o arterias uterinas, con el objetivo de incrementar las concentraciones tisulares de los mismos. Uno de los fármacos más utilizados ha sido el cisplatino. Una desventaja de este enfoque terapeútico es que probablemente sea poco eficaz para el tratamiento de las micrometástasis. La toxicidad y las complicaciones pueden ser significativas. Se desconoce el beneficio real de esta terapeútica, si bien puede acompañarse de índices elevados de resecabilidad en carcinomas localmente avanzados.

CONCLUSIONES

En pacientes con estadios III y IV se precisa de un tratamiento quimioterápico sistémico eficaz (quimioterapia de inducción), así mismo es necesario para las pacientes con afectación ganglionar pélvica o paraaórtica, también en aquellas con enfermedad voluminosa o en las que han tenido recidivas tras tratamientos locales, todas éstas tienen escasas probabilidades de curación con cirugía y/o radioterapia aisladas. Los problemas que dificultan el uso de la quimioterapia, tras el tratamiento actínico, son el descenso de la perfusión vascular de la pelvis, la escasa reserva medular por radioterapia previa, y el deterioro de la función renal por uropatía obstructiva o fibrosis.

Existen ciertos tipos de tumores de cérvix, en los que se aisla el gen MDR1, encargado de la expresión de transcriptasas, que son quimioresistentes; por ésto la determinación de éste y otros genes que se están estudiando pueden ser de gran ayuda a la hora de programar el tratamiento con quimioterápicos [323].

Aunque las tasas de respuesta con quimioterapia combinada parecen mejorar las de los agentes únicos en la enfermedad recurrente o avanzada, ninguna de estas combinaciones se ha demostrado definitivamente superior al cisplatino. Sólo se dispone de un estudio aleatorizado en el que la adición de ifosfamida a cisplatino mejora, no sólo la tasa de respuestas globales, sino la supervivencia libre de enfermedad [324]. Dadas las excelentes respuestas globales observadas a la quimioterapia neoadyuvante en la clínica, en particular en los estadios IB y IIA, y los buenos resultados obtenidos en algunos ensayos en fase II, es probable que un grupo de enfermas, aún no bien identificado, se beneficie claramente del tratamiento quimioterápico neoadyuvante con los fármacos disponibles en la actualidad.

Se requieren estudios randomizados que comparen quimioterapia neoadyuvante seguida de resección quirúrgica y valoración de radioterapia posterior versus cirugía y/o radioterapia.

Otro camino potencial en la vía de investigación de este tumor es la búsqueda contínua de nuevos citotóxicos, más activos, para mejorar los índices de remisones completas.

Es recomendable que las pacientes con carcinoma de cérvix de mal pronóstico (IIb, III, enfermedad voluminosa o afectación ganglionar, Ib y IIa de

mal pronóstico), y sobre todo aquellas en estadios IV o con enfermedad recurrente, participen en ensayos clínicos que incluyan la quimioterapia, y por tanto se cumplan dos importantes objetivos:

- ofrecer un beneficio potencial a las pacientes.
- obtener así respuestas, a través de estudios randomizados, a las múltiples preguntas planteadas en el tratamiento de este cáncer.

MODULADORES DE LA RESPUESTA BIOLOGICA

A lo largo de la última década, un número importante de datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio han documentado el papel importante que juega el VPH en la patogénesis de este cáncer; lo anterior haría justificable la valoración de la posibilidad de aplicar, en el tratamiento del cáncer cervical, agentes antivirales o inmunomoduladores que se han mostrado eficaces en lesiones preinvasivas a este nivel.

En el cáncer de cérvix estas terapias han sido escasamente estudiadas; no ocurre así con las displasias cervicales de bajo grado (SIL-LG) que sí han sido tratadas con Interferón α o B vía intralesional, con importantes índices de remisión. Se ignora el valor potencial de los factores de crecimiento en esta neoplasia.

En el año 1.989 Noda y cols [325] realizaron varios estudios aplicando el inmunomodulador OK-432 en pacientes tratadas con RT precedida o no de cirugía; el OK-432 es un derivado del Estreptococo pyogenes, su finalidad es la activación de grupos de células citotóxicas y la producción de citoquinas.

En la amplia serie estudiada por Noda (n=322) se hicieron varios grupos, aplicando en algunas pacientes (sólo estadios II y III) el inmunomodulador OK-432 intradérmico durante varios meses y en otras no. A los 5 años la supervivencia fue del 69% frente al 51% en las que se utilizó el OK-432 y en las que no, existían pués diferencias significativas (p=0.054). Estas diferencias no ocurrían para estadios III, los I no se analizaron por su bajo índice de recurrencias y los IV por su bajo número.

En la actualidad se están llevando a cabo multitud de trabajos y estudios que evalúan la utilidad del uso sistémico de INT-α en el carcinoma de cérvix avanzado. Aunque el uso de estos agentes biológicos y los resultados obtenidos en lesiones cervicales preneoplásicas parece prometedor, la inmunoterapia para el cáncer de cérvix avanzado está aún en fase experimental.

QUIMIOPROFILAXIS

El cáncer de cérvix es en la mujer el segundo tumor en frecuencia en todo el mundo y resulta un gran problema de salud. Con los avances en el campo de la epidemiología, el estudio de los factores de riesgo y los programas de screening citológico se ha conseguido aumentar la supervivencia en un 40%. Hoy en día son las nuevas estrategias dirigidas a los aspectos moleculares de la carcinogénesis cervical las perspectivas más esperanzadoras.

En la interacción individuo-ambiente, a partir de la que se inicia el proceso de cancerogénesis, es el segundo factor el que aporta la mayor parte de los factores de riesgo, entre éstos el tabaco, la alimentación, las radiaciones y algunos productos químicos ocupan los primeros lugares. En ningún cáncer

existe un factor de riesgo único, sí serán más importantes los factores de riesgo dominantes en cada caso; ¿cómo actúan los factores de riesgo? :

- de forma directa, como las radiaciones y algunos productos químicos.
- de forma sistémica:
  - · aparato digestivo: alimentos, bebidas, hábitos culturales...
  - · aparato respiratorio: tabaco, contaminación ambiental,...
  - · metabolismo intermedio: hormonas, medicamentos...

La quimioprofilaxis o quimioprevención se basa en el uso de agentes químicos para prevenir la aparición, o el desarrollo del cáncer, en las poblaciones sanas [325]. El aumento de prevalencia de VPH y de VIH ha hecho que las lesiones preneoplásicas cervicales hayan experimentado un gran aumento en su incidencia, será sobre estas poblaciones, aún sin carcinoma invasor, sobre las que se deberán de aplicar las medidas terapeúticas oportunas, muchas de ellas hoy en experimentación [326, 327].

Hay multitud de trabajos [37, 328, 329] que tratan de valorar el nivel de influencia, en este cáncer, de ciertos micronutrientes: folatos, carotenoides, vitaminas C y E; de medicamentos como los retinoides, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la síntesis de aminas.

Kristin Keefe [330] y col presentan en el XXIX Congreso Anual de Ginecólogos Oncólogos los efectos que el Beta Caroteno puede tener en el SIL, evaluaron en períodos de 2 años el efecto de este fármaco por vía oral, aplicado a pacientes con CIN II y III; cada III meses se realizaban citología, colposcopia y cervicografía, las que tenían CIN III persistentes o progresaban a él se excluían del estudio para ser sometidas a tratamiento definitivo. Concluyen que a los 6

meses de su uso el beta-caroteno no produce la regresión del CIN.

Phillip Roland y col [331, 332] presentaron en el XXIX Congreso Anual de Ginecólogos Oncólogos el papel que ejerce el Sulindac dentro de la quimioprofilaxis del carcinoma cervical; se basaron en dos aspectos, uno en la modulación sobre receptores de crecimiento epidérmico (EGF-R) y factor de crecimiento tumoral alfa (TGF-alfa), y el otro en la modulación que este agente produce sobre los niveles de PGE_2 en la secrección vaginal.

Ha quedado establecido ya en multitud de trabajos como el Sulindac tiene actividad quimiopreventiva sobre la neoplasia cervical; a pesar de que las alteraciones en la expresión de biomarcadores cervicales sugieren que actúa directamente sobre el cérvix van a ser necesarios más ensayos y estudios para poder explotar su beneficioso papel al máximo.

En su segundo trabajo se trató de valorar el potencial quimiopreventivo del Sulindac oral, en dosis de 150 mg/día durante 8 semanas, sobre las displasias cervicales. En estas pacientes se procedió al lavado cérvico-vaginal y a la medición de los niveles de PGE_2; se evalúo la PGE_2 vaginal porque parece que ésta tiene un papel importante en la proliferación celular y en la inducción de la apoptosis ("muerte celular programada"). La modulación de la actividad de las PGE_2 cérvico-vaginales ejercida por el Sulindac parece ser un factor muy eficaz en la quimioprevención de la displasia cervical.

Grimes y cols [333] en su extensa revisión bibliográfica sobre la "Prevención primaria de cánceres ginecológicos" hacen referencia a la utilidad y a la ventaja del consumo mantenido largo tiempo de vitamina C como método preventivo del

carcinoma de cérvix, aspecto aún no del todo claro.

El campo de la quimioprevencion tumoral es extenso y aún hoy un "gran desconocido", no cabe duda que los avances diarios sobre la biología molecular del cáncer van a conseguir que se eviten, al menos en parte, aquellos procesos neoplásicos que se originan por el déficit de ciertos factores elementales para el correcto desarrollo y diferenciación celular.

OBJETIVOS. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

A pesar de los grandes avances en el campo de la cirugía y de la radioterapia la morbimortalidad del carcinoma cervical ha permanecido más o menos estable en las últimas décadas; al igual que en otros tumores sólidos de la economía, la quimioterapia neoadyuvante ha venido en los últimos años a ser una de las posibilidades terapeúticas dentro del tratamiento multidisciplinario de este cáncer. La gran variedad de factores que pueden influir en el comportamiento de estos tumores, hace que no deban existir planteamientos terapeúticos rígidos, y que sea preciso llevar a cabo la búsqueda continúa de aquellos factores pronóstico que nos ayudarían a un mejor manejo de este tumor.

Uno de los temas más conflictivos en el manejo de esta enfermedad lo constituyen los casos de carcinoma cervical localmente avanzado, sobre todo la elección del tipo de tratamiento primario a emplear, ¿radioterapia? y/o ¿cirugía?; existe gran disparidad de criterios y enfrentamientos entre los radioterapeútas y los ginecólogos oncólogos, nuestro grupo se incluye entre los defensores de la cirugía, seguida o precedida de tratamientos neo/adyuvantes.

A continuación se enumeran los objetivos que se persiguen con la realización de este trabajo:

① determinar qué variables influyen de manera significativa en la supervivencia y recidivas: estudio de los factores pronóstico.

② análisis de la supervivencia y recidivas a lo largo del tiempo según estadios y tratamientos empleados, se estudiarán con detalle los casos en los que se emplearon agentes quimioterápicos neoadyuvantes, valorando la eficacia y la utilidad de éstos.

③ establecer qué tipo histológico, tamaño y estadio tumoral son los adecuados para indicar terapia neoadyuvante con agentes quimioterápicos y obtener buenos resultados.

④ diseñar un protocolo de conducta terapeútica a seguir en las pacientes diagnosticadas de carcinoma cervical uterino invasor en sus distintos estadios.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El trabajo objeto de la tesis lo constituyen un total de 375 casos de carcinoma de cérvix uterino, diagnosticados y tratados todos ellos en la Cátedra de Ginecología del Hospital Clínico San Carlos, entre los años 1.982 y 1.997. De estas 375 pacientes se aplicó quimioterapia neoadyuvante (QTNA) como tratamiento primario, seguido de cirugía y/o radioterapia, en 54 casos.

Al tratarse de un tratamiento todavía en fase experimental se realizaron todos los trámites pertinentes desde el punto de vista deontológico, así como de información y consentimiento al mismo de las propias pacientes.

El tiempo de seguimiento ha sido hasta el 31 de Diciembre de 1.998, luego se han estudiado la evolución post-tratamiento y la supervivencia hasta esa fecha. Los seguimientos de cada paciente oscilan entre los 184 meses de las diagnosticadas en Enero de 1.982, a los 12 meses de las últimas diagnosticadas en Enero del 1.997. En las pacientes sometidas a QTNA los seguimientos son menores puesto que se comenzó a utilizar esta terapia en Junio de 1.989 (104 y 24 meses respectivamente). No hubo que excluir a ninguna de las 54 puesto que la totalidad completaron el programa de tratamiento con las drogas antitumorales elegidas.

El diagnóstico primario, o la confirmación diagnóstica, se llevó a cabo en las policlínicas de Ginecología general o de Oncología ginecológica de nuestro Centro, en contacto directo y coordinado con las Consultas especializadas de los ambulatorios del Area 7, zona de la que éste Centro es la referencia. Como excepción de lo anterior referir que en 25 casos se trataba de pacientes canalizadas de otros servicios de Madrid o provincias, remitidas a este Departamento para realizar tratamiento una vez llevado a cabo el diagnóstico.

Hubo 9 casos de diagnóstico "accidental" en los que la cirugía indicada lo fué por otro motivo distinto a la existencia o sospecha de carcinoma cervical (prolapso uterino, hidronefrosis, abdomen agudo).

En aquellas que se realizó cirugía ésta se llevó a cabo de forma programada y con la preparación prequirúrgica pertinente, sólo existió 1 caso en el que se tuvo que realizar cirugía de urgencia por cuadro de obstrucción intestinal.

Desde el punto de vista epidemiológico las características poblacionales generales, así como las específicas para este tipo de tumor, aparecen reflejadas en las tablas que se exponen a continuación.

Se analizan en primer lugar la causa principal y las secundarias, si es que existen, de inclusión en el estudio de estas pacientes, es decir ¿cuál fué el motivó que derivó en el diagnóstico del cáncer cervical?, en la mayor parte de los casos de tumores en estadios bajos fué el hallazgo citológico el que hizo el diagnóstico de sospecha, mientras que en los más avanzados el principal dato clínico fueron la metrorragia y la coitorragia. (Tabla **XV**)

Metrorragia	Coitorragia	Leucorrea	Dolor	Citología	Qx no oncol	Otras
242*(64%)	31(8.2%)	10(2.6%)	9(2.4%)	66(17.5%)	9(2.4%)	18(4.8%)
						*p=0.0005

TABLA XV. Causas de inclusión de las pacientes en el estudio.

La distribución por edades de la población a estudio es equiparable a la que se presenta en la mayoría de las estadísticas mundiales, la media de edad fueron los 54.74 años. Se trata de un tumor más frecuente entre los 45 y 65 años,

pero no debemos olvidar que el 27.8% de mujeres afectas superan los 65 años. (Tabla **XVI**).

	N	%
<40 años	72	19.2
41-50 a	90	24.8
51-60 a	79	21.1
61-70 a	78	21.0
>71 años	56	14.9

TABLA XVI. Distribución por grupos de edad de la población a estudio.

La paridad media fué de 2 embarazos, con un mínimo de 1 y un máximo de 7. No se ha encontrado relación, como hace unos años se quería demostrar, entre la paridad y el carcinoma cervical; por el contrario sí existe entre éste y la conducta sexual. En el 5% del total de pacientes estudiadas existía historia de promiscuidad sexual, en el 16% había relaciones orales, anales o buco-anales, además de las vaginales y un 17% iniciaron las relaciones sexuales por debajo de los 18 años, la más precoz a los 14 años.

La distribución de cánceres de diversa localización en los familiares de primer grado (padres, hermanos o hijos) fué la que aparece reflejada en la tabla **XVII**.

	N	%
Cánceres ginecológicos	28	7.4
Otros cánceres	73	19.4
No antecedentes	273	72.4

TABLA XVII. Antecedentes oncológicos familiares.

La mayoría de las pacientes no habían sido intervenidas con anterioridad

por causas ginecológicas, las que sí estaban lo fueron por metrorragias (histerectomía subtotal), prolapso genital (operación de Manchester), displasia cervical (conización cervical con láser o asa diatérmica, vaporización cervical...).

Dentro de la apidemiología del cáncer de cuello uterino y como factores etiológicos es importante referir el consumo de tabaco, la presencia o no de infecciones genitales virales previas (sobre todo por VPH) y el tipo de contracepción empleada (Tabla **XVIII**). De las 375 pacientes del estudio hubo 105 que fumaban y 100 lo hacían en cifras superiores a los 10 cig/día. La distribución y el número de infecciones virales genitales así como el tipo de anticoncepción empleada se reflejan en la siguiente tabla.

Tabaco	n	%	Inf. virales	n	%	Anticoncepción	n	%
· Sí	105	27.9	· Sí	69	18.3	· Sí	193	51.4.
· >10c	100	95.2	· Tipo			· Tipo		
			VPH	64	92.7	AOH	59	30.5
			VHS	5	7.3	DIU	23	11.9
						Otros	111	57.6

TABLA XVIII. Consumo de tabaco, infecciones virales y contracepción.

Ante la sospecha clínica de carcinoma cervical uterino todas las pacientes fueron incluídas en un protocolo diagnóstico que incluía los siguientes pasos:

· Historia Clínica completa: con los datos completos de filiación de la paciente; le edad; antecedentes familiares, haciendo más énfasis en los de tipo oncológico, más aún en los ginecológicos; antecedentes personales, de aquellos hábitos o patología con alguna relación posible con este tumor; antecedentes obstétricos

y ginecológicos; problemas médicos o quirúrgicos, etc.

· Exploración general y ginecológica, con especial atención a genitales internos, visualización cervical y exploración mamaria y axilar.

· Pruebas diagnósticas complementarias:

a) Citología cérvico-vaginal con triple toma de Wied, el informe de la misma se hacía por citólogos expertos, siempre al menos por dos, y según la nomenclatura citológica de Bethesda (1.988).

b) Colposcopia cervical y de fondos de saco vaginales, así como de otras zonas vulvares o vaginales sospechosas; los datos que se derivaban de la colposcopia eran informados según la terminología aceptada por la IFCPC (1.991).

c) Siempre ante una citología positiva o una colposcopia sospechosa se llevaba a cabo la biopsia de la zona; cuando era posible siempre dirigida bajo control colposcópico. La mayoría de las veces de forma ambulatoria y en menor número de ocasiones con anestesia general en el seno de una exploración bajo anestesia (EBA).

d) Ecografía ginecológica con sonda vaginal y doppler color. Se estudiaba la morfología cervical (regular, tonel o masa), se valoraba la posible extensión de la enfermedad, el volumen tumoral (en cc), el mapa vascular con el doppler y, si éste existía, la localización de los vasos.

Con los datos obtenidos de los estudios complementarios anteriores, y ya realizado el diagnóstico histológico de carcinoma cervical uterino, la paciente era incluída dentro de un protocolo de estudio de extensión de la enfermedad, donde se incluyen:

1.- Marcadores tumorales, con la determinación de los más específicos de este tumor: SCC y Ca 15.3, así como de otros que lo son menos: CEA, Ca 19.9 y Ca 125.

2.- Radiografía de tórax en sus proyecciones postero-anterior y lateral.

3.- Resonancia nuclear magnética (RMN) y/o Scanner (CT), en los últimos años se usaba fundamentalmente la RMN ya que los datos tumorométricos se ajustaban más a la realidad. Se describía la existencia o no de masa cervical, la afectación vaginal o la ausencia de la misma, de igual modo para recto, vejiga y parametrios, así como la visualización o no de ganglios aumentados de tamaño en la pelvis menor.

4.- Cistoscopia, rectoscopia y urografía si se sospechan estadios III o IV, o si existía compromiso ureteral por el efecto masa del tumor.

