

TUMORES MALIGNOS DEL OVARIO

El ovario, por su complejo desarrollo embriológico, puede dar origen a tumores de variada histología, cada uno con una biología particular que determinará diferentes características clínicas, así como distinto pronóstico y tratamiento.

CLASIFICACIÓN HISTOGENÉTICA

(ADAPTADA DE LA CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1995)

1. Tumores derivados del epitelio superficial (mülleriano) con o sin componente estromal

- Seroso
- Mucinoso
- Endometroide
- Células claras (mesonefroide)
- Brenner
- Mixto

En todos los tipos anteriores se aplica la subdivisión

- Benigno (cistoadenoma)
- Borderline
- Maligno (cistoadenocarcinoma)
- Mülleriano mixto maligno y adenosarcoma mülleriano

Epiteliales indiferenciados e inclasificados

2. Tumores derivados de células germinales

- Disgerminoma
- Tumor del seno endodérmico y poliembrioma
- Carcinoma embrionario
- Corioncarcinoma
- Teratomas
- Inmaduros (malignos)
- Sólido maduro
- Quístico maduro, benigno y con cambios malignos
- Estruma ovárico
- Carcinoide y estruma carcinoide
- Mixtos

3. Tumores de origen estromal

- Tumor de células de la granulosa
- Tecoma y fibroma
- Luteoma estromal
- Tumor de células de Leydig estromal
- Tumor estromal esclerosante
- Tumor de células de Sertoli-Leydig (arrenoblastoma, androblastoma)
- Tumor de células lipídicas
- Mixtos y de tipo indeterminado
- Ginandroblastoma
- Tumor del cordón sexual con túbulos anulares

4. Tumores originados en células germinales y estroma

- Gonadoblastoma, con o sin disgerminoma u otros tumores de células germinales
- Otros

5. Tumores no específicos del ovario

- Linfoma maligno y leucemia
- Tumores de tejidos blandos
- Tumores metastásicos

CARCINOMA DE OVARIO

Los tumores müllerianos malignos constituyen el 80 al 90% del total de las neoplasias malignas del ovario, por lo cual representan el concepto genérico de carcinoma ovárico.

Ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia dentro de los cánceres ginecológicos, después del cáncer de cuello y endometrio. Su incidencia aumenta según la edad, con una tasa máxima en la octava década, siendo la edad media de 61 años al momento del diagnóstico. En Concordia, Entre Ríos, la tasa de incidencia ajustada de acuerdo con el Registro de Tumores es de 8,3/100.000 mujeres.

Los datos de mortalidad por cáncer de ovario en nuestro país incluyen a todos los tipos histológicos, ya que generalmente no se hace distinción entre los mismos en los certificados de defunción. Según el Registro de Tumores de Concordia, la tasa ajustada de mortalidad fue de 4,0/100.000 mujeres, en todo el país.

Epidemiología

Se han postulado tres teorías en relación con la etiopatogenia del carcinoma ovárico:

- Hipótesis de la ovulación incesante*: la ininterrumpida división celular y regeneración del epitelio ovárico con cada ovulación aumenta la posibilidad de mutación y transformación maligna. Por lo tanto, la multiparidad, la lactancia y el uso de anticonceptivos orales son factores protectores.

- Acción estimulante de las gonadotropinas hipofisarias*: se ha encontrado mayor riesgo en pacientes estériles tratadas con drogas inductoras de ovulación y en el síndrome de ovarios poliquísticos. Tendrían también importancia los niveles altos de andrógenos. El uso de estrogenoterapia en el climaterio actuaría como factor protector.

- Sustancias carcinogénicas* que llegarían al ovario a través de la vagina y la trompa: talco usado en higiene perineal.

Factor genético

El cáncer de ovario familiar representa sólo el 5% del total de casos. Han sido identificados tres genotipos de cáncer de ovario hereditario:

- Cáncer de ovario sitio específico.
- Asociación cáncer ovario-cáncer mama.
- Síndrome cáncer familiar Lynch tipo II (ca. colorrectal no polipoide, ca. de endometrio y ca. de ovario).

Se presenta con carácter autosómico dominante con distinta penetrancia y en edades más jóvenes. En los dos primeros se ha encontrado una mutación en genes supresores tumorales: BRCA1

localizado en el brazo largo del cromosoma 17 y BRCA2 en el cromosoma 13 que serían responsables del proceso oncogénico. También la sobreexpresión del Her2neu tendría valor pronóstico en el cáncer avanzado.

Factores ambientales y dietarios

Hay mayor riesgo:

- Países industrializados occidentales.
- Dietas ricas en carnes y grasas animales.
- Obesidad.
- Disminución genética de la uridil transferasa del eritrocito que estaría asociada a hipogonadismo hipergonadotrófico en pacientes con alteraciones en el metabolismo de la galactosa y alto consumo de alimentos lácteos.
- Alcoholismo.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

- Examen ginecológico: sólo el 5% de los blastomas anexiales malignos son detectados por la palpación bimanual.
- Examen físico general y de territorios ganglionares inguinales, axilares, supraclaviculares y cervicales. Ante la presencia de adenopatías sospechosas se efectúa punción con aguja fina.
- Ecografía pelviana transvaginal.
- Ca 125: en mujeres posmenopáusicas con masas anexiales palpables tiene un 97% de sensibilidad y un 78% de especificidad.
- TAC abdomino-pelviana c/s contraste oral y endovenoso.
- RMN (optativa).
- Colon por enema.
- Mamografía: por la posible asociación con el cáncer de mama.
- PAP y colposcopia.
- Análisis de rutina.
- Rx de tórax.

ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA

El *estadío evolutivo* definido como la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico debe determinarse mediante una *laparotomía protocolizada*.

Laparotomía protocolizada de estadificación (en aparente ca. de ovario temprano)

- Incisión mediana supra-infraumbilical.
- Aspiración de líquido ascítico.
- Lavados peritoneales (Douglas, parietocólico derecho e izquierdo).
- Extirpación de la masa tumoral intacta.
- Exploración completa del abdomen.
- Extirpación del resto del aparato genital.
- Omentectomía infracólica.
- Muestreo ganglionar.
- Biopsias peritoneales.

Sistema de estadificación (FIGO 1986)

Estadío	Descripción
<i>I</i>	<i>Tumor limitado al ovario.</i> <i>Ia</i> Tumor limitado a un ovario, sin ascitis, sin tumor en superficie, cápsula intacta. <i>Ib</i> Tumor en ambos ovarios, sin ascitis, sin tumor en superficie, cápsula intacta. <i>Ic</i> Tumor en uno o ambos ovarios con tumor en superficie o cápsula rota o ascitis con citología positiva o lavados peritoneales positivos.
<i>II</i>	<i>Tumor en uno o ambos ovarios con extensión pelviana.</i> <i>IIa</i> Extensión o metástasis en útero o trompas. <i>IIb</i> Extensión a otros tejidos pelvianos. <i>IIc</i> Estadíos <i>IIa</i> o <i>IIb</i> con tumor en superficie o cápsula rota o ascitis con citología positiva o lavados peritoneales positivos.
<i>III</i>	<i>Tumor en uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis, o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos, extensión superficial hepática, a intestino delgado o epiplón.</i> <i>IIIa</i> Tumor limitado a la pelvis con ganglios negativos pero con metástasis microscópicas en peritoneo abdominal. <i>IIIb</i> Tumor limitado a la pelvis con ganglios negativos pero implantes metastásicos peritoneales iguales a 2 cm. <i>IIIc</i> Ídem con implantes abdominales mayores a 2 cm o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos.
<i>IV</i>	<i>Tumor en uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Derrame pleural con citología positiva. Metástasis hepáticas parenquimatosas.</i>

FACTORES PRONOSTICO

Estadío evolutivo

Su valor pronóstico depende de una correcta estadificación quirúrgica, siguiendo la sistemática ya descrita para la laparotomía protocolizada.

Volumen de enfermedad residual

El volumen de la enfermedad residual post-cirugía citorreductora es directamente proporcional a la sobrevida, considerando una masa residual óptima de hasta 1,5 cm.

Grado de diferenciación tumoral

Este factor cobra importancia en los estadíos tempranos para determinar la conducta terapéutica. Los tumores indiferenciados (GIII) aún en Estadío *Ia* o *Ib* se consideran de alto riesgo y debe completarse el tratamiento con quimioterapia adyuvante

Otros factores propios del tumor

Son los factores de mal pronóstico que configuran la categoría C del Estadío I y II.

- Rotura tumoral.
- Invasión capsular o tumor en superficie.
- Ascitis con citología positiva.

Factores en investigación

- Aneuploidía
- Morfometría:
 - Índice mitótico
 - Porcentaje de volumen epitelial/estroma
 - Area nuclear
- Amplificación de oncogenes (Her-2/neu)

TRATAMIENTO

Cáncer de ovario temprano (Estadíos I y II)

Se planeará su terapéutica según dos categorías pronósticas de acuerdo con el estadio evolutivo y el grado de diferenciación tumoral, ver Cuadro 1.

- Carcinoma de ovario temprano de pronóstico favorable.
- Carcinoma de ovario temprano de pronóstico desfavorable.

Cuadro 1: Tratamiento del cáncer de ovario temprano

Pronóstico	Estadio	Grado diferenciación	Trat. quirúrgico	Trat. complementario
Favorable	<i>Ia-Ib</i>	G1-G2 total c/muestreo ganglionar. Omentectomía.	Anexohisterectomía	Ninguno
Desfavorable	<i>Ic</i> <i>Ila-Ilb-Ilc</i>	<i>Ia-Ib</i> Quimioterapia G1-G2-G3 total c/muestreo ganglionar. Omentectomía	G3 adyuvante	Anexohisterectomía

En pacientes jóvenes con deseos de fertilidad y Estadío *Ia* G1, confirmado por una minuciosa laparotomía de estadificación, puede efectuarse tratamiento conservador con anexectomía unilateral y biopsia de ovario contralateral.

En el Estadío *II* con implantes tumorales peritoneales pelvianos debe agregarse la citorreducción de las masas presentes.