5.- Cuando con los procedimientos hasta ahora enunciados no se conseguía obtener una estadificación clínica fiable, la paciente era sometida a una exploración bajo anestesia general (EBA), en la que se podían llevar a cabo múltiples biopsias y la valoración de vagina, cuello, cuerpo uterino, parametrios, etc. La realización de la misma era llevada a cabo por expertos ginecólogos oncólogos con bastantes años de experiencia.

La finalidad de la totalidad de las pruebas hasta el momento comentadas era la estadificación clínica de cada caso concreto, procedimiento que se realizaba según la propuesta por la FIGO; con algunas modificaciones respecto a las previas, la más importante la subdivisión del estadio IB en IB1 y IB2, según se tratara de tumores menores o mayores de 4 cm de diámetro (1.994). De igual forma los tipos y variedades histológicas se calificaron según la clasificación de la OMS.

El estadio de la enfermedad será el principal factor que delimite el tipo de terapeútica a emplear, no sin olvidar factores médicos de la propia paciente que podrían dificultar un procedimiento anestésico y quirúrgico muy agresivos en el caso de ser la cirugía la terapia elegida. Si era el tratamiento quirúrgico el indicado, la paciente recibía información detallada y precisa del tipo de cirugía a realizar, así como de las posibles complicaciones intra y postquirúrgicas que se podrían derivar de un procedimiento tan radical, se entregaba y se exigía la firma del Documento de Consentimiento Informado para "Histerectomía radical" auspiciado por la SEGO. La preparación prequirúrgica no difiere en nada a otras de tipo oncológico: preparación intestinal adecuada, profilaxis antibiótica de amplio espectro y profilaxis tromboembólica con heparinas de bajo peso molecular. En los casos en los que se sospechaba compromiso ureteral la cateterización de los mismos previamente a la cirugía se mostró de gran ayuda.

La técnica quirúrgica empleada en la cirugía radical inicial constaba de:

- Incisión en linea media abdominal, desde la arcada pubiana a 2-3 traveses de dedo bajo la apéndice xifoides esternal.
- Exploración exhaustiva del aparato genital interno, palpación de las zonas ganglionares retroperitoneales, palpación y localización de los ureteres en la cara posterior del ligamento ancho, valoración del grado de movilidad y de afectación parametrial, etc.
- Cirugía que consiste en la histerectomía total radical con doble anexectomía (respetando anejos en mujeres jóvenes < 40 años), con amplio manguito vaginal y linfadenectomía de ganglios ilíacos comunes, internos y externos y de la fosa obturatriz.

La identificación y ligadura de los ligamentos redondos permite la apertura

del ligamento ancho, con la visualización e independización del uréter se lleva a cabo la ligadura y sección de pedículos vasculares (ligamentos infundibulopélvicos o útero-ováricos según se respeten o no los anejos), disección y ligadura de la arteria uterina en su nacimiento a nivel de la arteria hipogástrica. Se realiza un adecuado y extenso despegamiento y rechazamiento de la vejiga con la ligadura de los vasos vesicales superiores. El uréter se diseca hasta su entrada a nivel vesical.

Previa a la extirpación de la pieza se realiza la linfadenectomía cuidadosa de los niveles ganglionares ya referidos; el despegamiento del rectosigma en la porción del Douglas permite el pinzamiento y sección del parametrio posterior, la preparación del uréter permite el pinzamiento y sección de los parametrios laterales y anterior (ligamentos de Mackenrodt y pubo-vesicales); el rechazamiento vesical facilitará la sección de un amplio manguito vaginal, que se lleva a cabo con la utilización de las pinzas de Wertheim y la sección posterior con bisturí frío.

Siempre se llevó a cabo la peritonización de la zona quirúrgica, dejando en el retroperitoneo dos sistemas de drenaje de vacío o de baja aspiración que salían al exterior a través de la vagina, permitiéndose la salida del exudado linfático de la zona, así como la trasudación peritoneal y el drenaje hemático del lecho cruento a este nivel, se mantuvieron siempre durante 7 a 10 días. Con la peritonización y con los sitemas de drenaje se ha comprobado una menor incidencia de lesiones ureterales diferidas.

Hallazgos, técnica quirúrgica empleada e incidencias quedan reflejadas en la "Hoja operatoria", procedimiento a tener en cuenta ya que estos datos serán de gran importancia para la aplicación de tratamientos adyuvantes posteriores

en las pacientes que sean subsidiarios de los mismos.

Dentro de las pacientes a estudio se han definido las siguientes formas de tratamiento según los estadios (Tabla **XIX**); radioterapia preoperatoria seguida o no de cirugía, o radioterapia postoperatoria, quimioterapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa, y como procedimientos quirúrgicos los que a continuación siguen:

a) Cirugía radical completa tipo Wertheim-Meigs.

b) Cirugía incompleta porque alguno de los pasos quirúrgicos no se realizó o no se hizo en su totalidad. Destacan principalmente la imposibilidad de la linfadenectomía completa, manguito vaginal escaso (gran obesidad), etc.

c) Cirugía conservadora (histerectomía total simple con o sin anejos, conización).

d) Laparotomía exploradora, cuando los hallazgos hicieron imposible la cirugía radical reglada. En estos casos si resultaba posible se realizaban biopsias (epiplon, ovario, cérvix, ganglios, etc).

	Estadio clínico							
	IA - IIA		IIB - IVA		IVB		Total	
Tratamiento	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Histerectomía no radical	36	18.36	5	3.12	1	10	42	11.47
Histerectomía radical W-M	100	51.02	9	5.4	0	--	109	29.78
Radioterapia sólo	5	2.55	32	20	2	20	39	10.6
Radioterapia y cirugía	30	15.30	50	31.25	0	--	80	21.85
Radioterapia y quimioterapia	1	0.51	3	1.8	2	20	6	1.6
Quimioterapia sólo	4	2.04	4	2.5	2	20	10	2.7
Quimioterapia NA	19	9.69	35	21.8	0	--	54	14.75
Ninguna	1	0.5	22	13.7	3	30	26	7.1
Total	196	100	160	100	10	100	366*	100

* Los 9 que faltan son los que no se estadificaron previamente al tratamiento

TABLA XIX. Tipos de tratamiento empleados distribuídos por estadios.

Cuando los factores pronóstico de cada caso en concreto (histología, estadio, tamaño tumoral, permeación vascular linfática, ganglios afectos, etc) así lo requerían, tras la cirugía se emplearon tratamientos adyuvantes quimio o radioterápicos, tratamientos que se valoraron e indicaron en conjunto con los Servicios de Oncología Médica y Radioterápica. El primero se llavaba a cabo en nuestro Centro, mientras que el segundo se realizaba en otros Hospitales de la Comunidad de Madrid.

Si las características del caso lo permitía y la paciente lo aceptaba, se incluía el tumor dentro del Protocolo de QTNA para carcinoma cervical; el citado esquema terapeútico fue desarrollado por el Servicio de Oncología Médica, en su sección de oncología ginecológica, basado en los buenos resultados obtenidos con esta terapeútica en otros tumores sólidos y en los publicados en la literatura mundial sobre este tumor.

Siempre para poder administrar la quimioterapia, el oncólogo precisaba del estudio biópsico del tumor, no sólo que confirmara la malignidad del mismo, sino también su tipo histológico y grado de diferenciación.

Formaron parte del grupo al que se aplicó este sistema de quimioterapia un total de 54 pacientes, cuyas principales características aparecen reflejadas en la Tabla **XX**. La edad media fué de 57.11 años (+/- 10.87 Std Dev), con 33 la menor y 78 la mayor.

La aplicación de los agentes quimioterápicos se hizo de forma ambulatoria, se siguió el esquema Platino-Bleomicina-Metotrexato (PBM) en 3 semanas, se aplicaron entre dos y cuatro ciclos; cuando la tolerancia era buena y la respuesta

favorable se completaba el tratamiento llevándose a cabo la cirugía en las 3- 4 semanas siguientes del último ciclo.

Edad		Est- PreQT		Est- PostQT		Tamaño Ca		Histología	
<40a	5	IA	0	IA	7	< 4cm	26	Escamoso	45
41-50	13	IB	16	IB	21	> 4cm	28	Glandular	9
51-60	13	IIA	1	IIA	2				
61-70	17	IIB	15	IIB	11				
>71a	6	IIIA	4	IIIA	5				
		IIIB	18	IIIB	8				

TABLA XX. Características de las pacientes sometidas a QTNA.

La evaluación de la respuesta a la QTNA se hizo según los parámetros clásicos establecidos en 1970 por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC): remisión completa (RC), cuando desaparecía totalmente la enfermedad; respuesta parcial (RP) cuando se producía una disminución del 50% (o mayor) de la lesión tumoral; enfermedad progresiva (EP) cuando se producía un aumento de la masa tumoral, en su diámetro transverso, de más del 50 % y enfermedad estable (EE) cuando no se producía variación respecto al comienzo del tratamiento.

Tipo de Tratamiento tras la QTNA		
	N	%
Cirugía tipo W-M + RT	33	61.1%
RT	20	37.0%
RT + QT	1	0.1%
QT	0	0%

TABLA XXI. Tipo de tratamiento empleado tras la aplicación de QTNA.

Siempre tras la aplicación de la QTNA se reevaluaba a las pacientes para

valorar el tratamiento definitivo a aplicar, que podía ser el quirúrgico seguido o no de radioterapia, el radioterápico sólo o la quimioterapia de inducción. (Tabla **XXI**). La indicación y la aplicación del tratamiento postquimioterapia no se debe demorar más de 3-4 semanas desde la aplicación del último ciclo.

Una vez completados los tratamientos que se indicaron en la valoración inicial, las pacientes son revisadas de forma periódica en las policlínicas de Oncología Ginecológica, cada 6 meses el primer año y cada 12 meses los siguientes.

En cada visita se llevan a cabo:

- exploración general y ginecológica.
- analítica completa de sangre y orina, marcadores tumorales, en especial el SCC y el 15.3.
- citología vaginal, insistiendo en la zona del muñón.
- ecografías abdominal y ginecológica.
- radiografía de tórax.
- Ct o RMN abdómino-pélvico.

La totalidad de los datos clínicos, terapeúticos y de resultados, así como el seguimiento, ha sido recogido de las historias clínicas del archivo de Oncología Ginecológica y del archivo general del Hospital y trasladados al formato de "Recogida de Datos" que se expone a continuación (cuatro páginas siguientes).

PROTOCOLO CARCINOMA DE CERVIX

NOMBRE _____ Nºhª _____ Nº Estudio_____

Año _____ Nº Telf _____

INCLUSION EN EL ESTUDIO A: Metrorragia B: Coitorragia C: Leucorrea
D: Dolor E: Dispareunia F: Citología.
G: Cirugía no relacionada con patología cervical tumoral.
H: Complicaciones. I: Otras.

ANTECEDENTES PERSONALES Y SOCIALES

EDAD ____ GRUPO y Rh _____ NACIONALIDAD _____ RAZA _____

PROMISCUIDAD SEXUAL * A: SÍ EDAD INICIO RELACIONES SEXUALES A<18 AÑOS ____
*(nº parejas/10años) B: NO B> 18

Nº R. SEXUALES MES: _____ TIPO A: Oral B: Anal C: Vaginal D: Buco-anal

TIPO ANTICONCEPCION A: Ninguna
B: Barrera
C: ACO
D: DIU
E: Varios (especificar) _____
F: Otros

NULIGESTA A: Si
B: No G P A C
C: Gestante
D: Puerperio (<6m)

TABACO A: SI INFECCIONES VIRALES PREVIAS A: Sí 1.- VHS 2.- HPV 3.- HIV**
B: No 4.- Otras

** Si VIH + Niveles de CD4+._____

A.FAMILIARES: O Ca de cérvix O Ca de mama O Ca de endometrio O Ca colon
O Ca de vulva O Ca pulmón O Ca intestinal O CA piel

A. PERSONALES: O Cirugía previa O Radioterapia O Traumatismos
O Malformaciones O Tumores

A. LESIONES PREMALIGNAS A: Si Tipo: HPV+ O CIN I O CIN II O CIN III
B No HPV- O CIN I O CIN II O CIN III

SI LESION PREMALIGNA SI: Tiempo_____ Tipo de TTO _____

DIAGNOSTICO

CLINICA A: Sí TIPO A: Metrorragia B: Coitorragia C: Dispareunia D: Dolor
B: No E: Leucorrea F: Complicaciones Tiempo: _____

EXPLORACION A: Normal B: Patológica

CITOLOGIA Nº _____ INFORME (Bethesda 1.988) A: Sin anormalidades
B: Ver descripción
C: Se recomienda repetir

Hormonal
A: Compatible con edad, ciclo embarazo
B: No compatible con edad, ciclo, embarazo
C: No apto para valoración hormonal

Bacteriológico
A: Hongos
B: Virus
D: Bacterias

Orgánico/Morfológico
A: Cls epiteliales anormales
1.- atipias poco significativas
2.- SIL asociada a HPV
3.- SIL de bajo grado
4.- SIL de alto grado
5.- cls escamosas de carcinoma
B: Cls glandulares
1.- Cls endometriales
2.- Cls con atipias poco significativas
3.- cls de adenocarcinoma
C: Neoplasia malignas no epiteliales

COLPOSCOPIA A: Sí B: No N° _____ INFORME (IFCPC 1.991) _____

I Hallazgos colposcópicos normales
A. Epitelio escamoso original
B. Epitelio columnar
C. ZT normal

II H. colposcópicos anormales
A Dentro de ZT
1* Ep blanco (acetob)
a) Plano
b) Micropapilar
2* Punteado
3* Mosaico
4* Leucoplasia
5* Ep. I negativo
6 Vasos atípicos
B. Fuera de la ZT
1., 2., 3., 4., 5., 6.,

III Sospecha de CA
IV Insatisfactorio
A. Unión no visible
B. Inflamación/atrofia
C. Cérvix no visible

V Miscelaneos
A. Sup Pap no
B. Condiloma
C. Inflamación
D. Atrofia
E. Ulcera
F. Otros

* A su vez de alto y bajo grado

BIOPSIA A: Sí B: NO N° _____ (fecha) INFORME _____
TIPO A: Dirigida B: A ciegas C: Conización 1.láser 2. lletz 3. diatermia
A. Endometrial

LEGRADO A: Sí B: No B. Endocervical
A. Positivo B: Negativo C: Insuficiente

INFORME HISTOLOGICO:_____

ECOGRAFIA N°_____ MORFOLOGIA CX: O Regular O Tonel O Masa

EXTENSION A: Sólo cervical B: Uterina C: Vaginal D: Recto/Vejiga E: Riñones F: Ureteres G: Otras

TAMAÑO _____ VOLUMEN TUMORAL _____

DOPPLER A: Sí* B: No N° de vasos _____ * positivo IR:____ _____
Localización A: Intratumorales B: Peritumorales

SEROLOGIA A: Sí B: No CEA _____ Ca 19.9_____ Ca 125 _____ SCC _____ Ca 15.3 _____

ESTADIFICACION

RX tórax A: Si B: No 1.- Normal 2.- Patológica 3.- Otras

RMN N° _____ (fecha) A. Si B: No Informe:_____

CT N° _____ (fecha) A: Si B: No Informe: _____

Masa cervical A: Si B: No

Señal 1.- Normointensa 2.- Intensa 3.- Hiperintensa

Afecta vagina A. Si B. No

Parametrios A: Si B: No

Vejiga/Recto A: Sí B: No

Peritoneo A: Sí B: No

E.B.A A: Si B: No N° _____ (N° Qx y fecha)

Informe G. Ext. _____
Vagina _____
Utero _____
Cuello _____
Parametrios _____

CISTOSCOPIA A: Si B: No O Compresiva O Normal

RECTOSCOPIA A: Si B: No O Compresiva O Normal

UROGRAFIA A: Si B: No O Normal O Patológica O Stop

ESTADIO CLINICO _____

TRATAMIENTO

FECHA INGRESO _____ F Qx: _____ F. ALTA _____ ESTANCIA _____

TIPO DE QX _____

LAVADO PERITONEAL A:Si B: No Informe: _____

LINFADENECTOMIA A: Si B: No O Unilateral O Bilateral

O obturadores O IIEE O IIII O Peri Ao O IICC

ANATOMIA PATOLOGICA DE GANGLIOS _____

ANATOMIA PATOLOGICA PIEZA _____

LIMITES DE RESECCION LIBRES DE TUMOR A: Si B: No

MANGUITO VAGINAL cm _____ A:Si B: No

TAMAÑO DEL TUMOR A:< 4cm B:> 4 cm C: _____cm

MUESTRA PARA RECEPTORES A: Si Tipo: O M. electronica O Estrógenos
B: No

CRECIMIENTO A: Endofítico ("cuello en tonel") B: Exofítico C: Exoendofítico

TIPO HISTOLOGICO A: Ca epidermoide
1.- Ca de cls espinosas-maduro-queratinizante
2.- Ca de cls basales-pequeñas-inmaduro
3.- Ca de cls de transición-grandes-semimaduro-no queratinizante
B: Adenocarcinoma
1.- ADC in situ
2.- ADC invasor
a) adeniforme b) papilar c) mucinoso d) mesonéfrico
C: Otros

GRADO DE DIFERENCIACION (Broders) A: I (alta) B: (media)
C: III (media) D: IV (nula)

COMPLICACIONES INTRACIRUGIA O hemorragia O lesión uréter O lesión vejiga
O lesión recto O lesión intestino

COMPLICACIONES POSTCIRUGIA O infección O hemorragia O ileo
O hidronefrosis

RADIOTERAPIA A:Sí TIPO A: precirugía LUGAR:_____
B: postcirugía
1) braquiterapia 2) RT externa

Dosis_____ Coplicaciones _____

QUIMIOTERAPIA A: Sí TIPO A: neoadyuvante D: sensibilizante a la RT
B: coadyuvante E: curativa o paliativa
C: de inducción

Tiempo desde el dgtco y tto con QT a QX definitiva_____ Fármacos_____

Evaluación respuesta:(UICC) A: remisión completa (RC) B: remisión parcial (RP)
C: enfermedad estable (EE) D: enf. progresiva (EP)

Estadio preQT_____ Estadio postQT_____ Estadio PostQX _____

PRONOSTICO

CURACION A: Sí (clínica N, citología N, colposcopia N) B: No

SUPERVIVENCIA A: Sí Meses_____
B: No
Causa de la muerte: O infección O hemorragia
O metástasis O otras

RECIDIVA A: Sí LUGAR O pared pélvica O vagina O recto
O vejiga O a distancia

Tratamiento A: paliativo B: curativo
Tipo de tto O RT O QT O QX O RT y QX O otros

El procesado de los datos y el estudio estadístico se ha llevado a cabo empleando un ordenador personal, la base de datos utilizada ha sido la del programa DBASE IV y los programas estadísticos: el SPSS para Windows (Statistical Package for Social Sciences) y el Epi Info para MS-DOS. Los test que se han empleado han sido:

1.- Test de MANTEL-COX para el análisis multivariante.

2.- Curvas de supervivencia actuarial de KAPLAN-MEIER.

3.- Test de ANOVA para la comparación de variables cuantitativas.

4.- Test de la "CHI^2" para la comparación de variables cualitativas y tiempos de supervivencia.

5.- Test de MANH-WHITNEY para las variables cualitativas que no se ajustan a una distribución normal.

Se consideró un resultado con significación estadística cuando el valor de P era menor de 0.05.