El esquema de quimioterapia adyuvante efectuado en el Estadío *I* con alto grado de malignidad y en el Estadío *II* sin evidencia de enfermedad después de la cirugía, consiste en la asociación de Paclitaxel + Platino/Carboplatino por 6 ciclos.

La sobrevida a 5 años es del 80% para el Estadío *I* y del 60% para el Estadío *II*.

Cáncer de ovario avanzado (Estadíos III y IV)

Tratamiento quirúrgico

En el carcinoma de ovario avanzado la cirugía es también el tratamiento inicial de elección y consiste en la anexohisterectomía total con muestreo ganglionar, omentectomía y *citoreducción primaria*, entendiéndose por tal la extirpación de todas las masas tumorales presentes en forma completa o en su defecto la reducción del volumen de las mismas de manera que no superen individualmente los 1,5 cm de diámetro a fin de optimizar la acción de la quimioterapia posterior. No recomendamos la maxi-citoreducción con resecciones intestinales ni ablación de órganos.

Por lo tanto, de acuerdo con la masa residual tumoral remanente al procedimiento de citorreducción, se hablará de una citorreducción óptima o subóptima, correlacionada directamente con el pronóstico de sobrevida.

- Citorreducción óptima:*
- Sin enfermedad residual.
 - Enfermedad residual mínima ($\leq 1,5$ cm).
- Citorreducción subóptima:*
- Enfermedad residual máxima ($> 1,5$ cm).

Quimioterapia

El esquema quimioterápico adoptado como de primera línea, tanto en la adyuvancia, cuando no hay evidencia de enfermedad luego de la cirugía, como en los casos en que persiste enfermedad residual, consiste en la asociación de Paclitaxel y Platino/Carboplatino por 6-8 ciclos, considerado como esquema estándar para el cáncer de ovario a partir de 1995.

En aquellos carcinomas avanzados con un desarrollo tumoral cuyo volumen y fijeza hagan presumir la imposibilidad de una citorreducción satisfactoria es conveniente comenzar la terapéutica con quimioterapia con el mismo esquema y número de ciclos, para luego, en pacientes respondedoras, intentar la cirugía de citorreducción.

La sobrevida a 5 años es del 15% en el Estadio III y del 5% en el Estadio IV.

Otros procedimientos quirúrgicos

Second look

El procedimiento de *second look* se define como la exploración quirúrgica de revisión por laparotomía o laparoscopia posterior a un esquema completo de quimioterapia en ausencia de evidencias clínicas, bioquímicas o por imágenes de persistencia de enfermedad. Se indica de manera no rutinaria para la evaluación de nuevos esquemas de drogas citostáticas.

Si el *second look* es negativo la paciente queda en control. Si es positivo se intenta una *citorreducción secundaria* en caso de masas resecables, continuando luego con Paclitaxel en régimen semanal.

Radioterapia de consolidación

Se efectúa en el carcinoma avanzado con factores de mal pronóstico y sin evidencia de enfermedad luego del tratamiento quirúrgico y de un esquema completo de quimioterapia.

Tratamiento de la recurrencia

Tratamiento quirúrgico

Si la recurrencia es localizada puede intentarse una *laparotomía de second effort* para efectuar una *citorreducción secundaria*.

En los casos avanzados fuera de posibilidades terapéuticas y ante complicaciones obstructivas se recurre a la *cirugía derivativa* con criterio paliativo.

Quimioterapia

Se consideran drogas útiles de 2da. línea:	Paclitaxel semanal
VP-16 (oral)	Gemcitabina
Tamoxifeno 20 mg	
Docetaxel	
Topotecan	

Cuadro 2: Tratamiento del cáncer de ovario avanzado

Tratamiento	Cirugía	Quimioterapia
Inicial	Anexohisterectomía	
total c/muestreo ganglionar de 1ra. línea	Quimioterapia	
Omentectomía		
Citorreducción primaria		
Persistencia	Citorreducción	Quimioterapia
Recidiva	secundaria	de 2da. línea

PAUTAS DE SEGUIMIENTO

Las pacientes tratadas por un carcinoma de ovario serán controladas cada 3 meses durante los dos primeros años posteriores a su terapéutica inicial, luego el período se extenderá a 6 meses hasta los 5 años, para finalmente pasar a ser anual. En cada control se efectuará examen físico, examen ginecológico completo, análisis de rutina, Rx de tórax, colpocitología y dosaje del marcador específico. Los estudios por imágenes de mayor complejidad (TAC) se solicitarán anualmente o ante la sospecha de recurrencia.

TUMORES BORDERLINE

Los tumores borderline de ovario configuran una categoría especial dentro de las neoplasias epiteliales por presentar un patrón citológico atípico pero una evolución especialmente favorable. Aparecen en edades más jóvenes que el carcinoma de ovario y aún estando extensamente diseminados en el abdomen la tasa de supervivencia a 5 años se acerca al 80%. Deben ser correctamente estadificados mediante la clásica laparotomía protocolizada, reservando la terapéutica conservadora para el Estadio I. El resto de los estadios debe ser tratado como ya se consignó para el carcinoma de ovario. No se considera adecuada la quimioterapia adyuvante en los casos de implantes no invasivos.

TUMORES DE CELULAS GERMINALES

Constituyen el 2 al 3% de los tumores malignos del ovario y generalmente se presentan en mujeres jóvenes, con una edad promedio alrededor de 20 años. Es frecuente que se manifiesten clínicamente con una gran masa pelviana palpable, a menudo con dolor por torsión del pedículo. La alteración en los niveles séricos de beta HCG y alfa fetoproteína es orientativa en el diagnóstico preoperatorio y su determinación debe efectuarse previa al tratamiento, como evaluación de respuesta durante la quimioterapia, y posteriormente en el seguimiento: así el aumento de la beta HCG es característico del corioncarinoma y el de la alfa fetoproteína, del tumor del seno endodérmico, así como la normalidad de este último marcador bioquímico es requisito del disgerminoma.

El tratamiento inicial de este tipo de tumores es quirúrgico tanto para el diagnóstico como para la terapéutica. El sistema de estadificación utilizado es idéntico al del carcinoma epitelial. Si está confinado a un ovario se efectuará la salpingooforectomía unilateral, a fin de conservar la fertilidad teniendo en cuenta la edad de las pacientes. En el caso del disgerminoma puro, que en un 15% de los casos es bilateral, debe completarse la evaluación del otro ovario con biopsia en cuña. Si se comprueba compromiso de ambos ovarios deberá efectuarse la anexectomía bilateral.

Dado el frecuente compromiso ganglionar que presentan, especialmente el disgerminoma, el retroperitoneo debe ser cuidadosamente evaluado con biopsia de todas las áreas sospechosas. Si se

está en presencia de enfermedad avanzada debe realizarse la cirugía completa con citorreducción. El tratamiento complementario es quimioterápico, siendo el esquema más utilizado Cisplatino, Etopósido y Bleomicina con altos índices de respuesta.

TUMORES ESTROMALES

Derivan del mesénquima de la gonada primitiva y representan el 2% de los tumores malignos ováricos. Los tipos histológicos más frecuentes son los tumores de células de la granulosa y los de Sértoli-Leydig. La edad de mayor incidencia es la perimenopausia. Como tienen actividad hormonal, los síntomas de estimulación estrogénica o androgénica inducen la consulta. Generalmente se diagnostican en estadíos iniciales (*Ia*) aplicándose las mismas pautas de estadificación y tratamiento quirúrgico recomendadas para el carcinoma epitelial de ovario. El tratamiento complementario es quimioterápico.

TUMORES DEL CUERPO UTERINO

EPITELIALES: CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Epidemiología - Etiopatogenia - Factores de riesgo

El carcinoma de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente en los países desarrollados, ocupando el cuarto lugar entre todos los cánceres de la mujer, luego del de mama, pulmón y colon. En la República Argentina constituye el segundo tumor maligno ginecológico en frecuencia, precedido por el carcinoma de cuello uterino. La tasa de mortalidad por cáncer de cuerpo uterino en nuestro país es del 1,6/100.000 mujeres, aunque debe tenerse en cuenta que, al igual que en cuello uterino, existe un subregistro de esta neoplasia. Para Concordia la tasa de incidencia fue de 10,2 cada 100.000 mujeres. La edad promedio al momento del diagnóstico son los 63 años, siendo el 75% de las pacientes post-menopáusicas y solo un 5% menor a 40 años. Es una entidad altamente curable, en parte debido a que el 75% de los casos se halla confinado al útero al momento del diagnóstico, a que es posible identificar lesiones preinvasivas y a que la sintomatología (metrorragia) es relativamente precoz.

La etiología del cáncer de endometrio continúa siendo desconocida. Sin embargo, a la luz de los conocimientos actuales, se pueden identificar al menos 2 mecanismos etiopatogénicos: 1) el que se desarrolla sobre un endometrio hiperplásico y 2) el que lo hace sobre un endometrio atrófico. El primero es el mecanismo más común y reconoce un estado previo de hiperestrogenismo que condiciona una hiperplasia endometrial sobre la cual actuaría un carcinógeno aún desconocido. Este estado hiperestrogénico (endógeno o exógeno) está determinado por una serie de factores de riesgo, tales como la obesidad, nuliparidad, menarca temprana y menopausia tardía, diabetes, estrogenoterapia sin oposición progestacional, etc. (Tabla 1). Las pacientes que pertenecen a este grupo etiopatogénico tienden a presentar con mayor frecuencia lesiones preinvasivas (hiperplasia atípica) y tumores de tipos histológicos comunes, bien diferenciados y en estadíos tempranos, todo lo cual condiciona un mejor pronóstico. Las pacientes pertenecientes al segundo grupo etiopatogénico, menos frecuente, se presentan habitualmente con tumores de tipos histológicos raros, tales como el carcinoma seroso papilar o el de células claras, poco diferenciados y en estadíos más avanzados, por lo que constituyen un grupo de peor pronóstico. Estas lesiones generalmente coexisten con áreas de endometrio atrófico y no guardan relación con un estado hiperestrogénico, desconociéndose factores de riesgo para este grupo.

Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer de endometrio

Factor	Riesgo relativo
Nuliparidad	2,0
Diabetes	2,8
Hipertensión	1,5
Obesidad	3,0 - 10,0
Menopausia tardía	2,4
Menometrorragia premenopáusica	4,0
Estrogenoterapia sin oposición	9,5
Hiperplasia adenomatosa atípica	29,0

Adaptado de Hoskins, W. J. Principles and Practice of Gynecologic Oncology

Lesiones pre-invasivas - Hiperplasia de endometrio

La hiperplasia endometrial es una entidad definida histológicamente como un aumento en la celularidad y en el número y tamaño de las glándulas con o sin atipias citológicas. Se las puede clasificar en 3 grupos:

1. *Hiperplasia simple o quística*, caracterizada por un endometrio engrosado, con dilatación quística de las glándulas, las cuales se encuentran en mayor número y aumentadas de tamaño, con un estroma de mayor densidad celular, pero sin atipias citológicas. El riesgo de desarrollar carcinoma de endometrio en este grupo es mínimo (1%).

2. *Hiperplasia compleja o adenomatosa sin atipía*: aquí el incremento en el número y tamaño glandular es tal que casi no hay estroma entre las mismas, determinando el fenómeno de espalda con espalda (back-to-back), característico de esta variante, así como también la presencia de papilas intraluminales. El riesgo de transformación maligna es de aproximadamente el 3%.

3. *Hiperplasia atípica* (simple o compleja), en la que a las características anteriores se le agregan atipias citológicas. El riesgo de progresión a un carcinoma de endometrio varía de un 8% en la atípica simple a un 29% en la compleja.

Tipos histológicos

La clasificación histológica más utilizada y adoptada en el Instituto "Ángel H. Roffo" es la propuesta por la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos (SIPG) (Tabla 2). La diferenciación histológica se expresa en grados. Así los carcinomas bien diferenciados corresponden al grado 1, los semidiferenciados al grado 2 y los poco diferenciados al grado 3. Si un tumor se halla compuesto por 2 o más tipos celulares y estos representan un 30% o más del mismo, se lo clasifica como mixto (ej. carcinoma adenoescamoso).

Tabla 2. Clasificación histológica de la Sociedad Internacional de Patología Ginecológica (SIPG)

1. Carcinoma endometroide
 - a. Papilar
 - b. Secretor
 - c. Células ciliadas
 - d. Adenocarcinoma con diferenciación escamosa

2. Carcinoma Mucinoso
 3. Carcinoma Seroso
 4. Carcinoma de células claras
 5. Carcinoma indiferenciado
 6. Tipos mixtos (ej. carcinoma adenoescamoso)
 7. Misceláneas
 8. Carcinoma metastásico
-

Presentación clínica - Métodos diagnósticos

El *sangrado vaginal* es el síntoma más frecuente (90%) del cáncer de endometrio y aparece por lo general en etapas tempranas de su evolución. Otros síntomas menos frecuentes son el *flujo maloliente* (generalmente en estadios avanzados) o en "lavado de carne" y el *dolor* pelviano vago o impreciso. Es excepcional el debut con una metástasis a distancia.

El método clásico para el diagnóstico del carcinoma de endometrio es la dilatación y *legrado biopsico fraccionado* bajo anestesia general, que no solo permite obtener material para estudio histológico sino que también posibilita un adecuado examen pelviano vaginal y rectal. Se ha propuesto a la *aspiración endometrial* en consultorio para reemplazar al legrado fraccionado ya que según algunos autores se obtienen muestras adecuadas en hasta un 85% de los casos sin necesidad de someter a la paciente a una anestesia general. En nuestra experiencia, el legrado aspirativo (VABRA) es un método útil en pacientes con orificio cervical interno complaciente, ya que su principal limitación consiste en franquear el mismo sin necesidad de dilatación instrumental.

Sin embargo, una aspiración endometrial negativa no descarta un carcinoma de endometrio, por lo que en estos casos el legrado fraccionado bajo anestesia es obligatorio. La *ecografía transvaginal* es un método complementario útil ya que tiene una alta sensibilidad y una aceptable especificidad, siendo particularmente empleado en nuestra Institución en aquellas pacientes con sintomatología dudosa de metrorragia, para determinar cual se someterá a legrado biopsico y cual se controlará. El punto de corte de grosor endometrial que empleamos para decidir una u otra conducta son los 5 mm. Sin embargo, ante un cuadro franco de metrorragia de la post-menopausia, el legrado fraccionado es mandatorio independientemente del resultado de la ecografía. En los últimos años se ha intentado incorporar la *histeroscopia* como método diagnóstico, sin embargo, su sensibilidad y especificidad no superan a las de la ecografía transvaginal, siendo este último método más económico y no invasivo. Por otra parte, se han reportado varios casos de diseminación intraperitoneal de células tumorales debido a la presión intracavitaria necesaria para realizar la histeroscopia, particularmente cuando se emplea CO₂.

Una vez confirmado el diagnóstico de carcinoma de endometrio, la paciente debe ser sometida a un cuidadoso examen físico general, particularmente de los territorios ganglionares inguinales y supraclaviculares con punción aspirativa de cualquier hallazgo sospechoso. Se realizarán además estudios complementarios que deben incluir una Rx de tórax, laboratorio (incluido hepatograma) y de ser posible una tomografía computada de abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso. La cistoscopia y la rectosigmoideoscopia se solicitan solo en caso de sospecha clínica de invasión de estos órganos. La utilidad de la resonancia nuclear magnética es controvertida y hasta el momento no se recomienda su uso rutinario. El CA 125 puede hallarse elevado en pacientes con enfermedad extrauterina (80-90%)

Estadificación

Hasta 1988 el carcinoma de endometrio se estadificaba clínicamente basándose en el legrado fraccionado, la histerometría y los estudios complementarios. A partir de 1988 la FIGO, considerando los estudios prospectivos del Grupo de Ginecología Oncológica de EE.UU. (GOG), estableció que la estadificación debe basarse en los hallazgos quirúrgicos y de la pieza operatoria. Aspectos

histológicos tales como la profundidad de invasión miometrial, la extensión al estroma cervical, el compromiso de los anexos, las metástasis ganglionares y la citología peritoneal influyen en la estadificación y solo pueden obtenerse a partir de la exploración quirúrgica. En la Tabla 3 se detalla la estadificación del carcinoma de endometrio según FIGO 1988.

La *laparotomía de estadificación* debe cumplir con los siguientes requisitos: 1. incisión mediana infraumbilical, 2. lavado peritoneal con muestra para citología (como mínimo 3 muestras), 3. cuidadoso y completo examen de la cavidad abdominopelviana y retoperitoneo (visual y palpatorio), con biopsia de cualquier hallazgo sospechoso, 4. anexohisterectomía total con mango vaginal (al menos 2 cm de vagina) y 5. en los tumores poco diferenciados (G3) y en los papilares serosos, agregamos omentectomía debido a la tendencia de estas variedades a comportarse de manera similar al carcinoma epitelial del ovario en su diseminación intraabdominal. Una vez extirpada la pieza, esta se envía a biopsia por congelación para determinar la profundidad de invasión miometrial y el compromiso cervical. Si la profundidad de invasión miometrial es mayor al 50% o hubiera extensión cervical, se realiza muestreo ganglionar pelviano (algunos autores proponen también muestreo lumboaórtico aunque no está universalmente aceptada su utilidad). Otras condiciones que obligan a una exploración ganglionar son la presencia de enfermedad extrauterina macroscópica, los tipos histológicos raros como el carcinoma de células claras o el papilar seroso y los tumores poco diferenciados (G3).

Si durante la laparotomía de estadificación se comprobara la presencia de enfermedad extrauterina intraperitoneal, deberá realizarse el máximo esfuerzo quirúrgico para obtener una citorreducción adecuada, aunque desaconsejamos las resecciones intestinales debido a la elevada posibilidad de fistulización de la anastomosis y a que complica la radioterapia post-operatoria que debe emplearse en estos casos.

Actualmente se están llevando a cabo estudios prospectivos para evaluar la utilidad de la laparoscopia en esta patología, pero hasta que se demuestre su utilidad no somos partidarios de este abordaje quirúrgico.

Tabla 3. Estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio (FIGO 1988)

Estadío I (sobrevida a 5 años: 75-100%)

Tumor limitado al cuerpo uterino

Ia Limitado al endometrio

Ib Invasión miometrial < 50%

Ic Invasión miometrial > 50%

Estadío II (sobrevida a 5 años: hasta 60%)

Tumor extendido a cuello uterino (los resultados del legrado fraccionado no influyen en el estadío)

IIa Compromiso exclusivo de glándulas cervicales

IIb Invasión del estroma cervical

Estadío III (sobrevida a 5 años: hasta 50%)

Tumor que sale del útero pero se halla confinado a la pelvis o región lumboaórtica

IIIa Invasión de la serosa uterina y/o anexos y/o citología peritoneal positiva

IIIb Metástasis vaginal

IIIc Metástasis en ganglios pelvianos y/o paraórticos

Estadío IV (sobrevida a 5 años: hasta 20%)

Metástasis a distancia o compromiso de órganos pelvianos vecinos

IVa Invasión de mucosa vesical o rectal

IVb Metástasis a distancia incluyendo la localización intra-abdominal o ganglios inguinales

Factores pronóstico - Grupos de riesgo

Hablar de factores de riesgo en cáncer de endometrio (Tabla 4) es referirse a las condiciones histológicas que se asocian con la probabilidad de metástasis ganglionar y, a través de ella, con la sobrevida. Asimismo, constituyen la base sobre la cual se tomarán las decisiones acerca del tratamiento adyuvante a seguir. Los factores pronóstico más discriminatorios en este sentido son la profundidad de invasión miometrial y el grado de diferenciación (G). Estos no son completamente independientes entre sí ya que, por lo general, a mayor G, mayor profundidad de invasión miometrial (75% de los G1 están limitados al endometrio o infiltran superficialmente el miometrio, mientras que más del 50% de los G3 invaden más de la 1/2 del miometrio). Sin embargo, la invasión miometrial tiene un valor predictivo individual mayor que el G. El tipo histológico (serosos, de células claras, indiferenciados y escamosos tienen peor evolución independientemente del G), la extensión cervical, el compromiso aneal, la invasión del espacio capilar, la diseminación intraperitoneal macroscópica y la citología peritoneal positiva (el valor de esta última es discutido), son otros factores de riesgo a tener en cuenta.

En base a estos factores pronóstico se han establecido 3 grupos de riesgo que condicionarán la conducta terapéutica: 1) bajo riesgo, 2) riesgo intermedio y 3) alto riesgo (Tabla 5) .

Tabla 4. Factores pronóstico en cáncer de endometrio

Uterinos	Extrauterinos
Tipo histológico	Metástasis aneal
Grado	Diseminación intraperitoneal
Invasión miometrial	Citología peritoneal positiva
Extensión cervical	Metástasis en ganglios pelvianos
Invasión del espacio vascular	Metástasis en ganglios lumboaórticos

Tabla 5. Grupos de riesgo en cáncer de endometrio y su enfoque terapéutico en el IOAHR

Características	Tratamiento post-operatorio
Bajo riesgo <i>E la G1-2</i>	No
Riesgo intermedio <i>E la G3</i>	Braq. vaginal. Rad. pelvis?
<i>E Ib</i>	ídem
<i>E Ic</i>	Braq. vaginal + Rad. pelvis
<i>E II</i>	ídem
<i>E IIIa</i> (citól. perit pos.)	Braq. vaginal + Rad. pelvis + Hormonot. (P 132 intraperit.?)
Alto riesgo <i>E IIIa</i> (mths. Anexos)	Braq. vaginal + Rad.pelvis + Hormonot.
<i>E IIIb</i>	Braq. vaginal + Rad. pelvis (hormonot.?)
<i>E IIIc</i>	Braq. vaginal + Rad. pelvis + Rad. L-a* + Hormonot. (sólo en mths. lumboaórticas)
<i>E IVa</i>	Rad. Pelvis (no Braq.) + Hormonot. o QMT**
<i>E IVb</i>	Citorred. + Braq. vaginal + Rad. pelvis + Hormonot. o QMT

* Lumboaórtica ** Quimioterapia

Enfoque terapéutico

El tratamiento del carcinoma de endometrio es eminentemente quirúrgico y comienza con la laparotomía de estadificación como fuera descrita en Estadificación. La necesidad de alguna forma de tratamiento adyuvante estará determinada por el grupo de riesgo al que pertenezca la paciente.

1. *Bajo riesgo*: los casos con tumores limitados al endometrio o con invasión miometrial < 10% (E IA) con G1 o G2, tienen un excelente pronóstico con el tratamiento quirúrgico exclusivo, con menos del 1% de riesgo de metástasis ganglionares y un período libre de enfermedad a 5 años cercano al 100%, por lo que en este grupo no se recomienda tratamiento adyuvante.

2. *Riesgo intermedio*: las pacientes con tumores que infiltran miometrio hasta un 50% (E Ib), G1-G2, tienen su mayor riesgo en la recurrencia local, y si bien no hay evidencia concluyente de un beneficio en términos de sobrevida, la administración de alguna forma de tratamiento adyuvante permitiría obtener un mayor control loco-regional. En este grupo de pacientes, la braquiterapia vaginal ha demostrado ser superior a la radioterapia pelviana, reduciendo la recurrencia vaginal de un 10-15% a un 1-2% y es, por lo tanto, la variante que empleamos en el Instituto Roffo.

La infiltración miometrial > 50% (E Ic), la invasión del espacio vascular linfático, el G3 y la extensión cervical (E II), tienen un mayor riesgo de presentar metástasis ganglionares (15 a 30%) y si bien no está totalmente demostrado un beneficio real en la sobrevida, la mayor parte de los autores recomiendan la radioterapia pelviana. En nuestro Instituto empleamos ambas modalidades de radioterapia (externa + braquiterapia) en pacientes con estas características.

Un caso especial lo constituyen las pacientes cuyo único factor de riesgo es la presencia de citología peritoneal positiva (E IIIa). Lo poco frecuente de este hallazgo en ausencia de otros factores, (3% en nuestra experiencia, 5% en la literatura) hace difícil extraer conclusiones definitivas sobre la necesidad de tratamiento adyuvante. El mismo puede incluir desde la hormonoterapia con progestágenos en altas dosis con o sin antiestrógenos (tamoxifeno) hasta el uso de citostáticos, pasando por la radioterapia abdominal total (poco recomendada por sus complicaciones) y el empleo de coloides radioactivos (P32) intraperitoneal. De todas las opciones, la hormonoterapia y el empleo de coloides intraperitoneales parecen ser las opciones más lógicas a la luz de los conocimientos actuales. En nuestro Instituto estas pacientes son actualmente tratadas con hormonoterapia (progestágenos en altas dosis).

3. *Alto riesgo*: las pacientes con metástasis en ganglios lumboaórticos (E IIIc), constituyen las de mayor riesgo y deben ser tratadas con radioterapia post-operatoria en campos pelviano, lumboaórtico y cúpula vaginal, logrando tasas de sobrevida a 5 años de alrededor del 40%. En nuestra Institución adicionamos también la hormonoterapia aunque su uso no está plenamente aceptado.

En los casos con metástasis en ganglios pelvianos el tratamiento adyuvante de elección es la radioterapia pelviana y de cúpula vaginal, obteniendo sobrevida a 5 años entre el 60-70%. Las pacientes con compromiso anexial como único factor de riesgo (E IIIa) representan menos del 20% de los casos y la información existente sobre tratamiento adyuvante en esta condición es muy limitada. De cualquier forma, parece razonable (y es nuestra conducta) adicionar radioterapia pelviana y vaginal post-operatoria a estas pacientes. Las metástasis vaginales (E IIIb) deben ser tratadas con braquiterapia vaginal preoperatoria y radioterapia externa post-operatoria aún en ausencia de otros factores de riesgo. El E IVa (invasión de mucosa vesical o rectal) debe ser tratado con radioterapia externa exclusivamente, ya que el empleo de braquiterapia vaginal puede originar una fístula recto o vésico-vaginal o agravar una ya existente. La diseminación intraperitoneal fuera de la pelvis (E IVb) es una eventualidad poco frecuente como único factor de riesgo, y la información que se dispone sobre su enfoque terapéutico es escasa. En el Instituto "Ángel H. Roffo", estas pacientes son tratadas con cirugía de citorreducción (ver ítem Estadificación) seguida de radioterapia pelviana y

vaginal post-operatoria para un mejor control loco-regional y alguna forma de tratamiento sistémico (hormonoterapia o quimioterapia). Lo hasta aquí expuesto se resume en la Tabla 5.

Hormonoterapia: el tratamiento hormonal en cáncer de endometrio se reserva para los estadios avanzados (III y IV) o para la enfermedad recurrente. El empleo de progestágenos en altas dosis (ej.: medroxiprogesterona 200-1.000 mg/semana) se asocia con tasas de respuesta de aproximadamente un 20%, con una duración promedio de la misma de 4 a 6 meses. Algunos autores han empleado antiestrógenos como el tamoxifeno solo o en combinación con progestágenos, pero la respuesta no supera a la obtenida con estos últimos. El conocimiento del estado de receptores hormonales es de utilidad ya que el 70% de los tumores receptor positivo responden a la hormonoterapia vs. 15% en los receptor negativo.

Quimioterapia: al igual que la hormonoterapia, la quimioterapia solo se emplea en estadios avanzados y recurrencias, con criterio eminentemente paliativo. Los esquemas más utilizados son los que emplean el cisplatino solo o combinado con ciclofosfamida o doxorubicina, con tasas de respuesta que oscilan entre el 20 y el 50%. Sin embargo, esta respuesta es de corta duración (4-8 meses). La combinación de quimio y hormonoterapia no parece aumentar la tasa de respuesta.

4. Pacientes inoperables: diversas condiciones pueden contraindicar la laparotomía de estadificación (edad avanzada, obesidad extrema, enfermedades crónicas, etc.). En estos casos el tratamiento se registrará por el estadio clínico (FIGO 1971). En los *E I* y *II* la radioterapia intracavitaria combinada con radioterapia pelviana externa es la elección. En los *E III* y *IV* se debe adicionar alguna forma de tratamiento sistémico (hormono y/o quimioterapia).

5. Enfermedad recurrente: el tratamiento de la enfermedad recurrente debe ser altamente individualizado ya que factores tales como la edad, el performance status, la localización de la recurrencia y los tipos de tratamiento previo entre otros, pueden influir en la decisión terapéutica. En general, las recurrencias loco-regionales en pacientes operadas sin radioterapia previa se deben tratar con esta modalidad terapéutica. En pacientes con radioterapia definitiva previa, deberá evaluarse la posibilidad de resección quirúrgica. En este punto es muy importante la experiencia del equipo médico no solo en la técnica quirúrgica, sino fundamentalmente en la adecuada selección de los casos que se beneficiarán de la cirugía. En términos generales, no somos partidarios de la cirugía exenterativa debido a que, en nuestra experiencia, la cirugía de la recurrencia debe realizarse fundamentalmente con criterio paliativo para reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida. Como se ha mencionado más arriba, la hormonoterapia y la quimioterapia son herramientas útiles en el tratamiento de la enfermedad recurrente, particularmente cuando la misma es a distancia, pero siempre con finalidad paliativa.

MESENQUIMATICOS: SARCOMAS UTERINOS

Los sarcomas uterinos constituyen una variedad heterogénea de tumores que representan entre el 2% y 4% de los cánceres uterinos, cuya incidencia se calcula en aproximadamente en 2/100.000 mujeres. En series internacionales, el tipo histológico más frecuente (Tabla 1) es el carcinosarcoma, seguido por el leiomioma y el sarcoma del estroma endometrial. En nuestra casuística, la variedad más frecuente es el leiomioma.