Para estudiar la utilidad de la QTNA respecto de otros tratamientos se hicieron dos grupos de estudio, uno de ellos formado por las 54 pacientes que, previamente a cualquier tratamiento, recibieron quimioterapia neoadyuvante, y otro formado por 178 pacientes en el que se incluyeron un grupo homogéneo equilibrado similar al primero, obtenido del grupo total de 321 pacientes que no recibió el tratamiento neoadyuvante quimioterápico (QTNA), y tras eliminar todos aquellos casos en los que la falta de datos y la dificultad de seguimiento impedían llevar a cabo el estudio de forma adecuada.

En la Tabla **XXII** se exponen las características de las pacientes sometidas

a QTNA y las de aquellas que no. Mediante la aplicación de los test de la "Chi^{2}" y el de Wilcoxon se comprobó como las diferencias entre ambos grupos de pacientes no eran significativas (valores a pie de tabla).

Características	QTNA (N=54)	No QTNA (N=178)
Edad (años)		
Media	57	59 a
Rango	33-78	29-69
Estadio FIGO		
IB	16	53
IIA	1	4
IIB	15	50
IIIA	4	13
IIIB	18	58 b
Tipo celular		
Carcinoma escamoso	45 (83.3%)	150 (84.26%) c
Cls espinosas queratinizante	8	27
Cls grandes no queratinizante	23	77
Cls pequeñas	14	46
Adenocarcinoma	9 (16.66%)	28 (15.73%)
Tamaño tumoral		
< 3cm	10 (18.51%)	34 (19.10%) d
3-4cm	12 (22.22%)	36 (20.22%)
4-5cm	19 (35.18%)	56 (31.46%)
>5cm	13 (24.81%)	52 (29.21%)

a (P=0.48) b(P=0.53) c(P=0.79) d(P=0.83)

TABLA XXII. Características de ambos grupos de estudio.

RESULTADOS.

EPIDEMIOLOGIA

· **Incidencia**

La distribución de los casos por año es como a continuación sigue, la media es de 23 casos por año (Tabla **XXIII**).

	N	%
1.982-1.987	129	34.40
1.988-1.992	119	31.73
1.993-1.997	127	33.64
Total	**375**	

TABLA XXIII. Distribución de los casos de carcinoma cervical por año.

En la tabla **XXIV** se muestran también los casos de carcinoma de ovario, endometrio y vulva tratados en nuestro Centro en el mismo periodo de tiempo; se observa como el cáncer de ovario y el de endometrio han superado ampliamente al de cérvix, sobre todo es muy marcada la clara progresión del cáncer endometrial.

Se puede observar como, en el cáncer cervical, se mantiene la media en cada grupo de años, aunque en los últimos la tendencia es a la baja; se ha de tener en cuenta la calidad de Centro "colector" que este Servicio tiene respecto a pequeños hospitales comarcales y regionales.

· **Edad**

La distribución por edades aparece reflejada en la tabla **XVI**, se puede

observar como un 26.7% de pacientes tienen más de 65 años (se encuentran en edad geriátrica).

	1.976-1.981		1.982-1.987		1.988-1.992		1.993-1.997		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
OVARIO	72	27.9	78	32.5	140	30.8	202	35.9	492	30.6
CERVIX	72	27.9	129	52.8	119	26.18	127	22.5	447	27.8
ENDOM.	65	25.2	85	35.4	131	28.8	186	33.0	467	29.0
VULVA	17	6.5	10	4.1	36	7.92	35	6.2	98	6.1
VAGINA	1	0.35	2	0.8	6	1.3	3	0.5	12	90.7
TROMPA	2	0.7	1	0.4	5	1.1	4	0.7	12	0.7
SARCOM.	29	11.2	14	5.8	24	5.28	11	1.9	78	4.8

TABLA XXIV. Estadística de los cánceres del HUSC de Madrid entre 1.976-97.

Existe un 8% de pacientes con menos de 35 años al diagnóstico, aunque la mayoría tienen entre 35 y 65 años. Hay una curva bicúspide, con incidencia máxima a dos edades: los 44 y los 55 años.

La edad media del total de las pacientes fue de 54.74, con un rango de 22 a 93 años. La edad de los 54 casos de pacientes que recibieron QTNA no difería de los valores medios para el grupo general (57 años de media), no existiendo diferencias estadísticamente significativas respecto a este parámetro (p=0.68).

· **Paridad**

Se clasificaron las pacientes en cuatro grupos según fueran nuligestas, hubieran tenido hijos, se encontraran gestantes o en etapa puerperal (6 u 8 semanas tras el parto) en el momento del diagnóstico del cáncer. El mayor

número de casos (89.4%) se trataba de mujeres que habían tenido hijos, hubo 3 casos de diagnóstico dentro de la gestación y no hubo pacientes en etapa puerperal.

	N	%
nuligestas	27	7.2
multigestas	337	89.4
gestantes	3	0.8
puérperas	–	–
?	8	2.1

TABLA XXV. Distribución de los casos según la paridad.

Coincidiendo con los datos de otras series no se encontró en la paridad un factor de riesgo a tener en cuenta a la hora de valorar este tipo de patología, hecho que hace unos años sí se intentó demostrar. En la actualidad la paridad como factor de riesgo no tiene importancia.

· **Conducta sexual**

En este aspecto en el material que forma nuestro trabajo se valoraron varios datos que en conjunto definían la "Conducta sexual", éstos eran:

.- promiscuidad sexual, definiendo a la misma como más de 10 parejas sexuales en los últimos 10 años.

.- edad de inicio de las relaciones sexuales (coitarquia), haciendo un grupo por debajo y otro por encima de los 18 años.

.- tipo de relaciones sexuales, con las formas vaginal, oral, anal y buco-anal.

.- número de relaciones sexuales al mes.

Para comparar los datos que se obtuvieron en la población a estudio con los de una población sana, sin carcinoma de cérvix, se analizaron 500 casos de mujeres que acudían a la Consulta de Ginecología a una revisión normal y se cuantificaron los mismos parámetros. Se encontró como en aquellas pacientes en las que existía "promiscuidad sexual" existía un RR de 5.6 de padecer cáncer de cérvix, éste se elevaba a 8.7 si el inico de las relaciones sexuales se había iniciado por debajo de los 18 años de edad. Referente al tipo de relaciones sexuales no se encontraron diferencias de interés entre ambos grupos.

En relación al número de parejas sexuales se cumplía, en las que existía promiscuidad sexual, que el RR de carcinoma de cérvix era mayor a mayor número de compañeros sexuales.

· **Factores genético-hereditarios**

Los hallazgos oncológicos en el historial familiar no han mostrado diferencias con significación estadística, quizás el carcinoma cervical sea de los cánceres ginecológicos, el que menos componente heredo-familiar presenta.

Como ya se ha presentado en la tabla **XVII** se encontraron antecedentes oncológicos ginecológicos, en familiares de primer grado, en 28 casos; no hubo ningún caso de tumor sincrónico, pero sí se dieron 4 casos de cánceres ginecológicos previos a otros niveles (vulva y mama).

· **Factores etiológicos**

.- Tabaco: del total de la serie había 105 pacientes que se definieron como

fumadoras (> 10 cig/día); si se comparaba con el grupo control de 500 pacientes se pudo comprobar como las mujeres que tenían cáncer fumaban más y con más frecuencia (p=0.03), luego el tabaco es un FR del cáncer de cérvix, eliminando otros factores de confusión (nivel socioeconómico, dieta, edad, paridad, etc), es un factor independiente.

.- anticoncepción oral hormonal (AOH), no hemos encontrado en nuestra serie ningún dato con significación estadística referente al tipo de anticoncepción, ni siquiera en los adenocarcinomas de cérvix en relación al consumo prolongado de AOH (p=0.32).

.- infecciones por VPH, cuando se revisaron las historias de las pacientes con cáncer de cuello, o al realizar la anamnesis detallada, en 64 casos se encontró antecedente de infección por VPH; diagnósticada por citología y biopsia, y tratada en la mayoría de las ocasiones con láser de CO_2 o asa diatérmica.

La determinación de ADN del VPH en las muestras biópsicas de carcinomas cervicales fué recogida en un pequeño número de casos por lo que no podemos definir el porcentaje real de tumores de cérvix que presentarían material genético de este virus en sus células.

.- Otras ETS, se han estudiado además de la infección por VPH las originadas por el VHS y por el VIH, sobre todo el primero que es considerado como un importante cofactor en la génesis tumoral cervical.

No hemos hecho distinción entre la infección genital herpética por el VHS tipo I o II; referían antecedente de infección herpética (con diagnóstico citológico

o biópsico) 5 pacientes. Portadoras de VIH encontramos 4 casos. Tanto en uno como en otro el escaso número de pacientes dentro de la muestra de nuestro estudio nos impide obtener unas conclusiones que tengan el adecuado peso estadístico.

DIAGNOSTICO

· **Clínica**

En el momento del diagnóstico del tumor presentaban clínica el 81.86% de las pacientes, la distribución de los síntomas por orden de frecuencia se refleja en la tabla **XXVI**.

Metrorragia	Coitorragia	Leucorrea	Dolor	Otras
242 (64%)	31(8.2%)	10 (2.6%)	9(2.4%)	83(22.8%)

TABLA XXVI. Signos y síntomas en las pacientes con clínica al diagnóstico.

El tiempo medio de la aparición y duración de los síntomas hasta el diagnóstico fué muy variable, desde escasos días hasta de varios meses (el mayor 8 meses con coitorragias, leucorrea y dolor hipogástrico).

La exploración ginecológica resultó patológica en el 74.4% de casos, el 94.2% de éstos presentaba alguna sintomatología. De aquí se deduce que cuando se producen manifestaciones clínicas el grado de extensión o crecimiento tumoral es tal que se puede realizar el diagnóstico, de sospecha al menos, con una simple y detallada exploración *de visu*, seguida de citología, colposcopia y biopsia.

· **Citología-Colposcopia-Biopsia**

No cabe duda que tras la exploración visual del cérvix el elemento diagnóstico fundamental en esta patología es la triple toma cérvico-vaginal, siempre seguida de biopsia confirmativa, guiada o no por colposcopia; la citología se realizó en todas las pacientes, en triple toma según definió Wied.

De la totalidad de las 375 citologías que se llevaron a cabo sólo en 7 casos se produjo un falso negativo para cáncer (1.8%).

No existe ninguna duda que la triple toma cérvico-vaginal es el mejor procedimiento de "cribado poblacional" ("screening") en la patología que nos ocupa, pero no hemos de olvidar que presenta en algunas ocasiones falsos negativos que pueden llevar a un error diagnóstico grave.

· **Pruebas de diagnóstico por la imagen**

Se realizaron en aquellas pacientes en las que el estadio tumoral así lo exigía, pruebas de imagen tales como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), el Scanner (CT), rectocolonoscopia, cistoscopia, urografía intravenosa, ecografía y estudio doppler del tumor. Señalar en este apartado el gran avance que ha supuesto la sustitución del CT por la RMN en estos tumores, ya que la valoración del grado de afectación parametrial, del volumen tumoral y del *status* ganglionar es mucho más acertada con la segunda que con el primero. En dos casos recientemente se ha empleado el PET siendo de gran utilidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de este tumor. La rectocolonoscopia y las pruebas de contraste urológico se realizan solamente cuando existen dudas de

afectación vesicoureteral o rectal. En ningún caso de los estudiados se llevaron a cabo linfangiografías. Como técnicas de imagen aceptadas por la FIGO para la estadificación tumoral tenemos la cistoscopia, la rectoscopia, la placa de tórax, la pielografía intravenosa y el enema opaco.

Comentada al final, no por ésto menos importante, la exploración bajo anestesia (EBA) llevada a cabo al menos por dos Ginecólogos Oncólogos del equipo habitual, experimentados, va a ser definitiva en ocasiones para la correcta estadificación del tumor; si existien discrepancias exploratorias se tomará como estadio válido el de menor grado, evitando así la sobreestadificación y los falsos mejores resultados de supervivencia. En esta serie se llevaron a cabo 82 exploraciones bajo anestesia.

El grado de concordancia del estadio tumoral al diagnóstico con el estadio real tras la cirugía fué globalmente del 80%, siendo para los estadios localmente avanzados del 85.99% y para los demás del 75.80%; las mayores discrepancias se encontraron en los estadios II y III B, sobre todo con la sobreestadificación de estadios IB que a la exploración se catalogaron como IIB.

FACTORES PRONOSTICOS

Análisis univariante

La finalidad del mismo es comprobar qué variables clínicas influyeron en la supervivencia de las pacientes de nuestra serie.

· **Criterios morfométricos: Tamaño/volumen tumoral**

Bien con la medición del tumor una vez obtenida la pieza, antes de su inclusión en formol, o bien con las técnicas de imagen comentadas se persiguió la valoración del tamaño/volumen tumoral para estudiar el mismo como factor pronóstico; en el estudio univariante el tamaño/volumen tumoral se comprobó como modificaba significativamente la supervivencia (p=0.0012). En los tumores mayores de 4 cm el porcentaje de supervivencia a los cinco años fué del 58%, mientras que era del 96% en los menores de 1 cm.

· **<u>Criterios de extensión</u>: afectación parametrial y *status* ganglionar**

La afectación parametrial es uno de los factores pronóstico que más controversias ha causado en un pasado y áun hoy en nuestros días. En las pacientes que existía afectación parametrial la incidencia de metástasis ganglionares era muy alta y por lo tanto la supervivencia a los 5 años se reducía bastante. En nuestra serie, aún sin resultar la invasión parametrial un factor pronóstico con significación estadística (p= 0.86) de las metástasis ganglionares, sí lo fué en el análisis univariante (p= 0.02), de tal forma que la supervivencia a 5 años cuando no existía afectación parametrial fué del 81%, del 59% cuando existía invasión pero sin llegar a pared pelviana y del 23% si se trataba de estadios IIIB, con afectación de pared.

Tras la realización de la histerectomía radical la presencia de metástasis ganglionares es el principal factor pronóstico que va a afectar a la supervivencia. Al realizar el análisis univariante para valorar las variables que podían influir en la aparición de afectación ganglionar por el tumor, se ha encontrado que sólo el tamaño tumoral tenía significación estadística (p= 0.02); mientras que ni el estadio, ni el tipo histológico ni el grado de malignidad celular influían en la

presencia o no de ganglios afectos.

Cuando existían ganglios afectos las recurrencias variaron de tal forma que fueron del 23.3% con un sólo ganglio afecto y del 39.7% si eran más de dos; los porcentajes de supervivencia sin ganglios positivos fueron del 85%, con uno afecto del 78% y del 54% con más de dos. Como se puede observar las diferencias de supervivencia son más marcadas y significativas (p=0.001) entre los grupos de uno y los de más de dos ganglios afectos.

Si estudiamos con más detalle cuál sería el punto de corte ("cut-off") del número de ganglios positivos que influiría con mayor fuerza en la supervivencia mediante curvas ROC, encontramos que es por encima de 3 la afectación ganglionar que empeora más seriamente el pronóstico. De este modo la supervivencia con menos de tres ganglios afectos fue del 76%, mientras que resultó del 43% si había más de tres.

El tipo histológico no resultó con significación estadística (en el análisis univariante) a la hora de valorar la afectación ganglionar; si se comparan los carcinomas escamosos, los adenocarcinomas y los adenoescamosos se comprueba como el porcentaje de ganglios afectos, a idéntico estadio, es algo mayor en los epidermoides y en los adenoescamosos que en los glandulares puros (18.7%, 17.2 y 11.5 respectivamente, p= 0.643).

· **Criterios histopatológicos: Tipo histológico y grado de diferenciación**

Al igual que en otras series ya se ha comentado como la frecuencia con que aparecen metástasis ganglionares es mayor en los escamosos que en los

glandulares, pero sin diferencias con significación estadística; sí existen éstas, aunque con ciertos matices, cuando se estudia la histología tumoral como factor pronóstico de supervivencia y de recidiva.

Cuando estudiamos el tipo histológico como variable independiente pronóstica en la valoración de la supervivencia libre de enfermedad, encontramos que el porcentaje medio a los 5 años para los carcinomas epidermoides fué del 75%, del 68% para los adenoescamosos y del 66% para los glandulares (p=0.867); cuando el tumor tenía ganglios positivos sí se acortaba considerablemente la supervivencia en los glandulares en relación a los epidermoides, 36.8% y 83.8 % a 5 años (p= 0.009).

El grado de diferenciación celular tampoco resultó con significación estadística; hubo 80 casos de grado I, 105 grado II y 158 grado III, con supervivencias medias libres de enfermedad a los 5 años del 78, 72 y 69% (p=0.878).

· **Estadio clínico**

La catalogación de un tumor cervical dentro de uno u otro estadio de la clasificación de la FIGO viene dada por las características morfométricas y de extensión hasta ahora comentadas: grado de invasión parametrial y tamaño tumoral; ambos factores pronósticos lo eran con significación estadística en el análisis univariante p=0.0012 y p=0.02 respectivamente.

Analizando por separado los estadios tumorales I y II (177 y 83), obtuvimos un porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del

81 y del 52% respectivamente (p= 0.0068).

Análisis Multivariante

La realización del análisis multivariante sobre aquellas variables clínicas que tenían significación estadística en la serie estudiada nos va a llevar a la obtención de los factores pronósticos, que lo son, de forma independiente sin depender de otras variables.

En la serie estudiada hubo tres variables clínicas que adquieren el valor de variables independientes: grado de invasión parametrial, tamaño tumoral y presencia de nódulos ganglionares afectos.

Como se ha comentado anteriormente la afectación parametrial en profundidad es, junto con la afectación ganglionar, el factor pronóstico más importante del carcinoma cervical uterino; la supervivencia a 5 años libre de enfermedad, para estadios IB en la serie estudiada alcanzó el 81%, siendo para los de invasión intermedia, estadios IIB, del 59%, reduciéndose drásticamente para los estadios IIIB hasta un 23%. No cabe duda que el tratamiento quirúrgico con la resección amplia de los parametrios (anteriores, laterales y posteriores) y la posterior adyuvancia radioterápica será el tratamiento de elección en los casos en los que se detecte afectación parametrial histológica.

No reconocido por muchos autores, y así se recoge en multitud de publicaciones, el volumen tumoral también resultó como variable pronóstica independiente en la serie presentada. Ha quedado demostrado, y así ha sido comentado con anterioridad, como a mayor tamaño tumoral mayor posibilidad de

afectación parametrial y mayor posibilidad de ganglios tumorales; también se ha comprobado en este estudio como las recaídas tumorales (locales o pélvicas/ a distancia) eran más frecuentes a mayor tamaño tumoral, no llegando al 7% en los tumores menores de 2 cm, y siendo del 30% cuando el tamaño superaba los 4 cm (con ganglios negativos); si existían metástasis ganglionares las cifras ascendían a 28 y 54% respectivamente.

El *status* ganglionar influye claramente en la supervivencia y en la recurrencia de la enfermedad; ya se vió anteriormente como la supervivencia general sin ganglios afectos fué del 85%, mientras que fué del 78% si era uno el afecto y del 54% si eran más de dos. En el apartado anterior ya se ha comentado su influencia en las recurrencias, respecto a éstas decir que serán con más frecuencia pélvicas o a distancia cuando los ganglios sean positivos, mientras que la localización central será más habitual en los casos de ganglios no afectos.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTNA) se evalúo analizando en primer lugar factores clínicos como: edad, estadio clínico, tamaño tumoral y tipo histológico (Tabla **XXVII**).

La extensión tumoral evaluada tras la QTNA se redujo en conjunto en 28 de 54 casos (51.88%). Ni la edad, ni el estadio tumoral, ni el tamaño mostraron diferencias con significación estadística a la hora de analizar la respuesta a la QT ($p=0.215$, $p=0.289$ y $p= 0.125$ respectivamente).

Por el contrario sí se observaron distintas respuesta a la QTNA según se

tratara de CE o ADC y de si eran exo o endofíticos en su crecimiento. De los 45 pacientes con CE, 33 (73.3%) respondieron a la QTNA (remisión completa 1 caso; respuesta parcial 32 pacientes). Sin embargo, los ADC respondieron peor (4 de 9), un 44.4%; no se dió ninguna respuesta completa, y tan sólo en 4 casos ésta fué parcial.

	RC	EP	NR	RP	EE	Total	P
Nº casos(%)	1(1.9%)	4(7.4%)	1(1.9%)	36(66.7%)	12(22.2%)	54	
Edad (años)							
30-39	0	0	0	3	1	4	
40-49	0	1	0	6	3	10	
50-59	1	0	1	6	5	13	
>59	0	3	0	21	3	27	0.215 a
Estadio							
IB	0	1	0	13	4	18	
IIA	0	0	0	1	0	1	
IIB	1	1	1	8	2	13	
IIIA	0	1	0	2	1	4	
IIIB	0	1	0	12	5	18	0.189 b
Tamaño							
<2 cm	0	0	0	6	2	8	
2-4 cm	0	2	0	15	1	18	
>4 cm	1	3	4	14	6	28	0.125 c
Tipo histológico							
CE	1	2	1	32	9	45	
ADC	0	2	0	4	3	9	0.0013 d
Crecimiento							
Endofítico	0	3	1	6	3	13	
Exofítico	1	1	0	30	9	41	0.012 e

RC respuesta completa, **EP** enfermedad progresiva, **NR** no respuesta , **RP** respuesta parcial , **EE** enfermedad estable. a, b y c diferencias ns; d y e diferencias significativas (test de la X^2). **CE** carcinoma epidermoide, **ADC** adenocarcinoma.

TABLA XXVII. Respuesta al tratamiento con QTNA.

La respuesta tumoral a la QTNA también mostró diferencias significativas entre los tumores de crecimiento exo y endofítico (p=0.012); de los 41 casos con

crecimiento exofítico se produjo respuesta a la QTNA en 31 ocasiones (75.6%), con 30 respuestas parciales y 1 completa. En los de crecimiento endofítico se produjo respuesta positiva en 6 de 13 casos (46.1%).

Si analizamos a continuación las recurrencias tumorales de acuerdo al estadio clínico en las distintas modalidades terapeúticas se obtienen los resultados reflejados en las siguientes tablas. Para la más correcta y sencilla interpretación de los resultados se han realizado dos grupos, el primero con los estadios quirúrgicos (IB, IIA y IIB) y el segundo con el resto (IIIA y IIIB).

En el primer grupo (IB, IIA y IIB) tras la realización de la cirugía radical tipo Wertheim-Meigs, precedida o no de QTNA, se llevaba a cabo el estudio histológico detallado de la pieza y de los ganglios; los resultados del estudio histopatológico y los factores de riesgo clínicos serán los que condicionen la terapia adyuvante a seguir.

			Nº TOTAL DE RECURRENCIAS (%)			
Estadio	**Nº total de pacientes**		**Preop. QTNA**		**Cirugía**	
FIGO	Preop. QTNA	Cirugía	Locales	Distancia	Locales	Distancia
IB	16	53	1(6.2%)	0	10(18.8%) [a]	1(1.8%)
IIA	1	4	0	0	1(25%) [b]	0
IIB	15	50	5(33.3%)	1(6.6%)	25(50%) [c]	5(10%)
Total	32	107	6(18.7%)	1(3.1%)	36(33.6%)	6(5.6%)

c: no existen diferencias con significación estadística (c, p=0.167); b: imposible averiguar la p; a: para el test de la X^2 p= 0.001, luego existe significación estadística.

TABLA XXVIII. Comparación de recurrencias locales y a distancia entre el grupo de la QTNA y el de la cirugía, estadios localmente avanzados.

Como ya se detalló en la Tabla **XXI** tras la aplicación de QTNA hubo 33 casos que se sometieron a cirugía y posterior radioterapia, en 20 se aplicó como

único tratamiento posterior la radioterapia y en 1 caso ésta se continuó de quimioterapia adyuvante.

Las recurrencias aumentan en porcentaje a medida que lo hace el estadio clínico, aunque sólo se encontraron diferencias con significación estadística (p=0.001), entre los distintos tratamientos (QTNA + cirugía *vs* cirugía y QTNA+ Radioterapia *vs* Radioterapia), para el grupo de los estadios IB, con un 6.2% de recurrencias locales en el grupo con QTNA frente al 18.8% en el grupo control.

			Nº TOTAL DE RECURRENCIAS (%)			
Estadio	**Nº total de pacientes**		**Preop. QTNA**		**Radioterapia**	
FIGO	Preop. QTNA	Radioterapia	Locales	Distancia	Locales	Distancia
IIIA	3*	13	0	0	2(15.3%)	[a] 1(7.5%)
IIIB	18	58	7(38.8%)	1(5.5%)	25(43.1%)	[b] 6(10.3%)
Total	21	71	7(33.3%)	1(4.7%)	27(38.0%)	7(9.8%)

*** hubo 1 caso en estadio IIIA que se sometió a cirugía tras la QTNA, se extrajo de la serie.**
a: imposible averiguar la p; b: p=0.25, luego no existe significación estadística.

TABLA XXIX. Comparación de recurrencias locales y a distancia entre el grupo de la QTNA y el de la cirugía, estadios avanzados.

En el grupo de tumores en estadios III A y III B las diferencias en cuanto a las recurrencias entre el grupo de casos y el grupo control no tuvieron significación estadística, debido probablemente el pequeño número de casos a estudio; aún así hubo un 38% de recurencias en el primer grupo frente al 47.8% en el segundo.

Cuando se procedió a la valoración ganglionar en aquellos casos en los que se realizó cirugía reglada con linfadenectomía bilateral se obtuvieron los resultados que se exponen a continuación (Tabla **XXX**).

Tratamiento	TOTAL	Nº G+ (%)	Recurrencias en G+ (%)	Tº medio recurrencia (meses)
Cirugía	107	30(28.3%)	17(56.6%)	21.47±7.4
QTNA	33	5(15.1%) [a]	2(40.0%) [b]	26.25±15.1 [c]

a: para el test de la X^2 se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.002). **b** y **c** no lo fueron (**b** p=0.134; **c** p= 0.428)

TABLA XXX. Comparación de recurrencias y tiempo de las mismas entre el grupo de la QTNA y el de la cirugía, con ganglios positivos.

Se encontró como la afectación ganglionar veía drásticamente disminuída su incidencia cuando se aplicaba QTNA previamente a la cirugía (28.3% *vs* 15.1%), con p<0.005. La frecuencia de las recurrencias era mayor en el grupo de los ganglios positivos, más aún si no había recibido previamente QTNA, aunque no se produjeron diferencias con significación estadística. Lo mismo ocurrió con el tiempo medio hasta la recurrencia, siendo claramente mayor en el grupo de la QTNA que en el control, aunque con valores para la p> de 0.005.

A continuación, y por último, se analizarán los tiempos de supervivencia libre de enfermedad; en el grupo de los tumores cervicales localmente avanzados (estadios IB, IIA y IIB) tratados sólo con cirugía o con QTNA previa y el de estadios superiores (IIIA y IIIB) sometidos a radioterapia como tratamiento definitivo, precedido o no de QTNA.

Sin separar por estadios, la supervivencia entre los dos grupos del estudio no mostraron diferencias estadisticamente significativas (p= 0.02), así la supervivencia, pasados 5 años, en el grupo de la QTNA llegaba al 72.9% siendo del 61.3% en el grupo control (Tabla **XXXI**).

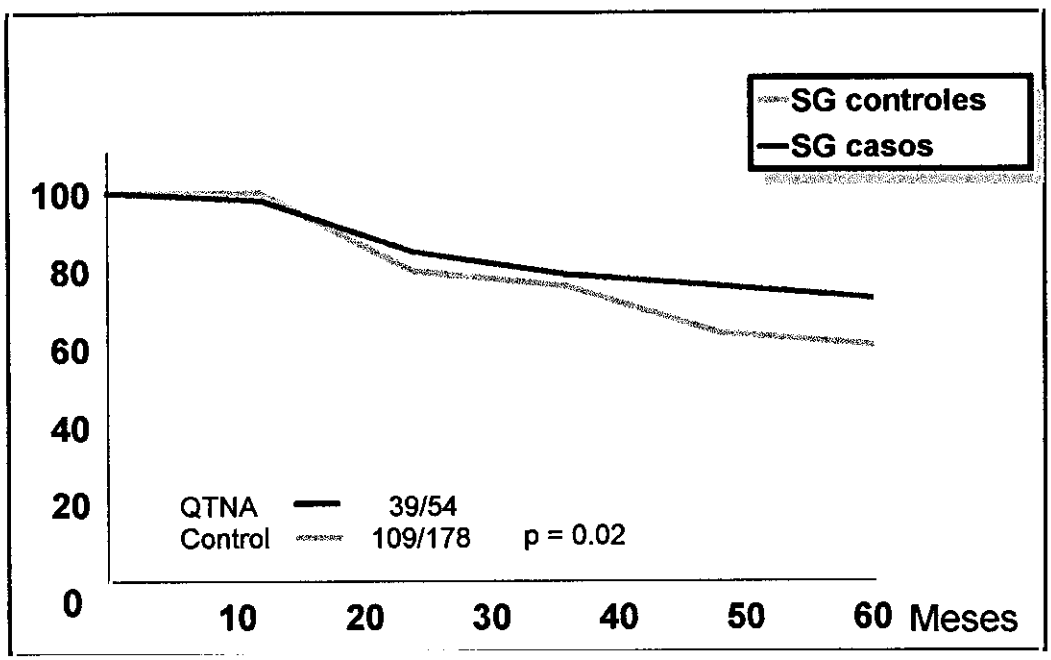


TABLA XXXI. Supervivencia global: comparación entre el grupo de casos (QTNA) y el grupo control, sin diferenciar por estadios.

Haciendo alusión en primer lugar a los tumores localmente avanzados, debido al pequeño número de casos en estadio IIA sólo se presentan las curvas para los otros dos: IB y IIB. A 5 años de seguimiento la supervivencia libre de enfermedad para el estadio IB varió del 91.2%, en el grupo de la QTNA, al 72.4%, p>0.05 (Tabla **XXXII**).

Analizando por separado los tumores que pertenecían al estadio IB, en dos grupos, como lo establece la FIGO desde 1.995, en tumores menores y mayores de 4 cm (IB_1 y IB_2) se obtuvieron datos más llamativos y concluyentes desde el punto de vista estadístico. No existieron practicamente diferencias (p=0.24) entre ambos grupos (94.3% y 90.6%) cuando analizabamos los estadios

IB menores de 4 cm (estadio IB_1); sin embargo al estudiar los tumores mayores de 4 cm (Tabla **XXXIII**), existiendo 28 en el grupo control y 8 en el de la QTNA se observó como la supervivencia a 5 años presentaba diferencias significativas (p=0.003) con valores del 62.4% para los primeros y del 82.7% para los segundos.

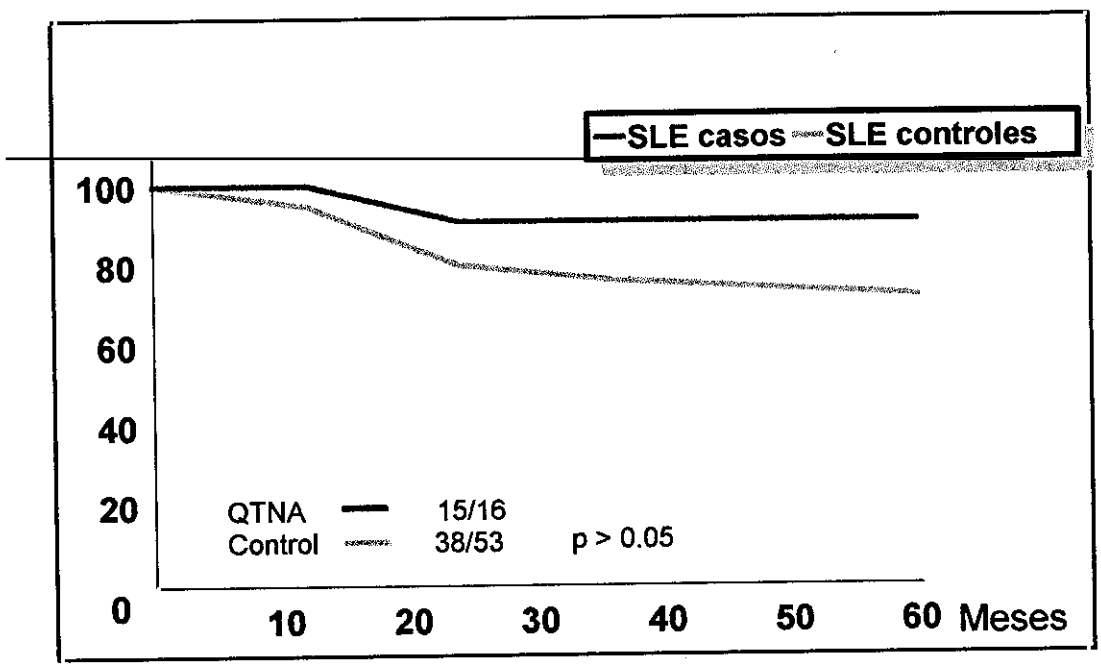


TABLA XXXII. Supervivencia libre de enfermedad en estadios IB 1-2.

Como ocurría con el estadio tumoral a la hora de catalogarlo como factor pronóstico, vemos que el tamaño tumoral para cánceres en un mismo estadio (IB) es de gran importancia, hasta el punto de que responden de forma distinta a los tratamientos habituales y en concreto en este caso a la QTNA.

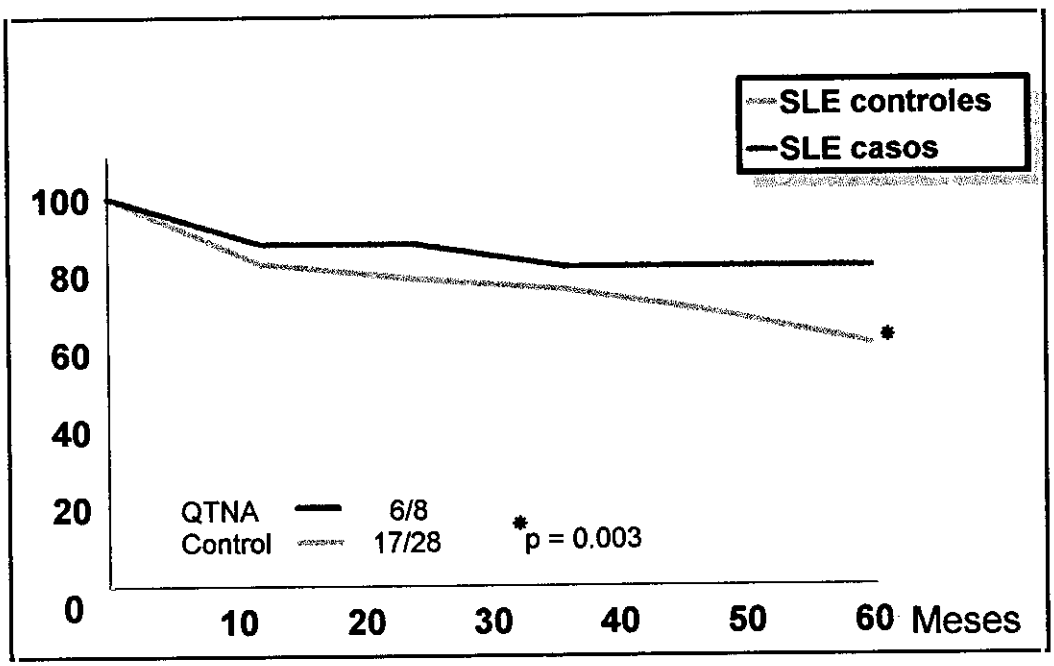


TABLA XXXIII. Supervivencia libre de enfermedad de los tumores pertenecientes al estadio IB_1, existen diferencias significativas entre el grupo casos (QTNA) y el grupo control ($p=0.003$).

En los estadios IIB la utilidad de la QTNA también quedó demostrada al observar como la supervivencia a 5 años libre de enfermedad en el grupo control fué del 60.3%, elevándose hasta el 69.7% en el grupo de la QTNA (Tabla **XXXIV**); sin embargo no era este grupo de tumores el que más se beneficiaba de los efectos positivos de la QTNA, no se obtuvieron valores significativos ($p>0.05$).

Podemos, con los datos hasta ahora obtenidos, y como veremos más adelante en las conclusiones, decir que en este estudio el grupo de tumores que más se benefició del tratamiento neoadyuvante quimioterápico fué el perteneciente al grupo del estadio tumoral IB_2.

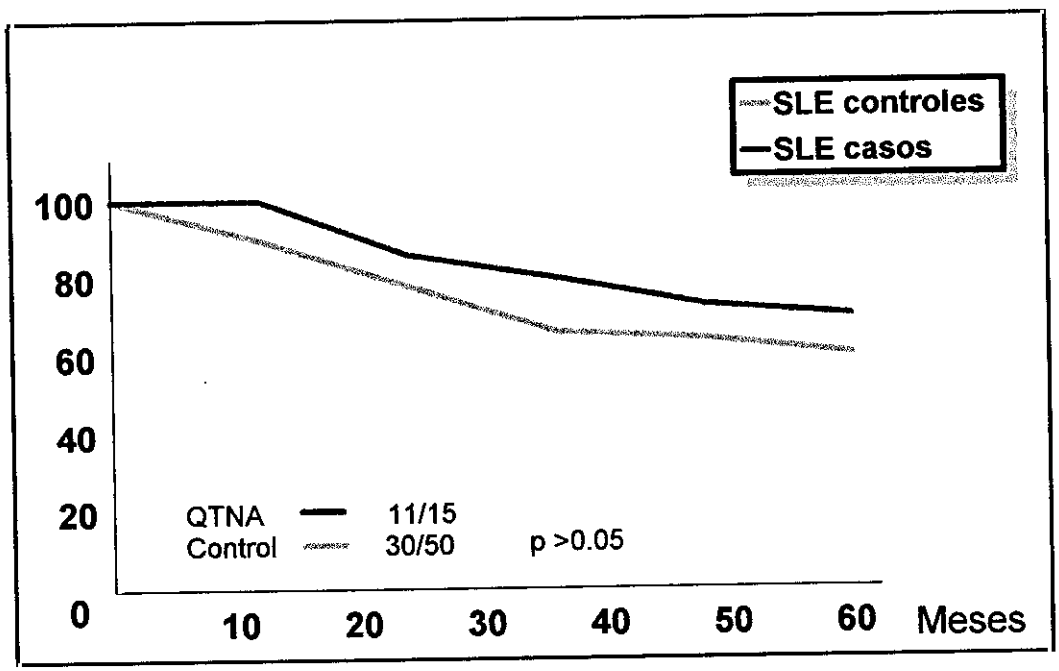


TABLA XXXIV. Grupo de tumores en estadio IIB.

Al igual que ocurría con los IIA el escaso número de pacientes en estadio IIIA llevó a analizar los pertenecientes a este estadio en conjunto (IIIA y IIIB) para que los resultados fueran concluyentes y válidos (Tabla **XXXV**), se obtuvo así que sobrevivían libres de enfermedad el 54% del grupo control y el 64% del grupo de QTNA.

Ni en el grupo de tumores en estadio IIB ni en el IIIA-B las diferencias tuvieron significación estadística, aunque existía tendencia porcentual.

Para tumores en estadios II y III, a pesar de producirse un descenso de estadio con la QTNA y tener menor número de recurrencias locales y a distancia, no se aprecian mejoras significativas en la supervivencia cuando se comparan

con los tratamientos habituales (radioterapia).