La etiología de los sarcomas uterinos es desconocida, pero pueden identificarse al menos tres factores de riesgo : 1. *raza:* la raza negra parece tener una mayor incidencia de leiomioma y carcinosarcoma que la blanca, 2. *edad:* el carcinosarcoma es excepcional antes de los 40 años y aumenta progresivamente con la edad, mientras que el leiomioma se observa a edades más tempranas con un pico máximo entre los 45-50 años, 3. *exposición a radiaciones:* existe fuerte evidencia de la relación entre la irradiación pelviana previa y la aparición de sarcomas uterinos, con un período de latencia de 2 a 20 años.

Tabla 1. Clasificación histológica de los sarcomas uterinos (adaptación de la clasificación de la SIPG)

1. Tumores del estroma endometrial
 - a) Sarcoma del estroma de bajo grado
 - b) Sarcoma del estroma de alto grado
 2. Tumores del músculo liso
 - a) Leiomiosarcoma
 - Epiteliode
 - Mixoide
 - b) Leiomiomatosis intravenosa
 - c) Leiomiomatosis difusa
 3. Tumores mixtos (epiteliales-no epiteliales)
 - a) Adenosarcoma (homólogo-heterólogo)
 - b) Carcinosarcoma (tumor mulleriano mixto maligno homólogo-heterólogo)
 - c) Carcinofibroma
 4. Otros tumores de tejidos blandos (homólogos-heterólogos)
 - a) Liposarcoma
 - b) Rabdomiosarcoma
 - c) Linfosarcoma
 - d) Condrosarcoma
-

En términos generales, se caracterizan o bien por un comportamiento agresivo, metastatizando rápidamente por vía hemática o linfática (carcinosarcomas, leiomiosarcomas de alto grado y sarcomas del estroma) con una pobre sobrevida, o bien por un crecimiento lento e insidioso, con múltiples recurrencias loco-regionales separadas por intervalos libres más o menos prolongados determinando una sobrevida de años con enfermedad (leiomiosarcomas de bajo grado, adenosarcomas).

Si bien los carcinosarcomas parecen tener una mayor tendencia a la diseminación linfática precoz y a la recurrencia pelviana o abdominal, el tipo histológico no parece ser determinante en la sobrevida. Por el contrario, el grado de malignidad histológico (alto grado o bajo grado) y el estadio son factores pronóstico reconocidos.

La presentación clínica es muy variable, siendo la metrorragia y el dolor pelviano las manifestaciones más comunes. Muchos casos, particularmente los leiomiosarcomas, son asintomáticos y se diagnostican luego de una histerectomía por un presunto leiomioma, siendo relativamente frecuente su presentación como un mioma nascens. Los carcinosarcomas y los sarcomas del estroma ocasionan metrorragia con mayor frecuencia.

En nuestra experiencia, el legrado biópsico hace diagnóstico en la mayoría de los sarcomas del estroma y carcinosarcomas, pero es poco útil en el leiomiosarcoma.

Estadificación y tratamiento

Para la estadificación de los sarcomas uterinos empleamos la clasificación modificada de la FIGO (Tabla 2). Los estudios complementarios que solicitamos son: 1. TAC abdominopelviana, 2. TAC de tórax, 3. laboratorio completo incluyendo hepatograma con enzimas de masa ocupante, 4. cistoscopia, rectoscopia o colon por enema, solo en sospecha de invasión. La RMN es comparable a la TAC pero más costosa, por lo que no la empleamos de rutina.

Cirugía

El tratamiento de elección de los sarcomas es la anexohisterectomía total. En los carcinosarcomas es frecuente encontrar extensión a los anexos y diseminación intraperitoneal, por lo que en estos casos debe procederse de manera similar al cáncer ovárico, aunque teniendo en cuenta que una citorreducción agresiva es poco probable que modifique el pronóstico. Por este motivo, en casos con enfermedad recurrente o avanzada, es preferible encarar la cirugía con criterio paliativo.

El leiomioma también debe ser tratado con anexohisterectomía total abdominal. No realizamos investigación ganglionar retroperitoneal de rutina, excepto en caso de adenopatías palpables. Una situación especial es aquella en la que una mujer joven es sometida a una miomectomía por presunto leiomioma benigno. En estos casos, si la paciente tiene paridad cumplida debe realizarse la histerectomía total (con o sin anexectomía) independientemente del grado de malignidad. Si desea preservar su fertilidad y es portadora de un leiomioma de bajo grado conservamos el útero hasta completar la paridad, pero si el mismo es de alto grado, indicamos la histerectomía total (con/sin anexectomía) independientemente de la paridad.

Radioterapia

Debido a la falta de estudios prospectivos y randomizados, la utilidad de la radioterapia en los sarcomas uterinos aún no está totalmente establecida. Sin embargo, la mayor parte de los estudios retrospectivos disponibles parecen demostrar un mayor control loco-regional y una mayor supervivencia libre de enfermedad en pacientes que reciben radioterapia post-operatoria vs. aquellas tratadas con cirugía solamente, aunque no se modifica la recaída a distancia. En nuestro Instituto, todas las pacientes con sarcomas uterinos de alto grado de malignidad reciben radioterapia pelviana y de cúpula vaginal post-operatoria, al igual que aquellas pacientes con contraindicación quirúrgica o con enfermedad irresecable, que son tratadas con radioterapia primaria.

Quimioterapia

Debido a la baja tasa de respuesta a los agentes quimioterápicos, su empleo se reserva únicamente para los casos con enfermedad sistémica o en recurrencias inoperables que ya han recibido la máxima dosis radiante tolerable, y únicamente con criterio paliativo. El leiomioma parecería presentar tasas de respuesta más elevadas que el carcinosarcoma. Los agentes más utilizados son la doxorubicina, ifosfamida, ciclofosfamida, cis platino, adriamicina, etopósido, dacarbacina. Hasta la fecha no existe evidencia que avale el uso de regímenes combinados, así como tampoco su utilidad como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad limitada.

Los tumores mixtos mullerianos muestran una sensibilidad distinta. En este tipo de neoplasias el cis platino y la ifosfamida son las drogas con mayor actividad; combinadas parecen tener mayor porcentaje de respuesta y un período libre de enfermedad más prolongado que si se utilizan aisladamente, pero no aumentan la supervivencia global. La doxorubicina es menos útil y, actualmente, se está probando el uso del paclitaxel.

Algunos de estos tumores estromales, al igual que en el aparato gastrointestinal, tienen mutaciones en el gen c-kit (c-kit +), ubicado en el cromosoma 4, que disminuiría la supervivencia. Estos tumores podrían ser respondedores a un inhibidor del receptor c-kit (tirosinaquinasa) cuya droga es el mesilato de imatinib. Actualmente, a nivel internacional, se está evaluando su utilidad con estudios randomizados en neoplasias irresecables o con metástasis: dosis de 400mg/día vs. 800mg/día; y en tumores de alto riesgo con resección completa: placebo/día/año vs. 400mg/día/año.

Tabla 2. Estadificación de los sarcomas uterinos (FIGO modificada)

Estadio	Características
I	Limitado al cuerpo uterino
II	Extensión a cuello uterino
III	Sale del útero pero no de la pelvis
IV	Extrapelviano

Seguimiento

Tanto los tumores epiteliales como los mesenquimáticos de cuerpo uterino son seguidos cada 3 meses los dos primeros años, cada 6 meses hasta los 5 años y luego anualmente. En el carcinoma de endometrio dicho seguimiento consiste en examen abdominopelviano, citología de cúpula vaginal (aunque la utilidad de esta última es discutida) y Rx de tórax y ecografía hepática, estos dos últimos cada 6 meses. Cualquier hallazgo sospechoso de recurrencia se explorará por el método más adecuado. En los sarcomas uterinos se prescinde de la citología vaginal, pero la Rx de tórax se solicita trimestralmente y la ecografía hepática es reemplazada por TAC abdominopelviana.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de cuello uterino continúa siendo el tumor ginecológico más frecuente (ocupa el segundo lugar luego del cáncer de mama), sobre todo en los países subdesarrollados. Se consideran factores asociados frecuentemente al mismo los siguientes: inicio precoz de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, primer parto en edades tempranas, multiparidad, bajo nivel socioeconómico y enfermedades de transmisión sexual como: herpes simplex tipo 2 y el virus del papiloma humano.

Abundante literatura implica al HPV (virus del papiloma humano), en la génesis del carcinoma del tracto genital inferior. El advenimiento de la biología molecular en 1970 condujo al conocimiento de la heterogeneidad de este género viral, profundizándose sólo en años recientes el estudio sobre el posible papel carcinógeno de los HPV. Se estima que existen alrededor de 60 subtipos de este virus, de los cuales el HPV 16, 18, 33, 35, 39, 49, 51, 52 y 56 serían de alto riesgo para el origen de esta enfermedad. Los anticonceptivos, la inmunodepresión y el humo del cigarrillo se consideran cofactores del HPV en la génesis del cáncer de cuello uterino.

El carcinoma epidermoide constituye el tipo histológico más frecuente (85-90%). La mayoría de las lesiones se iniciarían como CIN (neoplasia intraepitelial cervical), progresando a carcinoma *in situ* y luego a enfermedad invasora. La lesión intraepitelial de bajo grado (CIN I, SIL de bajo grado), se asocia por lo general con los subtipos de HPV de bajo riesgo, las lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN II y III, SIL de alto grado) suelen asociarse con HPV de alto riesgo, comportándose como lesiones precursoras del cáncer de cuello.

La incidencia de cáncer de cuello uterino en la República Argentina según datos del Registro de Tumores de Concordia es de 30,6/100.000 mujeres, mientras que la tasa de mortalidad en el período 1997-2001 fue del 4,5/100.000, con una gran variación entre las provincias, siendo en varias de ellas la primer causa de muerte por cáncer entre las mujeres.

METODOLOGIA DIAGNOSTICA

- Examen ginecológico con evaluación de parametrios por tacto rectal. Eventualmente bajo anestesia general.
- Examen de grupos ganglionares: inguinales, axilares, supraclaviculares.
- Con adenopatías palpables: punción biopsia con aguja fina.
- Citología.
- Colposcopia.
- Biopsia para confirmar histología.
- Análisis de laboratorio.
- Rx de tórax.
- Urograma excretor.
- Cistoscopia

- Rectosigmoideoscopia.
- Tomografía axial computada, abdómino-pelviana.