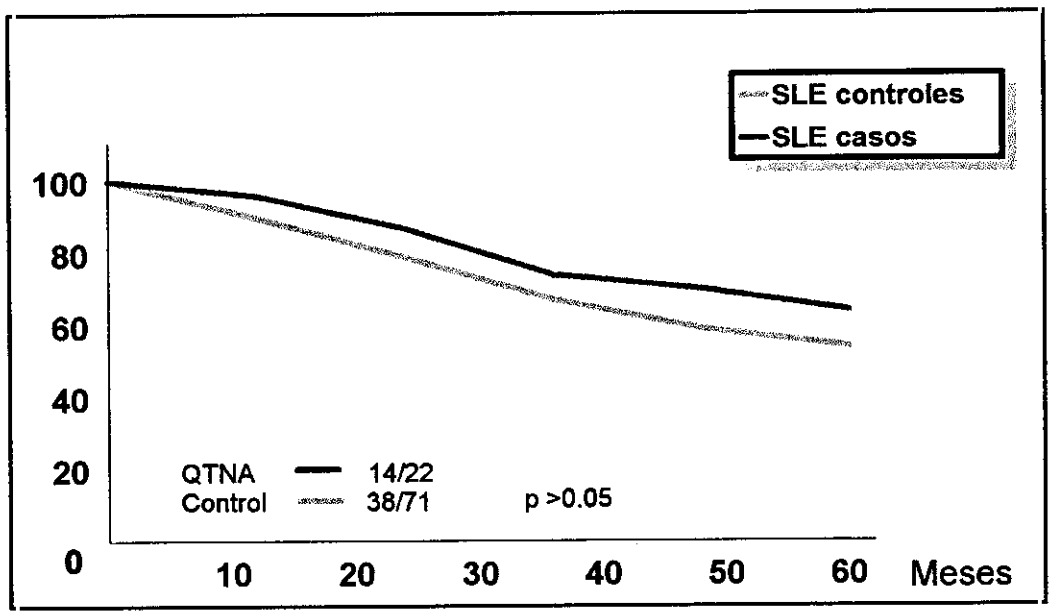


TABLA XXXV. Resultados de supervivencia para los tumores en estadio III.

Si analizamos en conjunto el grupo de tumores localmente avanzados, sometidos a cirugía y con ganglios afectos, y comparamos las supervivencias globales, haciendo dos grupos en función de si recibieron o no QTNA, se obtienen datos bastante interesantes que a continuación se pasan a exponer.

Dentro del grupo control hubo 30 casos (N=107) con ganglios positivos por 5 (N=33) en el grupo de la QTNA; como ya se comentó anteriormente, ni en el número de recurrencias, ni en el tiempo medio hasta que se producían éstas, se produjeron diferencias significativas entre unos y otros.

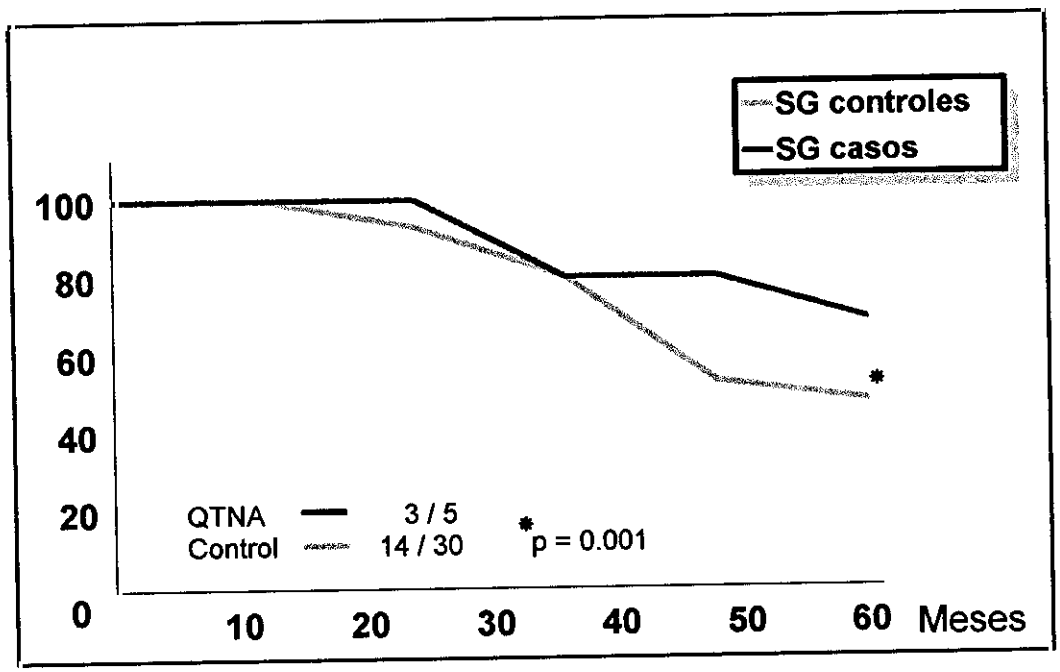


TABLA XXXVI. SG en los tumores con ganglios afectos sometidos a QTNA *vs* no QTNA previa a la cirugía y a la radioterapia posterior.

La supervivencia global fué para el primer grupo del 47.8% y del 68.9% para el segundo (p=0.001), sí se obtuvieron en este caso diferencias con significación estadística (Tabla **XXXVI**). Las diferencias reales y con significación comienzan a observarse en la gráfica a partir del tercer año, hasta entonces la supervivencia en uno y otro grupo es similar. Se hace máxima en el cuarto año tras la cirugía (48 meses), para luego ser curvas de recorrido más o menos paralelo aunque con diferencias claras a favor del grupo sometido a tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.

El hecho comprobado y ratificado por diversos autores de que más de 2/3 de las muertes por este tumor, en los 5 años siguientes al diagnóstico y tratamiento, se producen en pacientes en las que la enfermedad era inicialmente de extensión locoregional y por ello potencialmente curables, lleva a concluir que en ciertos tipos de tumores el tratamiento estándar clásico es insuficiente.

A pesar del avance de las estrategias terapeúticas empleadas en el carcinoma de cérvix, en los últimos 50 años la supervivencia no ha mejorado demasiado. Hecho aún más evidente en los tumores localmente avanzados y con tamaño superior a 4 cm, en éstos el gran volumen y la frecuente afectación parametrial hacen imposible la resección quirúrgica; si el tratamiento elegido es el radioterápico existirán gran número de células en estado de hipoxia lo que conlleva a una disminución de la radiosensibilidad de las mismas; será entonces en estos casos en los que la quimioterapia neoadyuvante juegue un papel importante como arma terapeútica en el carcinoma cervical.

El descenso de estadio ("down-staging") que logra la QTNA en algunos tumores, posibilita, y a veces facilita, la realización del tratamiento quirúrgico, tratamiento por excelencia del carcinoma cervical en estadios precoces; pero además su uso se acompaña de la disminución de algunos factores de riesgo, o mejor induce a la desaparición de factores pronóstico negativos como son los anatomopatológicos y los morfométricos.

De igual forma su uso va a resultar eficaz cuando existan, o se sospeche la existencia, de ganglios linfáticos afectos. Vemos de nuevo en este momento como tamaño tumoral y *status* ganglionar son dos factores pronóstico de gran importancia; si la QTNA es capaz de modificar estos factores pronóstico se ha de

incluir en los protocolos terapeúticos de este tumor.

Por una parte es capaz de disminuir el tamaño tumoral en una fase inicial del tratamiento, y de otro lado el efecto citoreductor, teóricamente, podría ejercer un control en la extensión tumoral a distancia, es decir en el control de las micrometástasis, tema éste último muy controvertido y aceptado por pocos autores.

El aumento de supervivencia logrado con la aplicación de la QTNA se consigue fundamentalmente gracias al descenso de estadio y al aumento del grado de operabilidad, cabe destacar que en tumores en estadio IB2 del grupo de QTNA la operabilidad con márgenes libres fué del 100 frente al 89% en el grupo control; siendo la participación de ambos (estadio tumoral y grado de operabilidad) similar a la hora de mejorar supervivencias.

En la serie que se presenta en este trabajo, y coincidiendo con resultados de otros autores, existe una clara disminución (p 0.001) de las recurrencias pélvicas cuando se usa la QTNA en estadios IB; no ocurre así para las recurrencias a distancia, dato también acorde con la literatura.

Citar dos aspectos que inducen a cierta controversia entre los partidarios y detractores de la QTNA:

1.- siempre la aplicación de la QTNA debe seguirse de tratamiento quirúrgico y/o radioterápico, aún cuando se produzca una remisión completa histológica tras la aplicación de los ciclos de quimioterapia. En este punto los radioterapeútas físicos manifiestan que la eficacia de la radioterapia se va a ver mermada si es precedida del uso de QTNA; el motivo sería la posible "selección",

con los agentes quimioterápicos, de clonas celulares que se harían radioresistentes.

2.- la toxicidad no va a ser importante cuando se emplean los esquemas terapeúticos comentados; en la serie estudiada no se produjo ningún caso que hiciera precisa la suspensión del ciclo, ni siquiera el ingreso de la paciente.

Por último comentar aquellos factores que limitan el uso de la QTNA, existen limitaciones relativas y absolutas; dentro de las relativas se encuentran el tamaño tumoral, para tamaños tumorales por debajo de 4 cm la QTNA no aumenta la supervivencia, tambiém cuando el tumor excede de 9-10 cm se obtienen pobres respuestas al tratamiento neoadyuvante quimioterápico. La existencia de hidronefrosis, más si lleva asociada la afectación bilateral del parametrio hasta pared, también contraindica la QTNA.

El bajo número de casos aparecidos en las series publicadas haría necesaria la realización de un gran estudio multicéntrico para obtener datos concluyentes y así instaurar protocolos terapeúticos comunes en el manejo del cáncer cervical, en los que la QTNA entraría a formar parte con un papel relevante.

De forma general el protocolo terapeútico propuesto por estadios sería el que a continuación se expone:

· Estadio IA

Consideramos como opciones terapeúticas con resultados equivalentes a las siguientes:

a) Histerectomía total, que puede realizarse por vía abdominal o vaginal,

cuando el grado de invasión del estroma cervical por el tumor es menor de 3mm, información obtenida de la biopsia (conización), con claros márgenes libres, y no existe afectación del espacio linfovascular (CLS). La extirpación de los ovarios dependerá de la edad de la paciente. No es precisa la linfadenectomía pélvica.

b) Conización, cuando la profundidad de invasión es menor de 3 mm y los márgenes están libres de lesión; se realiza si existen deseos genésicos por parte de la paciente.

c) Histerectomía radical abdominal con linfadenectomía si la invasión del estroma cervical se encuentra entre 3 y 5 mm, o los márgenes de la conización están afectos por el tumor. Es suficiente con el tipo II de histerectomía radical de Piver (extirpación de los parametrios laterales y anterior, así como los uterosacros, sólo en la mitad de su espesor total). Se puede llevar a cabo la cirugía vía vaginal asociando la linfadenectomía vía laparoscópica.

d) Radioterapia intracavitaria sólo, si el grado de invasión del estroma cervical es menor de 3mm y no existen afectación del CLS; las dosis variarían de 10.000 a 12.500 cGy. Tratamiento sólo reservado para pacientes no candidatas a cirugía.

· Estadio IB

La RT y la cirugía obtienen resultados similares, se empleará una u otra según las características de la paciente y la experiencia del Centro con uno u otro tratamiento.

a) Histerectomía radical abdominal (clase III de Piver, con parametrios y uterosacros extirpados hasta pared) y linfadenectomía bilateral, seguida o no de RT según el *status* ganglionar, si existe afectación del CLS o afectación parametrial; de elección en tumores en estadio IB1.

b) Radioterapia externa combinada con braquiterapia, de elección en

tumores en estadio IB2.

c) Radioterapia pélvica preoperatoria seguida de histerectomía radical y linfadenectomía pélvica.

d) Quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía radical reglada y posterior RT pélvica y braquiterapia.

e) Quimioterapia neoadyuvante y a continuación radioterapia pélvica externa y braquiterapia. Para aquellos casos en los que el tamaño tumoral impide la realización del tratamiento quirúrgico.

f) Cirugía radical reglada con RT intraoperatoria en las cadenas ganglionares pélvicas, seguida o no de braquiterapia.

· Estadio IIA

Se podrían emplear cualquiera de los seis tipos distintos de tratamientos descritos para los estadios IB.

· Estadio IIB

Se trata ya de enfermedad regional, no localmente avanzada como los anteriores, la base del tratamiento en estos tumores será la radioterapia.

a) Radioterapia extensa pélvica y braquiterapia.

b) Radioquimioterapia o RT con quimiosensibilización previa usando 5-fluoruracilo, hidroxiurea, mitomicina-C o cisplatino.

c) Quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia pélvica y braquiterapia.

· Estadio III

Los mismos procedimientos que los descritos para los estadios IIB.

· **Estadio IVA**

a) Radioquimioterapia.

b) Radioterapia seguida de quimioterapia adyuvante.

c) QTNA seguida de RT externa y altas dosis de braquiterapia.

· **Estadio IVB**

a) Quimioterapia paliativa monofármaco: cisplatino (25% respuesta), ifosfamida (31%), paclitaxel (17%) o poliquimioterapias.

b) Radioterapia paliativa central o sobre metástasis.

· **Tratamientos en las recaídas**

No existen tratamientos estándar para las recurrencias del cáncer cervical, serán válidos tanto procedimientos quirúrgicos como radio/quimioterápicos. La elección del mismo dependerá de la localización y de la extensión de la lesión, así como del tratamiento empleado primariamente.

a) Poliquimioterapia paliativa.

b) Exenteración pelviana en los casos de recurrencia local central.

c) Radio/quimioterapia en recaídas pélvicas tras cirugía previa.

CONCLUSIONES.

① Entre los factores pronósticos epidemiológicos de mayor importancia tenemos la edad, más del 50% de los casos de nuestra serie aparecían en mujeres mayores de 50 años; de ésto deducimos la necesidad de controles citológicos periódicos exhaustivos en mujeres de esta edad. También hacer énfasis en que es un cáncer de la edad geriátrica, aproximadamente un 25% de los casos aparecían en mujeres por encima de 65 años.

La relación de este tumor con hábitos sexuales promiscuos y con la infección genital por VPH ("el cáncer de cuello puede considerarse como enfermedad de transmisión sexual") hace necesaria la existencia de Unidades de Patología Vulvo-cervical en Hospitales Terciarios para la realización de estudios clínicos completos, la detección del VPH y de sus distintos tipos, así como de tratamientos y seguimientos adecuados. El aumento del número de pacientes con lesiones preneoplásicas en los últimos años, lesiones que pueden evolucionar a cáncer cervical invasor, hace necesaria la promoción de campañas de despistaje cito-colposcópico-biópsico, con la derivación de estas pacientes, en el caso de resultar éste positivo, a Unidades de Patología Vulvo-cervical donde sean sometidas a protocolos diagnósticos y terapeúticos adecuados.

A pesar de hacer una profilaxis adecuada con el seguimiento citológico anual, aproximadamente un 1% de los cánceres de cérvix debutan de forma agresiva y cursan con una rápida evolución.

Se podría concluir diciendo que la profilaxis de este cáncer estaría basada en evitar la promiscuidad sexual, el empleo del preservativo en las relaciones sexuales esporádicas, y en un futuro próximo la utilización de la vacuna como panacéa en la curación de este tumor.

Los dos factores pronóstico más importante en los carcinomas cervicales localmente avanzados se refieren a criterios morfométricos y de extensión tumoral, son el tamaño tumoral y el *status* ganglionar; resultando también con significación estadística, en la serie que se presenta, la afectación parametrial (análisis univariante).

Después de la exposición de los datos anteriores se plantea, lo que para muchos autores supondría una gran ventaja, la inclusión del *status* ganglionar en la estadificación tumoral, dato a tener en cuenta a la hora de valorar y predecir las expectativas de supervivencia libre de enfermedad de los tumores cervicales. El tratamiento postquirúrgico en las pacientes con ganglios afectos debe ser individualizado.

② Se plantea como conclusión de este estudio la gran ayuda que suponen para la estadificación clínica prequirúrgica del carcinoma cervical la RNM y los US transvaginales / transrectales; entre los procedimientos diagnósticos reconocidos por la FIGO para la estadificación de éste tumor ambos aparecen incluídos, por el momento, como "estudios opcionales". Además de su gran ayuda para obtener datos tumorométricos, también aportan información sobre el espesor del estroma cervical libre de tumor, grado de extensión.

③ La cirugía radical en estadios iniciales del carcinoma cervical es la primera estrategia terapeútica, seguida o no de radioterapia según los factores pronósticos histológicos obtenidos a posteriori tras el estudio anatomopatológico de la pieza.

④ En los casos en que se emplea QTNA el tratamiento de elección a

realizar posteriormente a ésta, cuando las posibilidades de usar RT o cirugía son las mismas, es el tratamiento quirúrgico, ya que es el que mejores resultados obtiene según los datos de nuestra serie.

⑤ Se obtienen buenos resultados referidos a supervivencia global y tiempo libre de enfermedad tras el uso de QTNA ($p< 0.05$), sólamente para los tumores en estadio IB, siendo aún mejores los resultados si el tamaño tumoral supera los 4 cm (IB2).

⑥ Coincidiendo con los resultados observados en otras series la utilidad de la QTNA en los adenocarcinomas cervicales es más limitada que para los tumores de origen escamocelular (73.3% *vs* 44.4% respuesta el tratamiento neoadyuvante).

Debemos concluir diciendo que en la práctica clínica encontramos pacientes con tumores en estadios iniciales, localmente avanzados, que se pueden beneficiar de la quimioterapia neoadyuvante, esta afirmación queda adecuadamente contrastada con recientes trabajos aparecidos en la literatura; así la quimioterapia neoadyuvante pasa a tener un lugar importante en el tratamiento de un grupo específico de tumores cervicales, dejando de tener el papel que hasta no hace mucho tiempo se definía como complementario a la cirugía y la radioterapia.

¿Qué características tendría el carcinoma cervical que más se beneficiaría del uso de la QTNA?:

- Tipo histológico epidermoide.
- Estadios IB2,IIA y IIB.
- Tamaño tumoral mayor de 4 cm y menor de 8-9cm.

BIBLIOGRAFÍA

1.- González Merlo J. Cancer del cuello uterino. Folia clínica en Obstetricia y Ginecología 1.988; 7: 5-70.

2.- Stephen C. Rubin, William J. Hoskins. Cervical cancer and preinvasive neoplasia. Lippincott-Raven. Publishers. Philadelphia. New York. 1.996.

3.- Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao Y-T, Ferlay J, Powell J, eds. Cancer Incidencia in Five Continents, vol. VI. 1.992. Lyon, IARC.

4.- Gonzáles DGH, Ketting BW, van Bunningen B, van Dijk JPD. The significance of the parametrium in the operative treatment of cervical cancer, in Burghardt E, Monaghan JM (eds): Clinical Obstetrics And Gynecology. London. 1.989. Bailliere-Tindall.

5.- Boring SL, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics 1.994. CA Cancer J Clin 1.994; 44: 7-26.

6.- González Merlo J. Ginecología. Masson-Salvat Medicina. 6ª Edición. 1.993. Barcelona. España.

7.- Noller K. Incident and demographic trends in cervical neoplasia.Am J Obstet Gynecol 1.996; 175: 1088-1090.

8.- Peters RK, Chao A, Mack TM, Thomas D, Bernstein L, Henderson BE. Increased frequency of adenocarcinoma of the uterine cervix in young women in Los Angeles County. J Natl Cancer Inst 1.986; 76: 423-501.

9.- Harrison: Principios de medicina interna. Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Wilson, Martin, Fauci.Interamericana. McGraw-Hill. 11ª Edición. 1.987. México.

10.- Petterson F (Ed) Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer, Stockholm, 1.991; Vol 20.

11.- American Cancer Society. Cancer facts and fogures. 1.995. Atlanta: The Society.

12.- Meanwell CA. The epidemiology and etiology of cervical cancer. En: Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM, eds. Testbook of gynecologie oncology. Filadelfia, WB Saunders.1.991: 250.

13.- Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, Kosary CL, Harras A, Edwards BK (eds). SEER. Cancer statistics review, 1.973-1.991: Tables and graphs. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute 1.994. NIH publication nº 94-2789.

14.- Gostout B, Podratz K, McGovern R, Persing D. Cervical cancer in older women: A molecular analysis of human papillomavirus types, HLA types, and p53 mutations. Am J Obstet Gynecol 1.998; 179 (1): 56-61.

15.- Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Reproductive factors and risk of invasive and intraepitelial cervical neoplasia. Br J Cancer 1.989; 59: 805-809.

16.- Brinton LA. Epidemiology of cervical cancer-overiew. Iarc Sci Publ 1.992; 119: 3-23.

17.- Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR y col. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. J Natl Cancer Inst 1.987; 79: 23-30.

18.- R. Comino Delgado. Neoplasia Cervical Intraepitelial. Laboratorios Serono SA. 1.996. Madrid. España.

19.- Bosch FX, Muñoz N, de SS y col. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. Int J Cancer 1.992; 52(5): 750-758.

20.- Herrero R, Brinton LA, Reeves WC y col. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population. Cancer 1.990; 65(2): 380-386.

21.- Herrero R, Brinton LA, Hartge P y col. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. Bull Pan Am Health Organ 1.993; 51(3): 301-306.

22.- La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parazzini F. Long-term impact of reproductive factors on cancer risk. Int J Cancer 1.993; 53(2): 215-219.

23.- La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A y col. Sexual factors, venereal diseases, and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. Cancer 1.986; 58(4): 935-941.

24.- Peters RK, Thomas D, Hagan DG, Mack TM, Henderson BE. Risk factors for invasive cervical cancer among Latinas and non-latinas in Los Angeles County. J Natl Cancer Inst 1.986; 77(5): 1063-1077.

25.- Bosch FX. Epidemiology of cervical cancer and HPV infection. Sumary and discussion. En: Muñoz N, Bosch FX, Shati KV, Meheus A , eds. The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. Nueva York, Oxford. 1.992. University Press: 135-145.

26.- Buckley JD, Harris RW, Doll R, Vessey MP, Williams PT. Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. Lancet 1.981; 2(8254): 1010-1015.

27.- Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, De Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC y col. Male sexual behaviour ans human papillomavirus DNA: Key risk factor for cervical cancer in Spain. J Natl Cancer Inst 1.996; 88: 1.060-1.067.

28.- Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM y col . The male factor in the etiology of cervical cancer among sexually monogamous women. Int J Cancer 1.989; 44(2): 199-203.

29.- Black-white differences in cervical cancer mortality-United States, 1.980-1.987. MMWR Morb Mortasl Wkly RE 1.990; 39(15): 245-248.

30.- Qualters JR, Lee NC, Smith RA, Aubert RE. Breast and cervical cancer surveillance, United States, 1.973-1.987. MMWR CDC Surveill Summ 1.992; 41(2): 1-7.

31.- Jones W, Shingleton H, Russell A, Chmiel J, Fremgen A, Clive R, Zuber-

Ocwieja E, Winchester D. Patterns of care for invasive cervical cancer. Results of a National Survey of 1.984 and 1.990. . Cancer Supp 1995; 76 (10).

32.- Harlan LC, Bernstein ABB, Kessler LG. Cervical cancer screening: who is not screenes and why. Am J Public Health 1.991; 81: 885-890.

33.- Calle EE, Flanders WD, Thun MJ, Martin LM. Demographic predictors of mammography and Pap smear screening in US women. Am J Public Health 1.993; 83: 53-60.

34.- Larsen NS. Invasive cervical cancer rising in young white females. J Natl Cancer Inst 1.994; 86: 6-7.

35.- Herrero R, Brinton LA, Hartge P y col. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. Bull Pan Am Health Organ 1.993; 27(1): 15-25.

36.- Van Eenwyk J, Davis FG, Colman N. Folate, vitamin C, and cervical intraepithelial neoplasia. Cancer epidemiolo Biomarkers Prev 1.992; 1(2): 119-124.

37.- Herrero R, Potischman N, Brinton LA y col. A case-control study of nutrients status and invasive cervical cancer. I. Dietary indicators. Am J Epidemiol 1.991; 134(11): 1335-1346.

38.- de Vet H, Knipschild PG, Willebrand D, Schouten HJ, Strurmans F. The effect of beta-carotene on the regression and progression of cervical dysplasia: a clinical experiment. J Clin Epidemiol 1.991; 44(3): 273-283.

39.- Harper JM, Levine AJ, Rosenthal DL y col. Erythrocyte folate levels, oral contraceptive use and abnormal cervical cancer. Cancer Res 1.991; 51(18): 324-330.

40.- Potischman N, Brinton LA, Laiming VA, y col . A case-control study of serum folate levels and invasive cervical cancer. Cancer Res 1.991; 51(18): 4785-4789.

41.- Keloff GJ, Boone CW, Crowell JA, Steele VE, Lubet R, Doody LA. Surrogate endpoint biomarkers for phase II cancer chemoprevention trials. J Cell Biochem

Suppl 1.994; 19: 1-9.

42.- Daly MB. The chemoprevention of cancer: directions for the future. Cancer Epidemiol Biomerkers Prev 1.993; 19: 509-512.

43.- Nawa A, Nishiyama Y, Kobayashi T y col. Association of human leucocyte antigen-B1*03 with cervical cancer in Japanese women aged 35 years and younger. Cancer 1.995; 75(2): 518-521.

44.- Gregoire L, Lawrence WD, Kukuruga D, Eisenbrey AB, Lancaster WD. Association between HLA.DQB1 alleles and risk for cervical cancer in African-American women. Int J Cancer 1.994; 57(4): 504-507.

45.- Northfelt DW. Cervical neoplasia. The AIDS knowledge base: a testbook on HIV disease from the University of California: Cohen PT. 1.994

46.- Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant patients. Analysis of 65 cases. Cancer 1.986; 58: 611.616.

47.- Ripley D, Levenback C, Elfel P, Lewis RM. Adenocarcinoma of the cervix in a renal transplant patient (case report). Gynecol Oncol 1.995; 59: 151-155.

48.- Ruíz-Cabello F, Peña J. Inmunología y cáncer. En: Peña Martínez J. Inmunología Clínica: bases moleculares y celulares. ARÄN Ediciones SA. 1.998. Madrid.España.

49.- Barton SE, Maddox PH, Jenkins D, Edwards R, Cuzick J, Singer A. Effect of cigarette smoking on cervicalepithelial immunity: a mechanism for neoplasic change?. Lancet 1.988; 2: 652.

50.- Hughes RG, Norval M, Howie SE. Expression of mayor histocompatibility the E2 dependent human papillomavirus transcription. Virus Res 1.993; 27: 133. 51.- Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. Cancer 1995; 76: 1888-1901.

52.- Brinton LA, Herrero R, Reeves WC, de BR, Gaitan E, Tenorio F. Risk factors for cervical cancer by hystology(see coments). Gynecol Oncol 1.990; 51(3): 15-25.

53.- Phillips AN, Smith GD. Cigarette smoking as a potential cause of cervical cancer: has confounding been controlled?. Int J Epidemiol 1.994; 23: 42-49.

54.- Rakowicz-Szulcynska EM. McIntosh DG, Perry M, Sith MI. PDGF AA as mediator in nicotine-dependent carcinogenesis. Carcinogenesis 1.996; 17: 1813-1818.

55.- Holly EA, Cress RD, Ahn DK y col. Detection of mutagens in cervical mucus in smokers and nonsmokers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1.993; 2(3): 223-228.

56.- La Vecchia C, Franceschi S, Decarli S. Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. Am J Epidemiol 1.986; 123: 22-29.

57.- Nischan P, Ebeling K, Schindler C. Smoking and invasive cervical cancer risk. Results from a case-control study. Am J Epidemiol 1.987; 128(1): 74-77.

58.-Chavarría F. Alcohol y cáncer. Comunicación presentada en las Jornadas sobre "Alcohol y juventud, estrategias en prevención. Influencia de los medios de comunicación y accidentes de tráfico". Santa Cruz de Tenerife, 1996.

59.- Robledo de Dios T, Gil López E. Alcohol y cáncer. JANO 1998; 54 (1240): 45-47.

60.- Hildesheim A, Brinton LA, Mallin K y col. Barrier and spermicidal contraceptive method and risk of invasive cervical cancer (see coments). Epidemiology 1.990; 1(4): 266-272.

61.- Wied GL, Davis ME, Frank R, Segal PB, Meier P, Rosenthal E. Statistical evaluation of the effect of hormonal contraceptives on the cytologic smear patterns. En: Avances in planned parenthood. Proc Met Am ASS Planned Parenthood Phys. International Congress Series. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation 1.987; 138: 91-98.

62.- Delgado M, Sillero M, Martín JM, Gálvez R. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 1.992; 71: 368-

376.

63.- Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. Obstet Gynecol 1.995; 85: 793-801.

64.- Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d'Ablaing G, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptove use and adenocarcinoma of cervix (see coments). Lancet 1.994; 344(8934): 1390-1394.

65.- Muñoz N, Bosch FX, Shah KV. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. Mutut Resp 1.994; 305(2): 293-301.

66.- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kuman R, Shah KV and IBSCC. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worlwide perspective. J Natl Cancer Inst 1.995; 87: 796-802.

67.- Kjaer SK, Engholm G, Teisen C, y col. Risk factor for cervical human papillomavirus and herpes simplex infections in Greenland and Denmark: a population-based study. Am J Epidemiol 1.990; 131: 669-682.

68.- Halpert R, Fruchter RG, Sedlis A, Butt K, Boyece JG, Sillman FH. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. Obstet Gynecol 1.986; 68: 221.

69.- Campion MJ, McCance DJ, Cuzick J, Singer A. Progrtessive potential of mild cervical atypia: prospective cytological colposcopic, an virological study. Lancet 1.986; 2: 237-240.

70.- Duggan MA, Benoit JL. McGregor SE, Nation JG, Inoue M, Stuart GC. The human papillomavirus statur of 114 endocervical adenocarcinoma cases by dot blot hybridazion. Hum Pathol 1.993; 24: 121-125.

71.- Mitchell H, Drake M, Medley G. Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytological evidence of human papillomavirs infection. Lancet 1.993; 27: 133.

72.- Evans AS, Monoghan JM. Spontaneous resolution of cervical warty dysplasia: The relevance of clinical and nuclear DNA features: A prospective study. Br J Obstet Gynecol 1.985; 92: 165.

73.- Hildesheim A, Mann V, Brinton LA, Szklo M, Reeves WC, Rawls WE. Herpes simplex virus type 2: a possible interastion with human papillomavirus types 16/18 in the development of invasive cervical cancer. Int J Cancer 1.991; 49(3): 335-340.

74.- Di Paolo JA, Woodworth CD, Popescu NC, Koval DL, López JV, Doniger J. HSV-2 induced tumorigenicity in HPV 16 inmortalized human genital keratinocytes. Virology 1.990; 177; 777-779.

75.- Maiman M, Fruchter RG, Clark M y col. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. Obstet Gynecol 1.997; 89: 76-80.

76.- Surgical Gynecologic Oncology. E. Burghardt. Coedit. Webb M.J, Monaghan J.M, Kindermann G.

77.- Singer A, Ho L, Terry G y col. Association of human papillomavirus with cervical cancer and precancer. En Human Papillomaviruses. Ed Adrian Mindel. Editorial Edward Arnol. 1.995; 105-129.

78.- Gross L. Oncogenic viruses. 3rd. edn. 1.983. Pregamon. Oxford.

79.- Moreno LJ, Torrejón R, Fernández Alba JJ. Virus del papiloma humano y neoplasia cervical intraepitelial. En: Infección por papilomavirus en Ginecología. Ed. R. Comino. 1.995.Madrid. 199-209.

80.- Cossart YE, Thompson C, Rose B. Virology. En: Genital Warts. Human papillomavirus infection. Editor Adrian Mindel. 1.995. Londres. 1-34.

81.- Monzó M. Proto-oncogenes, Oncogenes y Genes Supresores. En: Rosell R, Abad A, Monzo M, Molina F. Oncología Médica. Ediciones ERGON, SA. 1.995. Madrid (España).

82.- Botella Llusiá J. Controversias sobre el carcinoma cervical uterino.Acta ginecológica 1.998; 55(4): 103-112.

83.- White E. Guardian of Rb. Nature 1.994; 53: 1102-1109.

84.- Atkin NB, Baker MC. Chromosome 1 in 26 carcinomas of the cervix uteri: structural and numerical changes. Cancer 1.979; 44; 604-13.

85.- Ruiz F, Garrido-Torres F. La inmunología en la infección por HPV. En: Infección por papilomavirus en Ginecología. Editor Comino R. 1.995. Ed. Arke. 91-102.

86.- Ocadiz A, Sauceda R, Cruz M, Graef AM, Gariglio P. High correlation between molecular alterations of the c-myc oncogene and carcinoma of the uterine cervix. Cancer Res 1.987; 47: 4173-4177.

87.- Riou G, Barrois M, Le MG, George M, Le Doussal V, Haie C. C-myc proto-oncogene expression and prognosis in early carcinoma of the uterine cervix. Lancet 1.987; 1: 761-763.

88.- Riou G, Barrois M, Sheng ZM, Duvillard P, Lhomme C. Somatic deletions and mutations of c-Ha-*ras* gene in human cervical cancers. Oncogene 1.988; 3: 329-333.

89.- Kohler M, Janz I, Wintzer HO, Wagner E, Bauknecht T. The expression of EGF receptors, EGF-like factors and c-*myc* in ovarian and cervical carcinomas and their potential clinical significacne. Anticancer Res 1.989; 9: 1537-1548.

90.- Di Luca D, Costa S, Monini P y col. Search fro human papillomavirus, herpes simplex virus and c-*myc* oncogene in human genital tumors. Int J Cancer 1.989; 43: 570-577.

91.- Sagae S, Kudo R, Kuzumaki N y col. Ras oncogene expression and progression in intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. Cancer 1.990; 66: 295-301.

92.- Park T, Fujiwara H, Wright T. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. Cancer Supp 1.995; Nov 10 (76), 1902-1913.

93.- Hale RJ, Buckley CH, Gullick WJ, Fox H, Williams J, Wilcox FL. Prognostic

value of epidermal growt factor receptor expression in cervical carcinoma. J Clin Pathol 1.993; 46: 149-153.

94.- Pfeiffer D, Stellwag B, Pfeiffer A, Borlinghaus P, Meier W, Cheidel P. Clinical implications of the epidermal growth factor receptor in the squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1.989; 33: 146-150.

95.- Hu G, Liu W, Mendelson J, Ellis LM, Radinsky R, Andreeff M, Deisseroth A. Expression of epidermal growth factor receptor and human papillomavirus E6/E7 proteins in cervical carcinoma cells. J Ntl Cancer Ins 1.997; Vol 89, 17 Sep: 1271-1276.

96.- Maruo T, Yamasaki M, Ladines-Llave CA, Mochizuki M. Inmunohistochemical demonstration of elevated expression of epidermal growth factor receptor in the neoplastic changes of cervical squamous epithelium. Cancer 1.992; 69: 1.182-7.

97.- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA y col. Studies of HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1.989; 244: 707-712.

98.- Berchuck A, Kamel A, Whitaker R y col. Overexpression of HER-2/neu in associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. Cancer Res 1.990; 50: 4087-4091

99.- Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Cha SS, Podratz KC. HER-2/neu espression: a major prognostic factor in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1.992; 47: 179-185.

100.- Berchuck A, Rodríguez G, Kamel A, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Bast RC Jr. Expression of epidermal growth factor receptor and HER-2/neu in normal and neoplastic cervix, vulva, and vagina. Obstet Gynecol 1.990; 76: 381-387.

101.- Kihana T, Tsuda H, Teshima S y col. Prognostic significance of the overexpression of c-erbB-2 protein in adenocarcinoma of the uterine cervix. Cancer 1.994; 73: 148-153.

102.- Tervahauta A, Syrjanen S, Yliskoski M, Gold LI, Syrjanen K. Expression of

transforming growth factor-B1 and-B2 in human papillomavirus (HPV)-associated lesions of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1.994; 54: 349-356.

103.- Díaz-Chico BN, Navarro D. Estructura y función de los receptores de hormonas esteroideas. En: Palacios S. Receptores esteroideos y mecanismo de acción hormonal. MIRPAL. 1.996. Madrid (España).

104.- Lotan R, Dawson MI, Zou CC, Jong L, Lotan D, Zou CP. Enhanced efficacy of combinations of retinoic acid and retinoid X receptor-selective retinoids and alpha-interferon in inhibition of cervical carcinoma cell proliferation. Cancer Res 1.995; 55: 232-236.

105.- Hillemans P, Tannous-Khuri L, Koulos JP, Talmage D, Wright TC. Localization of cellular retinoid-binding proteins in human cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. Am J Pathol 1.992; 141: 973-980.

106.- Massod S, Rhatigan R, Wilkinson E, Barwick K, Wilson W. Expresion and prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in adenocarcinoma of the uterine cervix. An inmunocytochemical study. Cancer 1.993; Vol 72(2): 511-518.

107.- Kurman RJ, Soloman DJ. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. Definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. 1.993. New York: SpringerVerlag.

108.- American Cancer Society. Cancer facts and figures. American Cancer Society 1.994; 6.

109.- National Cancer Institute Workshop. The 1.988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. JAMA 1.989; 262: 931-934.

110.- Winkler B, Crum CP, Fujii A, y col. Koilocytic lesions of the cervix. The relationship of mitotic abnormalities to the presence of papillomavirus antigens and nuclear DNA content. Cancer 1.984; 53: 1081-1087.

111.- Gloor E, Hurlimann J. Cervical intraepithelial glandular neoplasia (*in situ*

adenocarcinoma and glandular dysplasia). A correlative study of 23 cases with histologic grading, histochemical analysis of mucins and inmunohistochemical determination of the affinity for four lectins. Cancer 1.986; 58: 1271-1280.

112.- Anderson MC. The role of LLETZ in the management of cervical intraepithelial neoplasia. In Prendiville W (ed) Large loop excision of the transformation zone. A practical guide to LLETZ, pp 71-79. London: Chapman and Hall Medical.

113.- Boon ME, Baak JPA, Kurver PJH, Overdiep SH, Verdonk GW. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix: an underdiagnosed lesion. Cancer 1.981; 48: 768-773.

114.- Young RH, Scully RE. Minimal deviation endometrioid adenocarcinoma of the uterine cervix. A report of five cases of a distinctive neoplasm that may be misinterpreted as benign. Am J Surg Pathol 1.993; 17: 660-665.

115.- Brown LJR, Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion?. J Clin Pathol 1.984; 39: 22-28.

116.- Matsukuma K, Tsukamoto N, Kaku T y col. Early adenocarcinoma of the uterine cervix-its histologic and inmunohistologic study. Gynecol Oncol 1.989; 35: 38-43.

117.- Nogales F. Carcinoma "in situ". Act Ginec 1.953; 5 (4): 425-36.