ESTADIOS EVOLUTIVOS SEGUN FIGO (1994)*

Estadíos

- 0 Carcinoma pre-invasor (carcinoma *in situ*).
- I Carcinoma limitado al cuello uterino.
La extensión al cuerpo no debe ser tenida en cuenta.
- Ia* Carcinoma invasor diagnosticado sólo por microscopia (toda lesión macroscópicamente visible, aún con invasión superficial, es considerada estadio *Ib*).
- Ia1 Invasión del estroma no mayor de 3 mm en profundidad y menor de 7 mm en extensión superficial.
- Ia2 Invasión del estroma mayor de 3 mm pero no mayor de 5 mm en profundidad, con una extensión superficial de 7 mm o menos.
- Ib Lesión clínicamente visible, limitada al cuello o lesión microscópica mayor al *Ia2*.
- Ib1 Lesión clínicamente visible menor o igual a 4 cm en su mayor dimensión.
- Ib2 Lesión clínicamente visible mayor de 4 cm en su mayor dimensión.
- II Tumor que se extiende más allá del cuello pero no llega a la pared pelviana y/o carcinoma que infiltra vagina pero no su tercio inferior.
- IIa Sin invasión parametrial.
- IIb Con invasión parametrial.
- III Tumor que se extiende hasta la pared pelviana, (no hay espacio libre entre el tumor y la pared pelviana y/o carcinoma que infiltra tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o falta de funcionamiento renal).
- IIIa Tumor que involucra tercio inferior de vagina, no extendido a pared pelviana.
- IIIb Tumor que se extiende a pared pelviana y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionando.
- IVa Tumor que invade mucosa de vejiga o recto.
Nota: la presencia de edema buloso no es suficiente para clasificar un tumor como estadio IV.
- IVb Metástasis a distancia.

Nota: la profundidad de invasión no debería ser mayor de 5 mm tomada desde la base del epitelio o de la superficie glandular desde donde se origina. La profundidad de invasión es definida como la medida del tumor desde la unión epitelioestromal o del epitelio superficial de la papila hasta el punto más profundo de invasión. El espacio vascular involucrado, venoso o linfático no afecta la clasificación.

* Si bien existe el sistema TNM de la UICC, el uso general hace preferible la clasificación de la FIGO en todas las localizaciones ginecológicas.

TRATAMIENTO

Neoplasia intraepitelial cervical

*CIN I (SIL de bajo grado)

Conducta expectante o terapia destructiva local (topificaciones con ácido tricloroacético).

*CIN II - CIN III (SIL de alto grado)

Conización cervical

Como tratamiento definitivo en mujeres con cono suficiente.

Histerectomía total

Se evaluará cada caso en particular si se presentan uno o mas de estos factores:

- Cono insuficiente por lesión o extensión a menos de 1 cm del orificio cervical interno.
- Paciente mayor de 35 años.
- Difícil seguimiento.
- Patología asociada.
- Con deseos de maternidad.

Estadio 0

Conización cervical

- Como diagnóstico en todos los casos.
- Como tratamiento definitivo, en pacientes menores de 35 años, con cono suficiente.

Histerectomía total

- Cono insuficiente por lesión o por extensión.
- Paciente mayor de 35 años.
- Patología asociada.
- Paciente de difícil seguimiento.
- Con deseos de maternidad se evaluará cada caso en particular.

Estadio I

Estadio Ia1

Carcinoma microinvasor diagnosticado por conización.

Conización cervical

Como tratamiento definitivo en pacientes menores de 35 años, con cono suficiente y con deseos de maternidad.

Histerectomía total

En pacientes que presenten:

- Cono insuficiente por extensión a menos de 1 cm del orificio cervical interno.
- Edad mayor a 35 años.
- Con deseos de maternidad se evaluará cada caso en particular.
- Patología asociada.
- Difícil seguimiento.
- (Con anexectomía bilateral en pacientes mayores de 45 años.)

Estadio Ia2

1. Tratamiento quirúrgico: operación de Wertheim Meigs

En pacientes con buen estado general, bajo riesgo quirúrgico, delgadas, sin complicaciones clínicas (enfermedades renales, enfermedades cardiovasculares), con patología abdominal asociada, con edad menor o igual a 65 años.

2. Radioterapia exclusiva

Pacientes obesas, con alto riesgo quirúrgico o edad mayor a 65 años.
Telecobaltoterapia 50 Gy en pelvis + braquiterapia 35-40 Gy en dos tiempos.

Estadío Ib

Estadío Ib1

Variantes de tratamiento

1. Tratamiento quirúrgico: operación de Wertheim Meigs (colpoanexohisterectomía total ampliada con linfadenectomía pelviana)

En pacientes con: buen estado general, bajo riesgo quirúrgico, delgadas, sin complicaciones clínicas (enfermedades renales, enfermedades cardíacas), edad menor o igual a 65 años, patología abdominal asociada.

Radioterapia post-operatoria:

- Ganglios positivos por histología. Telecobaltoterapia + radium vaginal.
- Escaso margen en el manguito vaginal. Radium vaginal.

2. Radioterapia exclusiva

Alto riesgo quirúrgico, obesidad o edad mayor a 65 años.
Telecobaltoterapia en pelvis 50 Gy + braquiterapia 35-40 Gy en dos tiempos.

Estadío Ib2

Variantes de tratamiento

1. Radioterapia exclusiva

Alto riesgo quirúrgico, obesidad, edad mayor a 65 años.
Telecobaltoterapia en pelvis 50 Gy + braquiterapia 35-40 Gy en dos tiempos.

2. Quimioterapia neoadyuvante + cirugía radical

Criterios de inclusión:

- Edad menor o igual a 65 años.
- Performance status grados 0-1.
- Consentimiento informado.
- Sin tratamiento previo, excepto conización.

Criterios de exclusión:

- Contraindicación para quimioterapia y/o cirugía.
- Sospecha de adenopatías lumboaórticas por TAC.
- Otra neoplasia maligna presente (criterio relativo).
- Embarazo.

Esquema de tratamiento:

Quimioterapia neoadyuvante:

CDDP (cisplatino) días 1 y 21.

5Fluor Uracilo: 800mg/m²/día, días 1 al 4. Se repite cada 21 días.

Valoración clínica de la respuesta:

A) Pacientes respondedoras pasibles de cirugía: Tumor central menor o igual a 4 cm se les realizará cirugía (operación de Wertheim Meigs)

B) Pacientes no respondedoras (tumor mayor a 4 cm) o con progresión pelviana se consideran no pasibles de cirugía y realizarán radioterapia según el esquema mencionado.

Estadio II a y b

Variantes de tratamiento

1. Radioterapia exclusiva

Telecobaltoterapia 50 Gy en pelvis + braquiterapia 35-40 Gy en dos tiempos.

2. Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical

Quimioterapia neoadyuvante: según esquema y criterios de inclusión y exclusión mencionados en el Estadio Ib2.

Valoración clínica de la respuesta:

A) Pacientes respondedoras pasibles de cirugía: Tumor central menor o igual a 4 cm y respuesta clínica completa parametrial, cirugía y radioterapia según esquema de tratamiento descrito en el estadio Ib2.

B) Pacientes no pasibles de cirugía: Tumor central mayor de 4 cm y/o respuesta clínica parcial parametrial. Se realizará radioterapia.

3. Quimioradiante concurrente

Quimioterapia con Platino + Tratamiento radiante descrito.

Estadio III a y b

Radioterapia exclusiva

Telecobaltoterapia 50 Gy + braquiterapia 35-40 Gy.

Nota: Se está realizando un protocolo de investigación utilizando el tratamiento quimiorradiante simultáneo para estadios avanzados, acorde con la actual tendencia.

Estadio IV

1. Radioterapia

El tratamiento radiante paliativo del cáncer de cuello uterino es a dosis radicales. Sólo radioterapia externa.

2. En pacientes con obstrucción urinaria y/o fecal

Se evaluará la posibilidad de derivación urinaria y/o fecal.

3. Quimioterapia

Poliquimioterapia con cisplatino.

Carboplatino + Paclitaxel.

Vinorelbine.

Situaciones especiales: Embarazo

Carcinoma *in situ*

Hasta la semana 20 de embarazo: conización. Seguimiento con citología durante el embarazo y parto vaginal.

Embarazo mayor de 20 semanas: se aguarda la edad gestacional que asegure la vitalidad fetal extrauterina (34 semanas), cesárea abdominal y conización en el puerperio.

Carcinoma infiltrante

Hasta la semana 20 del embarazo: tratamiento según el estadio, como en la paciente no embarazada.

Embarazo mayor de 20 semanas: se aguarda la edad gestacional que asegure la vitalidad fetal extrauterina (34 semanas), cesárea abdominal y luego tratamiento según el estadio como en la no embarazada.

Carcinoma de muñón

Tratamiento según el estadio.

Persistencia y/o recidiva

Persistencia (sin período libre de enfermedad) y/o recidiva (respuesta clínica completa al finalizar el tratamiento primario y período libre de enfermedad de por lo menos tres meses).

- En casos de persistencia o recidiva con tratamiento quirúrgico primario: tratamiento radiante.
- Persistencia o recidiva central con tratamiento radiante completo: cirugía de rescate (histerectomía radical).
- Recidiva no central sin llegar a pared pelviana: evaluación de cada caso en particular, eventual exenteración pelviana.
- Recidiva no pasible de tratamiento quirúrgico ni radiante: con buena función renal: quimioterapia.
- Se está realizando un protocolo de investigación para evaluación de sobrevida y calidad de vida de las pacientes que realizan quimioterapia y aquellas a las que se les brinda sólo control clínico de síntomas.

Variantes de tratamiento radiante

- Dosis de telecobaltoterapia entre 60-65 Gy se emplearán en las pacientes que por extensión de su enfermedad (estadios avanzados) no presenten condiciones favorables para braquiterapia.
- Boost parametral: se reserva para pacientes con enfermedad avanzada que a pesar de presentar buena respuesta central a los 44-50 Gy presenten persistencia a nivel parametral distal. Se realizarán 200 cGy en tres fracciones únicas sobre el parametrio afectado.
- La braquiterapia se realiza en dos tiempos de 48 hs. separados entre sí por dos semanas. Los casos que así lo requieran podrán realizar un tercer implante de 24 hs.

SEGUIMIENTO

1. Los dos primeros años

Cada tres meses: PAP, examen abdominopelviano, examen de grupos ganglionares.

Cada seis meses: Exámenes de laboratorio. Rx de tórax.

2. A partir de los dos años hasta los cinco años de seguimiento

Cada seis meses: PAP, examen abdominopelviano y de grupos ganglionares.

Una vez por año: exámenes de laboratorio. Rx tórax.

3. Después de los cinco años

Una vez por año: PAP, examen abdominopelviano, examen de grupos ganglionares, análisis de laboratorio, Rx de tórax.

Ante la sospecha de recurrencia o de complicaciones

Se evaluará cada caso en particular y se solicitará:

- Urograma excretor: ante la sospecha de obstrucción urinaria o fistulas.
- TAC abdominopelviana.
- Punción con aguja fina de adenopatías palpables.

CÁNCER DE VULVA

EPIDEMIOLOGIA

Históricamente el cáncer de vulva representa el 5% de todas las enfermedades malignas ginecológicas. Durante los últimos años parecería que la incidencia tiende a aumentar, y se podría deber a un continuo crecimiento de la edad promedio de la población femenina, lo cual causa un incremento en el número de personas con riesgo de desarrollar enfermedad tumoral. La gran mayoría son de origen epidermoide y aparece más frecuentemente en mujeres mayores de sesenta años. Hay un grupo, de aproximadamente el 10%, que tiene menos de cuarenta años al momento del diagnóstico. En la patogénesis de esta neoplasia no influye la cantidad de embarazos o partos, ni raza o cultura alguna. El cáncer vulvar es común en las mujeres de escasos recursos y esto ha sostenido la hipótesis de que la higiene personal y el cuidado médico inadecuado son factores que a menudo contribuyen al desarrollo de la afección.

En realidad, la causa del cáncer de vulva es desconocida. Algunos datos sustentan que estas neoplasias se pueden originar a partir de las distrofias vulvares, con sus clásicos síntomas de prurito y ardor. Como patología asociada es muy frecuente diabetes, obesidad, hipertensión y arterioesclerosis; el virus del HPV también es sospechoso de su etiología, sobretodo en el grupo de mujeres menores de cuarenta años. Puede localizarse en cualquier lugar de la vulva, pero el 70% lo hace en los labios mayores y menores; en algunos casos puede tener patrón de crecimiento multifocal.

La vulva es un órgano externo, y de fácil acceso para diagnóstico, teniendo entonces que efectuar biopsias de todas las lesiones sospechosas como nódulos, úlceras, hiperqueratosis o áreas fuertemente pigmentadas, aún en pacientes asintomáticas, dado que tomando estos recaudos se tiene una excelente oportunidad de prevenir los estadios avanzados, que actualmente constituyen el 50% de los casos.

Histología

Frecuencia de las neoplasias vulvares de acuerdo con el tipo histológico.

Tipo de tumor	Porcentaje
Epidermoide	85
Melanoma	5

Sarcoma	2.2
Basocelulares	1.4
Gl. de Bartholino (Adenocarcinoma)	1.2
Gl. de Bartholino (Pavimentoso)	0.4
Gl. de Bartholino (Adenocarcinoma quístico)	0.6
Anáplasicos	4.2

Di Saia y cols.

Estadificación (FIGO 1994)

Estadío 0: Carcinoma *in situ*.

Estadío I: Tumor confinado a la vulva y/o periné, tumor menor de 2 cm, ganglios negativos.
 Ia: Invasión estromal menor a 1mm.
 Ib: Invasión estromal mayor a 1 mm.

Estadío II: Tumor confinado a la vulva y/o periné, tumor mayor de 2 cm, ganglios negativos.

Estadío III: Tumor de cualquier tamaño con:
 a) Compromiso de uretra inferior y/o vagina o ano.
 b) Metástasis ganglionares regionales unilaterales.

Estadío IVa: El tumor compromete la uretra superior, mucosa vesical, mucosa rectal, pelvis ósea y/o ganglios regionales bilaterales.

Estadío IVb: Tumor de cualquier tamaño con metástasis a distancia, incluyendo ganglios pelvianos.

Factores pronósticos

Estadío.

Tamaño tumoral.

Status ganglionar.

Grado de diferenciación histológica.

Profundidad de infiltración.

Invasión de los espacios vasculares y/o linfáticos .

Metodología diagnóstica

- Examen ginecológico, incluye tacto rectal.
- Biopsia del tumor.
- Examen físico completo.
- Exploración de grupos ganglionares: inguinales, axilares, supraclaviculares y cervicales.
- Si hubiera adenopatías palpables: punción con aguja fina (PAF).
- Exámenes complementarios:
 - Laboratorio de rutina con serología para HIV y hepatitis (con consentimiento informado).
 - Rx de tórax.
 - TAC abdómino-pelviana, con y sin contraste.
 - RNM: reservada sólo para casos especiales que así lo requieran.
 - Cistoscopia.
 - Rectosigmoideoscopia.

TRATAMIENTOS

Tumores epidermoideos

Estadío 0: Exéresis radical local (ERL): Extirpación de la lesión con margen de 2 cm de tejido sano lateralmente y hasta plano músculo aponeurótico o tejido graso de la fosa isquiorectal en profundidad, según corresponda por su ubicación.

Vulvectomía simple en casos de localización multicéntrica.

Estadío Ia: Exéresis radical local, sin linfadenectomía inguino femoral.

Estadío Ib: En localizaciones laterales:

Exéresis radical local con linfadenectomía inguino femoral homolateral; si los ganglios resultaran con metástasis, en la biopsia por congelación, efectuar linfadenectomía bilateral (se transformó en estadío III).

En localizaciones centrales:

Exéresis radical local con linfadenectomía inguino femoral bilateral.

Estadío II: Con tumor menor de 4 cm:

Vulvectomía radical con linfadenectomía inguino femoral bilateral. Abordaje por tres incisiones separadas.

Con tumor mayor de 4,1 cm: Tratamiento quimio-radiante simultáneo.

Estadío III: Tumor menor de 4 cm, que no compromete uretra inferior, vagina o ano:

Vulvectomía radical con linfadenectomía inguino femoral bilateral. Terapia radiante en regiones inguinales: 50 Gy, con un fraccionamiento diario de 180 cGy.

Tumor mayor de 4 cm, o que compromete uretra inferior, vagina o ano: tratamiento quimio-radiante simultáneo.

Estadío IVa: Tratamiento quimio-radiante simultáneo.

Estadío IVb: Tratamiento radiante en región vulvar.

Quimioterapia.

Se está desarrollando en el Instituto un protocolo de investigación sobre estudio histológico del ganglio centinela y su correlación con el estado de los otros ganglios del mismo grupo regional. El objetivo final es determinar si es válido que con ganglio centinela negativo no se efectúe la linfadenectomía completa, presumiendo que todos son negativos. Todavía no existen resultados definitivos.

La ubicación del ganglio centinela se efectúa por el método colorimétrico con Isosulfan Blue y por el método radioisotópico con coloide marcado con Tecnecio 99.

Descripción del tratamiento

quimio-radiante simultáneo

(adaptado del esquema de Nigro para carcinoma del canal anal)

Se incluyen en este tratamiento a todas las pacientes con tumores localmente avanzados o recidivados mayores de cuatro cm o de cualquier tamaño que por su localización no permita obtener margen de tejido sano sin comprometer órganos vecinos en la resección quirúrgica (Cirugía exenterativa); precisamente se trata de evitar las grandes resecciones tisulares y/o las cirugías de exenteración y que las pacientes conserven sus emuntorios naturales (recto y vejiga), con iguales o mejores resultados que con la cirugía ultraradical.

Esquema del tratamiento

Mitomycin C: única infusión IV el día 1º.

5-Fluoruracilo: en infusión IV continua días 1º al 4º.

Este esquema se repite cada 21 días, dos ciclos en total. Simultáneamente con el 1er. ciclo se inicia terapia radiante:

50 Gy con un fraccionamiento diario de 180 cGy. En algunos casos de persistencia tumoral se puede agregar una dosis de 20 a 25 Gy.

Evaluación de la respuesta

Respuesta clínica completa: desaparición macroscópica del tumor.

Respuesta clínica parcial: reducción del tumor mayor al 50%.

Las pacientes con respuesta clínica completa son sometidas a múltiples biopsias, si todas son negativas permanecen en control sin ningún tipo de cirugía.

Con enfermedad microscópica o persistencia macroscópica, se efectúa una cirugía sin grandes resecciones de tejido y siempre conservando los órganos vecinos.

Seguimiento

Durante el 1er. y 2º año luego del tratamiento se efectuarán controles cada tres meses.

Desde el 3º al 5º año después del tratamiento, los controles se harán cada 6 meses.

A partir del 5º año se controlarán anualmente.

Los controles, además del examen clínico y ginecológico, podrán incluir estudios radiológicos, endoscópicos e histológicos según corresponda.

Sobrevida

Los índices de sobrevida están directamente relacionados con la extensión de la enfermedad en el momento que se realiza el tratamiento.

Hacker informa una sobrevida a los 5 años para el estadio I del 95% y del 90% en el estadio II. Sin considerar el estadio, y tomando en cuenta solamente el status ganglionar, la sobrevida a los 5 años es del 95% con ganglios negativos y del 57% con más de dos ganglios positivos.

En nuestra serie del Instituto "Ángel H. Roffo", de 77 pacientes evaluables la sobrevida a 5 años fue del 92% para el estadio I, 81,8% para el estadio II, 56% para el estadio III, 12% en estadio IVa y 0 en estadio IVb. Considerando solamente el status ganglionar la sobrevida a 5 años fue del 84,6% con ganglios negativos, del 81% con un solo ganglio positivo, y del 14% con más de tres ganglios positivos. Ahora bien, considerando conjuntamente las pacientes que tenían un solo ganglio positivo y las que tenían más de dos ganglios positivos, la sobrevida a 5 años fue del 44%.