118.- Nogales F. Profilaxis del cáncer de cuello uterino. Diagnóstico de carcinoma "in situ". Act Med Tenerife 1.957; 1(9): 58-64.

119.- Ricart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. Cancer 1.990; 75: 131-132.

120.- Jaworski RC, Pacey NF, Greenberg ML, Osborn RA. The histologic diagnosis of adenocarcinoma *in situ* and related lesions of the cervix uteri. Adenocarcinoma *in situ*. Cancer 1.988; 61: 1171-1181.

121.- Ostor AG, Pagano R, Davoren RAM, Fortune DW, Chanen W, Rome R.

Adenocarcinoma *in situ* of the cervix. Int J Gynecol Pathol 1.984; 3: 179-190.

122.- Andersen ES, Arffmann E. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: a clinico-pathologic study of 36 cases. Gynecol Oncol 1.989; 35: 1-7.

123.- Teshima S, Shimosato Y, Kishi K, Kasamatsu T, Ohmi K, Uei Y. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. Cancer 1.985; 56: 167-172.

124.- Creasman WT, Fetter BF, Clarke-Pearson DL, Kaufmann L, Parker RT. Management of stage Ia carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1.985; 153: 164.

125.- Burghardt E, Holzer E. Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri. Obstet Gynecol 1.987; 49: 641.

126.- Rollason TP, Cullimore J, Bradgate MG. A suggested columnar cell morphological equivalent of squamous carcinoma *in situ* with early stromal invasion. Int J Gynecol Pathol 1.989; 8: 230-236.

127.- Rodríguez GC, Clarke-Pearson DL, Soper JT, Berchuck A, Synan I, Dodge RK. The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage IB cervical cancer. Obstet Gynecol 1.994; 83: 445-448.

128.- Fuller AF Jr, Elliot N, Kosloff C, Lewis JL Jr. Lymph node metastases from carcinoma of the cervix, stages IB and IIA: implicactions for prognosis and treatment. Gynecol Oncol 1.982; 13: 165-174.

129.- Taguchi H, Daibata M, Kitagawa T y col. Generalized lymph node metastasis of early uterine cancer in an HTLV-1 carrier. Cancer 1.988; 62: 2614-2617.

130.- Fuller AF Jr, Elliot N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Determinants of increased risk of recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1.989; 33: 34-39.

131.- Connor JP, Miller DS, Bauer KD y col. Flow cytometric evaluation of early invasive cervical cancer. Obstet Gynecol 1.993; 81: 367-371.

132.- Nogales F, Botella J. The frequency of invasion of the pelvic lymph nodes in cancer of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 1.965; 93, 91-99.

133.- Matsuyama T, Inoue I, Tsukamoto N y col. Stage IB, IIA, IIB cervix cancer, postsurgical staging and prognosis. Cancer 1.984; 54: 3072-3077.

134.- Inoue T, Okomura M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages Ib, Iia and Iib a study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without postoperative irradiation. Cancer 1.984; 4: 1.714.

135.- Burke TW, Heller PB, Hoskins WJ, Weiser EB, Nash JD, Park RC. Evaluation of the scalene lymph nodes in primary and recurrent cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1.987; 28: 312-317.

136.- Girardi F, Lichtenegger W,Tamussino K Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatent of cervical. Gynecol Oncol 1.989; 34: 206-211.

137.- Chen NJ. Vagina invasion by cervical carcinoma. Acta Med 1.993; 38: 305-313.

138.- Matthews CM, Morris M, Burke TW y col. Pelvic exenteration in the elderly patient. Obstet Gynecol 1.992; 79: 773.

139.- Creasman WT. New gynecologic cancer staging. Gynecologic Oncology 1.995; 58(2): 157-158.

140.- Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, Major F, DiSaia P, Zaino R. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1.989; 35: 314-320.

141.- Nogales F. The frequency of invasion of the lymph nodes in cancer of the uterine cervix. A studuy of the degree of extension in relation to the histological type of tumor. Am J Obstet Gynecol 1.965; 93 (1): 91-4.

142.- Zaino RJ, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, Ganjei P, Frauenhoffer E. Histophatologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1.992; 69: 1750-1758.

143.- Sevin BU, Averette HE. Staging laparotomy and radical hysterectomy for cancer of the cervix. Bailliére´s Clin Obstet Gynaecol 1.988; 2: 761-768.

144.- International Federation of Gynecoclogy and Obstetrics. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. 1.988. Stockholm: Panorama, 20: 40.

145.- Maiman MA, Fruchter RG, DiMaio TM, Boyce JG. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1.988; 72: 399-403.

146.- Simon NL, Gore H, Shingleton HM, Soong SJ, Orr JW, Hatch KD. Study of superficially invasive carcinoma of the cervix.Obstet Gynecol 1.986; 68: 19-24.

147.- Shingleton HM, Orr JW Jr. Cancer of the cervix. 1.995. Philadelphia: Lippincott.

148.- Deppe G, Lubiez St, Galloway BT Jr, Thomas W, Heredia R. Aortic node metastases with negative pelvic nodes in cervical cancer. Cancer 1.984; 53: 173-175.

149.- González-Merlo J. Cáncer de cuello uterino. En: Documentos de Consenso SEGO. Edición Septiembre 1.997. SCHERING ESPAÑA SA.

150.- Moore DH. Anatomy, Natural History, and Patterns of Spread of Invasive Cervical Cancer. En: Rubin SC, Hoskins WJ. Cervical cancer and preinvasive neoplasia. Lippincott-Raven Publishers. 1.996. Philadelphia. New York.

151.- Sutton GP, Bundy BN, Delgado G y col. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Obstet Gynecol 1.992; 166: 50-53.

152.- Brown JV, Fu YS, Berek JS. Ovarian metastases are rare in Stage I adenocarcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1.990; 76: 623-626.

153.- Tabata M, Ichinoe K, Sakuragi N, Shiina Y, Yamaguchi T, Mabuchi Y. Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1.987; 28: 255-261.

154.- Morris PC, Haugen J, Anderson B, Buller R. The significance of peritoneal cytology in stage IB cervical cancer. Obstet Gynecol 1.992; 80: 196-198.

155.- Hacker NF. Clinical and operative staging of cervical cancer. Balliere´s Clin Obstet Gynaecol 1.988; 2(4): 747.

156.- Welander CE, Pierce VK, Nori D y col. Pretreatment laparotomy in carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1.981; 12: 236.

157.- Plentl AA, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia: the morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy. 1.981. Philadelphia: Saunders.

158.- Tellis CJ, Beechler CR. Pulmonary metastasis of carcinoma of the cervix: a retrospective study. Cancer 1.982; 49: 1705-1709.

159.- Poulsen HE, Taylor CW, Sobin LH. Histological typing of female genital tract tumors. Geneva: World Health Organization 1.995; 15: 57-59.

160.- Gª-Santos FJ, Fasero MD, Coronado PJ, Cristobal I, Herraíz MA, Vidart JA, Escudero Fdez M. Adenocarcinoma de cérvix. Biopatología y comportamiento de este tumor. Revisión de una serie de 36 casos. Toko-Gine Pract (En prensa).

161.- Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1.991; 77: 912-917.

162.- Miller BE, Flax SD, Arheart K, Photopulos G.The presentation of adenocaarcinoma of the uterine cervix. Cancer 1.993; 72: 1281-1285.

163.- Nogales F. Classification histogenétique des cancers "solides" du col uterin dans le but dúne thérapeutique plus rationelle. Rev Fran Gynecol Obstet 1.962; 9 (57): 123-135.

164.- Beltrán M, Palomo J, Pérez-Requena J, Beltrán J (**), Lérida L, Romero L,

Ramos C. Adenoma maligno (adenocarcinoma de desviación mínima) de cérvix. Aportación de un caso y revisión de la literatura. Acta ginecológica 1.996; Vol LIII: 162-165.

165.- Fu YS, Ko JH. Histopathology of Preinvasive and Invasive Squamous Neoplasia. En: Rubin SC, Hoskins W. Cervical Cancer and Preinvasive Neoplasia. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 1.996. New York.

166.- Benedet JL, Clement PB. Verrucous carcinoma of the cervix and endometrium. Diag Gynecol Obstet 1.980; 2: 197-203.

167.- Eifel P, Burke T, Morris M, Smith L. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1.995; Vol 59: 38-44.

168.- Choo YC, Naylor B. Coexistent squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1.984; 17: 168-174.

169.- Steeper TA, Wick MR. Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix ("adenoma malignum"). Cancer 1.986; 58: 1131-1138.

170.- Gilks CB, Young RH, Aguirre P, Delellis RA, Scully RE. Adenoma malignum (Minimal deviation adenocarcinoma) of the cervix. A clinicopathological and inmunohistochemical analysis of 26 cases. Am J Surg Path 1.989; 13(9): 717-729.

171.- Young RH, Scully RE. Minimal deviation endometrioid adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological and inmunohistochemical sttudy of two cases. Histopathology 1.992; 20: 351-354.

172.- Clement PB, Young RH, Keh P, Ostor A, Scully RE. Malignant mesonephric neoplasms of the uterine cervix. A report of eight cases, including four with a malignant spindle cell component. Am J Surg Pathol 1.995; 19: 1158-1171.

173.- Talerman A, Alenghat E, Okagaki T. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. APMIS 1.991; 23: 119-125.

174.- Orr JW, Orr JP. Cervical cancer: Staging. En: Rubin SC, Hoskins W. Cervical

Cancer and Preinvasive Neoplasia. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 1.996. New York.

175.- Lovecchio JL, Averette HE, Donato D, Bell J. Five-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1.989; 34: 43-45.

176.- Welander CE, Pierce VK, Nori D y col. Pretreatement laparotomy in carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1.981; 12: 36.

177.- Heaps JM, Berek JS. Surgical staging of cervical cancer. Clin Obstet Gynecol 1.990; 33(4): 852-862.

178.- Broso PR, Buffetti G. George Nicholas Papanicolaou. Min Ginecol 1.993; 45: 511-516.

179.- Fernández-Cid A y López Marín L. Citopatología Ginecológica y Mamaria. 2ª Edición. MASSON-SALVAT Medicina. 1.993. Barcelona (España).

180.- Hartenbach EM, Johnson PR, Twiggs LB. Colposcopy: Anatomic and Histopathologic Basis, Technique, and Interpretation. En: Rubin SC, Hoskins W. Cervical Cancer and Preinvasive Neoplasia. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 1.996. New York.

181.- Stalf A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: report of the nomenclature commitee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 1.991; 77: 313-314.

182.- Paraskevaidis E, Kitchener HC, Miller ID, Mann E, Jandial L, Fisher PM. A population-based study of microinvasive disease of the cervix-acolposcopic and cytologic analysis. Ginecol Oncol 1.992; 45: 9-12.

183.- Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papilomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1.985; 153: 611-618.

184.- Ueki M, Maeda T, Sano T y col. Diagnostic colposcopy in adenocarcinoma

of the uterine cervix. Asia-Oceania J Obstet Gynecol 1.985; 11: 113-120.

185.- Hamou J, Taylor PJ. Hysteroscopy and microcolposhysteroscopy: text and atlas. Norwalk. 1.990. CT: Appleton and Lange.

186.- Nagell JR, Roddick JW, Lowin DM. The staging of cervical cancer: Inevitable discrepancies between clinical staging and pathologic findings. Am J Obstet Gynecol 1.971; 110: 973-978.

187.- Schnall M. Magnetic resonance evaluation of uterine malignancies. Seminairs in Ultrasound, CT, and MRI 1.994; 15: 27-34.

188.- Tepmongkal P, Chotikavanich D, Jarusinchal K. Intravenous pyelographic study in patients with carcinoma of cervix uteri. A study of 1155 cases at Siriraj Hospital. J Med Assoc Thailand 1.981; 64 (12).

189.- Heller PB, Malfetano JH, Bundy BN y col. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis-- A Gynecologic Oncology Group study. Ginecol Oncol 1.990; 38: 425-430.

190.- Bandy LC, Clarke-Pearson DL, Siverman PE y col. Computed tomography in the evaluation extrapelvic lymphadenopathy in carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1.985; 665: 73-76.

191.- Levenback C, Dershaw D, Rubin S. Endoluminal ultrasound staging of cervical cancer. Gynecol Oncol 1.992; 46: 186-190.

192.- Chou CY, Hsu KF, Wang ST, Huang SC, Tzeng CC, Huang KE. Accuracy of three dimensional ultrasonography in volume estimation of cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1.997;66: 89-93.

193.- Mamsen A, Ledertoug S, Horlyck A, Knudsen H, Rasmussen K, Nyland M, Jakobsen A. The posible role of ultrasound in early cervical cancer. Gynecol Oncol 1.995; 56: 187-190.

194.- Fasero M, Bermejo C. García Santos FJ, Martínez-Ten P, Montalvo J, Vidart

J, Escudero M. Ecografía y doppler color transvaginal en el cáncer de cuello uterino. Toko-Gin Pract 1.998; 57 (7): 337-342.

195.- Hsieh CY, Wu CC, Chen TM, Chen CA, Chen CL, Wang JF, Chang CF. Clinical significance of intratumoral blood flow in cervical carcinoma assessed by color doppler ultrasound. Cancer 1.995; 75: 2518-2522.

196.- Moore D, Dotters D, Wesley C, Fowler Jr. Computed tomography: Does it really improve the treatment of cervical carcinoma?. Am J Obstet Gynecol 1.992; 167: 768-771.

197.- Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. Obstet Gynecol 1.995; 86: 43-50.

198.- Kim SH, Choi BI, Han JK, Kim HD, Lee HP, Kang SB, Lee JY, Han MC. Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients. J Comput Assist Tomogr 1.993; 17: 633-640.

199.- Toita T, Nakano M, Higashi M, Sakumoto K, Kanazawa K. Pronostic value of cervical size and pelvic lymph node status assessed by computed tomography for patients with uterine cervical cancer treated by radical radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1.995; 33: 843-849.

200.- Smith RC, Reinhold C, Lange RC y col. Multicoil high resolution fast-spin echo MR imaging of the female pelvis. Radiology 1.992; 184: 671-675.

201.- Hricak H, Hamm B, Semelka RC y col. Carcinoma of the uterus: Use of gadopentate dimeglumine in MR imaging. Radiology 1.991; 181: 95-106.

202.- Smith R, McCarthy S. Magnetic resonance staging of neoplasms of the uterus. Radiol Clin North Am 1.994; 32: 109-131.

203.-Sironi S, Belloni C, Taccgni GI y col. Carcinoma of the cervix: value of MR imaging in detecting parametrial involvement. AJR Am J Roentgenol 1.991; 156: 753-756.

204.- Hricak H, Lacey CG, Sandles LG y col. Invasive cervical carcinoma: Comparison of MR imaging and surgical findings. Radiology 1.988; 166: 623-631.

205.- Kaji Y, Sogimura K, Kitao M, Ishida T. Histopathology of uterine cervical carcinoma: diagnostic comparison of endorectal surface coil and standard body coil MRI. J Comput Assist Tomogr 1.994; 18: 785-792.

206.- Sironi S, Zanello A, Rodighiero MG, Vanzulli A, Taccagni GL, Belloni C, Del Maschio A. Invasive carcinoma of the cervix uteri (Stage IB-IIB). Comparison of CT and MR for the assessment of the parametrium. Radiol Med 1.991; 81: 671-677.

207.- Postema S, Peters LA, Hermans J, Trimbos JB, Pattynama PM. Cervical carcinoma: do fast SE and fat suppression techniques improve Mr tumor staging at 0.5 T ?. J Comput Assist Tomogr 1.996; 20: 807-811.

208.- Hawnaur JM, Johnson RJ, Buckley CH, Tindall V, Isherwood I. Staging, volume estimation and assessment of nodal status in carcinoma of the cervix: comparison of magnetic resonance imaging with surgical findings. Clin Radiol 1.994;49: 443-452.

209.- Hanabayashi T, Imai A, Itoh N, Tamaya T. Enhaced magnetic resonance imaging evaluation for spread of cervical carcinoma. Int J Gynaecol Obstet 1.993; 43: 297-304.

210.- Ho CM, Chien TY, Jeng CM, Tsang YM, Shih BY, Chang SC. Staging of cervical cancer: comparison between magnetic resonance imaging, computed tomography and pelvic examination under anesthesia. J Formos Med Assoc 1.992; 91: 982-990.

211.- Henriksen O. MR spectroscopy in clinical research. Acta Radiologica 1.994; 35: 96-111.

212.- Gwyther SJ. Modern techniques in radiological imaging related to oncology. Ann Oncol 1.994; 5: 3-7.

213.- Kaplan O, Kushnir T, Askenazy N, Knubovets T, Navon G. Role of nuclear

magnetic resonance spectroscopy (MRS) in cancer diagnosis and treatment: ^{31}P, ^{23}Na, and ^{1}H MRS studies of three models of pancreatic cancer. Cancer Research 1.997; 57: 1452-1459.

214.- Tozer GM, Griffith JR. The contribution made by cell death and oxigenation to ^{3}1PMRS observations of tumour energy metabolism. NMR Biomed 1.992; 5: 279.

215.- Presant CA, Wolf W, Albright MJ y col. Human tumor fluorouracil trapping. Clinical correlations of in vivo ^{19}F nuclear magnetic resonance spectroscopy pharmacokinetics. J Clin Oncol 1.990;8: 1868.

216.- Negendank WG, Brown TR, Evelhoch JL y col. Proceedings of national cancer institute workshop: MR spectroscopy and tumour cell biology. Radiology 1.993; 185: 493-507.

217.- Wilson CBJH. PET scanning in oncology. Eur J Cancer 1.992; 28: 508-510.

218.- Gwyther SJ. Modern techniques in radiological imaging related to oncology. Ann Oncol 1.994; 5: 3-7.

219.- Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabelled glucose analogue 2-[F-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology 1.991; 179: 765-770.

220.- Powell MC, Perkins AC, Pimm MV y al. Diagnostic imaging of gynecologic tumors with monoclonal antibody 791T/36. Am J Obstet Gynecol 1.987; 137: 28-34.

221.- Schatten C, Pateisky N, Angelberger P, Epenetos AA. Lymphoscintigraphy with ^{123}I-labelled epidermal growth factor in cervical cancer . Eur J Nucl Med 1.991; 18: 534.

222.- Hernández E, Lavine M, Dunton CJ, y col. Poor prognosis associates with thrombocytosis in patients with cervical cancer. Cancer 1.992; 69: 2975-2977.

223.- Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, Nagaya L, Torigoe T. Tumour antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. Cancer 1.984; 54:1.544-1.546.

224.- Senekjian EK Young JM, Weisser PA, Spencer CE, Magic SE, Herbst AL. An evaluation of squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical squamous cell carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1.987; 157: 433-439.

225.- Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi G y col. Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neoadyuvant chemotherapy response in cervical cancer. J Clin Oncol 1.994; 12: 2309-2316.

226.- Scambia G, Benedetti Panici P, Foti e, Ferrandina L, Marciano M, Mancuso S. Multiple tomuor marker assays in advanced cervical cancer: relationship to chemotherapy response and clinical outcome. Eur J Cancer 1.996; 32: 259-263.

227.- Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi G y col. The value of squamous cell carcinoma antigen in patients with locally advanced cervical cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. An J Obstet Gynecol 1.991; 164: 631-636.

228.- Avall-Lundquist AH, Sjovall K, Nilsson Br, Eneroth PHE. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. Eur J Cancer 1.992; 10: 1695-1702.

229.- Fuller AF, Molpus KL. Prognostic factors in early invasive cervical carcinoma. In: Rubin SC, Hoskins WJ. Cervical cancer and preinvasive neoplasia. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 1.996. New York.

230.- Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH. Manual for staging of cancer. Philadelphia. 1.988. J.B. Lippincott.

231.- Nogales F, Ruíz de la Prada R, Jiménez Tebar V. Pronóstico del cáncer cervical. Act Ginecol 1.962; 3(13): 175-180.

232.- Sevin BU, Nadji M, La,pe B, Lu Y, Hilsenbeck S, Koechli OR, Averette HE. Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy. Cancer Supp 1.995; 76: 1978-1986.

233.- Averette HE, Nguyen HN, Donato D, Penalver MA, Sevin BUY, Estape R y col. Radical hysterectomy for early invasive cervical cancer: a 25-year prospective

experience with the Miami technique. Cancer 1.993; 71: 1422-1437.

234.- Smiley LM, Burke TW, Silva EG, Morris M, Gerhenson DM, Wharton JT. Prognostic factors in stage IB squamous cervical cancer patients with low risk for recurrence. Obstet Gynecol 1.991; 77: 271-275.

235.- Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa MS. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. Cancer 1.992; 69: 181-186.

236.-Monk BJ, Cha DS, Walker JL, Burger RA, Ramsinghani NS, Manett A y col. Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in treatment of stage IB and IIA cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1.994; 54: 4-9.

237.- Covens A, Kirby J, Shaw P, Chapman W, Franseen E. Prognostic factors for pelvic lymph node metastases and/or recurrence in early-stage adenocarcinoma of the cervix. Abstracts presented at the twenty-ninth Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. 1.998.

238.- Burghardt E, Girardi F, Lahousen M y col. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix (International Federation og Gynecology and Obstetrics Stage IA). Cancer 1.991; 67: 1037-1045.

239.- Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DM y col. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1.992; 45: 307-312.

240.- Sevin BU, Nadji M, Averette HE y col. Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer 1.992; 70: 2121-2128.

241.- Moreno Elola-Olaso A, Sánchez T, Coronado P, Cristóbal I, Herraíz MA, Vidart JA, Escudero M. Angiogénesis tumoral: valor como factor pronóstico y terapeútico. Act Obstet Gynecol 1.998; 11(4): 207-212.

242.- Dellas A, Moch H, Schultheiss, Feichter G, Almendral A. Gudat F, Torhorst J. Angiogenesis in cervical neoplasia: microvesel quantitation in precancerous

lesions and invasive carcinomas with clinicopathological correlations. Gynecol Oncol 1.997; 67: 27-33.

243.- Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvesel density within breast carcinoma and other solid tumors. Breast Cancer Res Treat 1.995; 36: 169-180.

244.- Lai CH, Chang HC, Chang TG, Hsueh S, Tang SG. Prognostic factors and impacts of adjuvant therapy in early-stage cervical carcinoma with pelvic node metastases. Gynecol Oncol 1.993; 51: 390-396.

245.- Haas J. Tumormetric measurements and morphometry in cervical cancer. Baillière´s Clin Obstet Gynaecol 1.988;2: 781-787.

246.- Hricak H, Lacey CG, Sandles LS y col. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. Radiology 1.988;166: 623-631.

247.- Rubens D, Thornbury JR, Angel C y col. Stage Ib cervical carcinoma: comparison of clinical, MR, and pathologic staging. Am J Roentgenol 1.988; 18: 135-138.

248.- Hofmann HMH, Ebner F, Haas J y col. Magnetic resonance imaging in clinical cervical cancer: pretherapeutic tumour volumetry. In: Burghardt E, Monaghan JM eds. Clinical obstetrics and gynaecology; operative treatment of cervical cancer. London: Baillière Tindall 1.988; 789-803.

249.- Barber HRK, Sommers SC, Rotterdam H, Kwon T. Vascular invasion as a prognostic factor in Stage IB cancer of the cervix. Obstet Gynecol 1.978;52: 343.

250.- Burghardt E, Pickel H. Local spread and lymph node involvement in cervical cancer. Obstet Gynecol 1.978; 52:138.

251.- Hasumi K, Sakamoto A, Sugano H. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Cancer 1.980; 45: 928.

252.- van Nagell JR, Greenwell N, Powell DF y col. Microinvasive carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1.983; 145: 981-991.

253.- Elbendary A, Herzog T, Grigsby P, Pfeifer J, Mutch D. Abstracts presented at the twenty-ninth Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. 1.998.

254.- Greenberg ER, Baron JA, Dain CJ y col. Cancer staging may have different meanings in academic and community hospital. J Clin Epidemiol 1.991; 44(6): 505-512.

255.- Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, Iia and IIB. Cancer 1.990; 65: 1923-1927.

256.- Hale RJ, Buckley CH, Fox H, Wilcox FL, Tindall VR, Logue JP. The morphology and distribution of lymph node metastases in stage IB/IIA cervical carcinoma: Relationship to prognosis. Int J Gynecol Cancer 1.991;1: 233-237.

257.- Martimbeau PW, Kjorstad KE, Iversen T. Stage IB carcinoma of the cervix, the Norwegian Radium Hospital. II. Results when pelvic nodes are involved. Obstet Gynecol 1.982; 60: 215-218.

258.- Ferraris G, Lanza A, Re A, Raspollini M, Proserpio D, Bellino R. The significance of lynph node status at pelvic, common iliac and paraaortic levels. Bailliére`s Clin Obstet Gynaecol 1.988; 2: 813-920.

259.- Sheetes EE, Berman ML, Hrountas CK, Liao SY, DiSaia PJ. Surgically treates, early stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. Obstet Gynecol 1.988; 71: 301-309.

260.- Bichel P, Jakobsen A. Histopathologic grading and prognosis of uterine cervical carcinoma. Am J Clin Oncol 1.985; 8: 247-254.

261.- Jakobsen A, Bichel P, Ahrons S, Nyland M, Knudsen J. Is radical hysterectomy always neccesary in early cervical cancer?. Gynecol Oncol 1.990; 39: 80-81.

262.- Robbins SL, Cotran RS. Patología Estructural y Funcional. En: Aparato genital femenino. IIIª Edición. INTERAMERICANA. 1.988. Mexico DF.

263.- Ham AW, Cormack DH. Tratado de histología. En: Aparato reproductor femenino. VIIIª Edición. INTERAMERICANA. 1.985. Madrid (España).

264.- Tamini HK, Marit EK, Hesla J, y col. Glassy cell carcinoma of the cervix redefined. Obstet Gynecol 1.988; 71: 837-840.

265.- Hockel M, Vorndran B, Schlenger K, Baussman E, Kanapsstein PG. Tumoral oxigenation: a new prognostic factor in cervical cancer. Gynecol Oncol 1.993; 51(2): 141-149.

266.- Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1.987; 156: 988-96.

267.- Leminen A, Paavonen J, Versterinen E, Forss M et al. Deoxyribonucleic acid flow cytometric analysis of cervical adenocarcinoma: prognostic significacnce of deoxyribonucleic acid ploidy and S-phase fraction- Am J Obstet Gynecol 1.990; 162: 848-853.

268.- Te Linde Ginecología quirúrgica. Thompson JD, Rock JA. En: Cáncer del cérvix. VIIª Edición. Editorial Médica Panamericana SA. 1.993. Argentina.

269.- Gesler JP, Look KY, Moores DA y cols. Pelvic exenteration for malignant melanomas of the vagina or urethra with over 3 MM of invasion. Gynecol Oncol 1.995; 59: 338-341.

270.- Mikuta JJ, Historical development of radical surgery for cancer of the cervix. In: Rubin SC, Hoskins WJ. Cervical cancer and preinvasive neoplasia. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 1.996. New York.

271.- Averette HE, Nethod MW, Sevin B-U, Peñalver M. Radical abdominal hysterectomy in the primary management of invasive cervical cancer. In: Rubin SC, Hoskins WJ. Cervical cancer and preinvasive neoplasia. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 1.996. New York.

272.- Coleman RL, Keeney ED, Freedman RS, Burke TW, Eifel PJ, Rutledge FN.

Radical hysterectomy in cervical carcinoma of uteri recurrent after radiation theraphy. Gynecol Oncol 1.995; 55: 29-35.

273.- Russel JC. Prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Sur Gynecol Obstet 1.983; 157: 89-93.

274.- Sevin BU, Ramos R, Lichtinger M, Cirtanner RE, Averette HE. Antibiotic prevention of infections complicating radical abdominal hysterectomy. Obstet Gynecol 1.984; 64: 539-545.

275.- Kadar N. Laparoscopic resection of fixed and enlarged aortic lymph nodes in patients with advanced cervix carcinoma. Gynaec Endoscop 1.993; 1: 217-221.

276.- Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV y col. Identification of low-risk subset in patients with stage IB invasive cancer of the cervix. Gynecol Oncol 1.995; 57: 3-6.

277.- Rodier JF, Janser JC, Navarrete E, Rodier D. Significance of the non peritonization technique in extended lymphadenocolpohysterectomies in uterine cancer. Analysis and results in a series cases. Revue Franc Gynecol Obstet 1.990; 84(4): 232-237.

278.- Ayhan A, Tuncer ZS, Yarali H. Complications of radical hysterectomy in women with early stage cervical cancer: clinical analysis of 270 cases. Eur J Surg Oncol 1.991; 17(5): 492-494.

279.- Miller B, Morris M, Rutledge F y col. Aborted exenterative procedures in recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol 1.993; 50: 94.

280.- Dargent A. A new future for Schauta´s operation through presurgical retroperitoneal pelviscopy. Eur J Gynecol Oncol 1.987;8: 292-296.

281.- Querleu D. Hysteréctomie énlargie de Schauta Amreich et Schauta Stoeckel assistée par coelioscopie. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1.991; 21: 700-710.

282.- Dargent DFG, Mathevet P. Radical vaginal hysterectomy in the primary treatment of invasive cervical cancer. In: Rubin SC, Hoskins WJ. Cervical cancer

and preinvasive neoplasia. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 1.996. New York.

283.- Thompson JD. Cáncer del cérvix. En:Thompson JD, Rock JA. Te Linde Ginecología quirúrgica. VIIª Edición. Editorial Médica Panamericana S.A. 1.993. Buenos Aires.

284.- Pérez CA. Radiation therapy in primary treatment of carcinoma of the uterine cervix. In: Rubin SC, Hoskins WJ. Cervical cancer and preinvasive neoplasia. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 1.996. New York.

285.- Huilgol NG, Mehta AR, Kulkami V, Selvaraj N, Trivedi N. Hypofractionated external radiation with high and low dose rates in the treatment of advanced cancer of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1.988; 14: 577-579.

286.- Teshima T, Inoue T, Ikeda H y col. High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: final results of Osaka University Hospital. Cancer 1.993; 72: 2409-2414.

287.- Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma *in situ.* Int J Rasiat Oncol Biol Phys 1.991; 21: 375-378.

288.- Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman G, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. Gynecol Oncol 1.993; 49: 206-214.

289.- Perez CA, Grigsby PW. Ajuvant chemotherapy and irradiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. PPGO Updates 1.993; 1(4): 1-20.

290.- Monge RM, Jurado M, Azikovic I y col. Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: the Mayo Clinic experience. Gynecol Oncol 1.993; 48: 328-332.

291.- Soisson A, Soper J, Clarke-Pearson D, Berchuk A, Montana G, Creasman W. Adjuvant radiotheraphy following radical hysterectomy for patients with stage

I and IIA cervical cancer. Gynecol Oncol 1.990; 37: 390-395.

292.- Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. CA Cancer J Clin 1.995; 45: 8-30.

293.- Schorge JO, Molpus KL, Koelliker D, Nikrui N, Goodman A, Fuller A. Stage IB and IIA cervical cancer with negative lymph nodes: the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1.997; 66: 31-35.

294.- Ciatto S, Piroli L, Cionini L. Radiotherapy for postoperative failures of carcinoma of cervix uteri. Surg Gynecol Obstet 1.980; 151: 621-624.

295.- Pérez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I, Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1.995; 32: 1275-1288.

296.- Pérez CA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos AE, Mutch D, Lockett MA. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1.995; 31: 703-716.

297.- McIntyre JF, Eifel PJ, Levenback C, Oswald MJ. Ureteral stenosis late complication of radiation theraphy in staging IB at cervical carcinoma. Cancer 1.995; 75: 836-843.

298.- Maier U, Ehrenböck PM, Hofbauer J. Late urological complications and malignancies after curative radiotherapy for gynecological carcinomas: a retrospective analysis of 10.709 patients. J Urol 1.997; 158: 814-817.

299.- Lanciano R, Com B, Martín E, Schultheiss T, Hogan WM, Rosenblum N. Gynaecological braquitheraphy intracavitary morbility peroperatory. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1.994; 29: 969-974.

300.- Hoskins WJ, Pérez CA, Young RC. Gynecologic tumors. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer. Principles & Practice of Oncology.

Philadelphia 1.993 (4ª edicion): 1.193-95.

301.- Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, Snaidas L, Vighi S, Gómez Rueda N, di Paola G. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. Gynecol Oncol 1.997;67: 61-69.

302.- Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Yordan E, Carson LF, Evers C. A randomized comparison of doxorrubicin alone versus doxorrubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1.994; 12: 1.408-14.

303.- Verorken JB, Standard chemotherapyfor patients with cervical cancer. Does it exist? IN: ASCO Educational Book. 32nd annual eeting. 18-21. 1.996. Filadelfia Pensilvania.

304.- Ehrlich E, MacCall AR, Potrul RK y col. Paclitaxel is only a week radiosensitizer of human cervix carcinoma cell lines. Gynecol Oncol 1.996; 60: 251-254.

305.- Thigpen T, Blessing J, Fowler W y col. Phase II trials of cisplatin and piperazinediones as single agents in the treatment of advanced or recurrent non-squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer Treat Rep 1.996; 70: 1097-1100.

306.- Iwasaka T, Fukuda K, Hara K, Yokoyama M, Nakao Y, Uchiyama M, Sugimori H. Neoadjuvant chemotherapy with Mitomycin C, Etoposide, and Cisplatin for adenocarcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1.998; 70: 236-240.

307.- Panici FE, Scanbia G, Biacochi G y col. Neoadyuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cancer of the cervix. Cancer 1.991; 67: 377-379.

308.- Sivanesaratnam V, Jayalakshmi P. Mitomycin C adjuvant chemotherpy after Wertheim´s hysterectomy for stage IB cervical cancer. Cancer 1.989; 64: 798-800.

309.- Friedlandera ML, Kaye SB, Sullivan A, Atkinson K, Elliot P, Coppleson JV, Houghton R, Solomon J, Green D, Russel P, Hudson CN, Langlands AO, Tattersall MN. Cervical carcinoma: A drug responsive tumor-Experience with combined cisplatin, vinblastin, bleomycin. Gynecol Oncol 1.983; 16: 275-81.

310.- Kim DS, Moon H, Kim KT, Hwang Y, Cho SH, Kim SR. Two-year survival: Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage Ib and II with bulky tumor. Gynecol Oncol 1.989; 33: 225-30.

311.- Sardi J, Sananes C, Giaroli A, Maya G, Di Paola G. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. Gynecol Oncol 1.990; 38: 486-93.

312.- Chauvergne J, Lhome C, Rohart J, Heron JF, Ayme Y, Goupil A, Fargeot P, David M. Neoadjuvant chemotherapy of stage IIb or III cancers of the uterine cervix, Long-term of a multicenter randomized trial of 151 patients. Bull Cancer (Paris) 1.993; 80 (12): 1.069-79.

313.- Kumar L, Biswal BM, Kumar S, Kriplant A, Rath GK. Randomized Phase III study of neoadjuvant chemotherapy + radiotherapy *vs* radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 1.994; 54: 307.

314.- Souhami L, Gil L, Allan S y col. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIb carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1.995; 13: 444-451.

315.- Tattersall MHN, Corazón R, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotheraphy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. Gynecol Oncol 1.993; 46; 176-181.

315.- Tattersall MHN., Corazón R, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherpy after radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. Gynecol Oncol 1.993; 46: 176-181.

316.- Stehman FB. Concurrent chemoradiation in carcinoma of the uterine cervix. Semimairs in Oncology 1.992; 19(4): 88-91.

317.- Pedulla F, Centurioni MG, Foglia G y col. Treatment of FIGO stage IB cervical carcinoma with nodal involvement. Eur J Gynaecol Oncol 1.993; 31: 59-64.
318.- Killackey MA, Boardman L, Carroll DS. Adjuvant chemotherapy and radiation in patiens with poor prognostic stage IB/IIA cervical cancer. Gynecol Oncol 1.993; 49: 377-379.
319.- Curtin J, Lewis JL Jr. Hoskins W, Jones W, Mychalczak B, Spriggs D. Long-term follow-up of phase II trial of adjuvant chemotherapy and whole pelvic radiation therapy after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for high-risk patients with early cervical cancer. Gynecol Oncol 1.995; 56(1): 118.
320.- Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V y col. Hydroxyurea: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. A randomized double-blind study. Am J Obstet Gynecol 1.983; 147: 803-8.
321.- Thigpen JT, Vance R, Puneky L y col. Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix. Semin Oncol 1.995; 22(3): 16-24.
322.- Tseng CJ, Chang CT, Lai CH, Soong YK, Hong JH, Tang SG, Hsueh S. A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1.997; 66: 52-58.
323.- Riou GF, Zhou D, Ahomadegbe JC, Gabillot M, Duvillard P, Lhome C. MDR1 detection in cervical carcinoma. J Natl Cancer Inst 1.990; 19(18): 1493-1496.
324.- Eddy GL, Manetta A. Alvarez RD, Williams L, Crearman WT. Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage Ib bulky cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group pilot study. Gynecol Oncol 1.995; 57 (3): 412-416.
325.- Mitchell MF, Hittelman WK, Lotan R, Nishioka K, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum R, Wharton JT, Hong WK. Chemoprevention trials and surrogate end points biomarkers in the cervix. Cancer supp 1.995; 76(10): 1956-1977.
326.- Wassertheil-Smoller S, Romney SL, Wylie-Rosset J, Slagle S, Miller G,

Lucido D y col. Dietary vitamin C and uterine cervical dysplasia. Am J Epidemiol 1.990: 114: 714-724.

327.- La Vecchia C, Franceschi D, Decarli A, Gentile A, Fasoli M, Pampallona S, y col. Dietary vitamin A and the risk of invasive cervical cancer. Int J Cancer 1.988; 34: 319-322.

328.- Verreault R, Chu J, Mandelson M, Shy K. A case-control study of diet and invasive cervical cancer. Int J Cancer 1.989; 43: 1050-1054.

329.- Basu J, Palan PR, Vermund SH, Goldberg GL, Burk RD, Romney SL. Plasma ascorbic acid and β-carotene levels in women evaluated for HPV infection, smoking and cervix dysplasia. Cancer Detect Prev 1.990; 15: 165-170.

330.- Keefe K, Wilczynski S, Lagerberg W, Chapman J, Brewer C, Upasani S, Berman M. Effects of Beta-Carotene on cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A phase II trial. Abstracts presented at the twenty-ninth Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. 1.998.

331.- Roland P, Alvárez D, Grizzle W, Myers R, Barnes M, Kilgore L, Partidge E. The chemopreventive agent sulindac modulates expression of TGF-alpha: and EGF-receptor in the uterine cervix. Abstracts presented at the twenty-ninth Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. 1.998.

332.- Roland P, Zhang R, Li Y, Barnes M, Kilgore L, Partridge E, Alvárez D. The chemopreventive agent sulindac modulates prostaglandin E_2 (PGE_2). Levels in cervical and vaginal secretions. Abstracts presented at the twenty-ninth Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. 1.998.

333.- Grimes DA. Primary prevention in gynaecological cancer. Am J Obstet Gynecol 1.995; 172: 227-235.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

BIBLIOTECA