OTROS TUMORES MALIGNOS DE VULVA

Carcinoma verrugoso de Ackerman

Es considerado como una variedad especial de carcinoma epidermoide y fue descrito por primera vez en 1948 para lesiones de la cavidad oral. En su localización vulvar constituye también un tumor de muy lenta evolución, con crecimiento destructivo local y buen pronóstico, siendo excepcional su diseminación ganglionar. Considerado clásicamente como un carcinoma intraepitelial, actualmente se acepta que puede tener infiltración superficial del estroma y que con su característico patrón de crecimiento de la interfase dermo - tumoral avanza destruyendo las estructuras vulvares pudiendo llegar inclusive hasta el plano óseo. El diagnóstico del carcinoma verrugoso vulvar, que se presenta bajo la forma de extensas lesiones vegetantes que comprometen importantes sectores de la vulva, requiere de un exhaustivo estudio histopatológico del total de la lesión y con especial atención a sus estratos basales para asegurar el diagnóstico diferencial con el condiloma acuminado por un lado, y con el carcinoma epidermoide bien diferenciado infiltrante por el otro, o bien descartar su asociación.

Tratamiento

La terapéutica quirúrgica es la única adecuada, siendo de elección la exéresis radical local siempre que su tamaño y ubicación permitan buen margen de seguridad; caso contrario se debe practicar la vulvectomía radical. No corresponde efectuar la linfadenectomía regional (la diseminación ganglionar es muy poco frecuente). El tratamiento radiante está contraindicado: es ineficaz y puede inducir transformaciones anaplásicas.

Enfermedad de Paget

Es muy poco frecuente en la vulva. Se asocia con prurito o lesiones vulvares hiperémicas, engrosadas, con focos de excoiaciones e induración. La palpación es importante porque los cambios vulvares pueden ser superficiales, pero se debe descartar el adenocarcinoma subyacente que en general se hace evidente a causa del grosor y del efecto tumoral debajo de las alteraciones epiteliales. Por este último motivo siempre deben hacerse biopsias de las lesiones en toda su extensión, tanto superficiales como en la profundidad. El hallazgo histológico típico es una epidermis engrosada, a menudo acantósica, células grandes con citoplasma claro granular; frecuentemente una sola capa de células pavimentosas separa las células de Paget de la epidermis, pero las células neoplásicas pueden estar en contacto directamente con la dermis.

Tratamiento

Sin la presencia de un adenocarcinoma subyacente es una verdadera neoplasia intraepitelial y puede ser suficiente una exéresis radical local. En caso de lesiones muy extendidas habrá que efectuar vulvectomía radical.

Con la presencia de un adenocarcinoma subyacente debe ser tratada como una enfermedad maligna invasora: Vulvectomía radical con linfadenectomía bilateral.

Melanoma

El melanoma de la vulva es raro, solo representa el 5% de todos los tumores vulvares, pero es el más frecuente luego de los epidermoides. Se origina probablemente en una lesión que contiene un nevo compuesto; por este motivo deben ser extirpados todos los nevos pigmentados. Los melanomas suelen ser pigmentados y elevados y estar ulcerados; cuando son histológicamente amelanocíticos se los puede diagnosticar equivocadamente como cánceres indiferenciados de células pavimentosas, y en estos casos la inmunopatología es de utilidad. El pronóstico está en relación con la ubicación (los centrales tendrían peor evolución que los laterales), el tamaño tumoral, la profundidad de invasión, presencia de ulceración e invasión vascular. Se utilizan la clasificación de Clark, que considera 5 niveles y mide el nivel de invasión de la dermis hasta el tejido subcutáneo, y el índice de Breslow que mide el mayor grosor de la porción invasora desde < 0,85 mm hasta > 4 mm. Como en la vulva estas clasificaciones ocasionaban alguna dificultad por la falta de definición clara de la zona de transición cutáneo mucosa, Chung propuso una combinación de ambas clasificaciones otorgándole a cada nivel de Clark otros valores de profundidad de Breslow. Actualmente se utiliza el sistema de microestadificación de la American Joint Committee para el melanoma de piel, considerado por el GOG (Grupo Oncológico Ginecológico de EE.UU.) en un estudio prospectivo como el mejor predictor de pronóstico y período libre de enfermedad (combina: Clark, Breslow, invasión vascular, ulceración).

Tratamiento actual

Exéresis radical local siempre que el tamaño tumoral permita buen margen de seguridad quirúrgico. Con tumores que no cumplan el requisito anterior: vulvectomía radical.

Investigación del ganglio centinela: se lo localiza previamente con inyección de colorante peritumoral (Isosulfan Blue) o coloide radioactivo (Tc 99). Biopsia por congelación: si es positivo se completa la linfadenectomía; en caso negativo no se efectúa linfadenectomía.

Para el melanoma esta conducta ante el ganglio centinela es generalmente aceptada, no ocurriendo lo mismo ante carcinomas epidermoides donde, como ya fue expresado anteriormente, no existen todavía resultados definitivos.

En resumen: sólo se efectuará linfadenectomía en caso de ganglios inguino femorales palpables clínicamente positivos, o positivos por punción, o ganglio centinela positivo.

Sarcoma

El sarcoma de localización vulvar es sumamente raro, y aún en grandes centros oncológicos la experiencia es limitada. El grado histológico parece ser el factor pronóstico más importante. El rabdomiosarcoma indiferenciado tiene muy mala evolución dado su rápido crecimiento y su tendencia a metastatizar rápidamente. El leiomioma bien diferenciado crece lentamente y las recidivas son tardías.

Tratamiento

Los tumores pequeños y de bajo grado de malignidad pueden ser tratados con una exéresis radical local amplia, pero con estricto seguimiento dadas las posibilidades de recidivas.

Los tumores más voluminosos y de grado de malignidad alto deben ser tratados con vulvectomía radical. La linfadenectomía no está indicada dado que no modifica la aparición de metástasis.

CANCER DE VAGINA

Representa solo el 1% de todos los cánceres ginecológicos.

El sistema FIGO de estadificación para el carcinoma de vagina es clínico, y si la lesión compromete el exocervix o la vulva se lo debe considerar como un tumor primario de esas localizaciones.

Estadificación (FIGO)

Estadío 0: Carcinoma *in situ*.

Estadío I: Carcinoma limitado a la pared vaginal.

Estadío II: Carcinoma que infiltra el paracolpos, pero no llega a la pared pelviana.

Estadío III: Carcinoma que infiltra el paracolpos, llegando a pared pelviana.

Estadío IVa: Compromiso de órganos vecinos y / o extensión más allá de la pelvis.

Estadío IVb: Metástasis a distancia.

Tratamiento

En general se prefiere el tratamiento radiante en dosis de 4.000 a 5.000 cGy en pelvis total y, según respuesta, implantes de braquiterapia con dosis que oscilan entre 2.000 a 4.000 cGy.

En algunos casos especiales de localización en el tercio superior de la vagina podría tratarse quirúrgicamente como un tumor cervical. Por otro lado, las lesiones tumorales del introito vaginal se podrían tratar quirúrgicamente como un tumor vulvar.

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL (ETG)

DEFINICION - EPIDEMIOLOGIA – FACTORES DE RIESGO

Bajo el nombre de enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) se agrupa a una serie de entidades anatómo-clínicas que tienen en común el originarse a partir del tejido trofoblástico del embarazo, siendo por tanto indispensable la existencia de una gestación actual o pasada para su aparición.

La incidencia de ETG varía según la región geográfica y el grupo racial que se considere, así como de los criterios histopatológicos que se empleen para su diagnóstico. En términos generales podemos decir que en países occidentales y predominantemente de raza blanca, la incidencia es de 1/1000 embarazos, mientras que en países asiáticos la incidencia varía entre el 2/1000 (Japón) y el 9/1000 (Indonesia).

Se han descrito gran cantidad de probables factores de riesgo de ETG, sin embargo solo tres de ellos han sido bien establecidos como tales: a) edad materna < 20 y > 35 años, b) raza amarilla y c) historia previa de ETG (30-80% de los coriocarcinomas son precedidos por un embarazo molar).

Anatomía Patológica – Factores pronóstico – Citogenética

Histopatológicamente se distinguen las siguientes entidades:

- Mola hidatiforme

Total
Parcial
Invasora
- Coriocarcinoma
- Tumor del sitio placentario

La mola hidatiforme (MH) se caracteriza histológicamente por la presencia de 2 componentes: 1. degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y 2. hiperplasia circunferencial del sincitiotrofoblasto. Este último elemento permite el diagnóstico diferencial con el aborto hidrópico, en el que solo se encuentra degeneración hidrópica en varios estadios evolutivos.

Las dos características mencionadas se hallan difusamente distribuidas en todo el trofoblasto en la MH completa, mientras que en la parcial se hallan limitadas a sectores de la masa placentaria, siendo la hiperplasia moderada y predominantemente del sincitiotrofoblasto en esta última. Por otra parte, es excepcional que la MH completa presente estructuras embrionarias (se han descrito algunos casos), mientras que en la parcial siempre se reconoce la presencia de algún elemento embrionario que puede variar desde vasos fetales hasta un feto intacto.

El coriocarcinoma (CC) se presenta macroscópicamente como un tumor sólido, hemorrágico, de tamaño variable y que invade y destruye el miometrio. Microscópicamente se caracteriza por la presencia de una población dimórfica de cito y sincitiotrofoblasto con importantes atipias citológicas, sin formación de vellosidades coriales y con invasión miometrial. La inmunohistoquímica permite la detección de gonadotropina coriónica humana (HCG).

El tumor del sitio placentario (TSP) constituye una entidad de comportamiento generalmente benigno, derivada de la línea celular del trofoblasto intermedio, que es aquél que se origina del disco citotrofoblástico del cual emana para anclar la vellosidad a la placa basal. El 95% de los TSP se originan a partir de un embarazo a término, aunque ocasionalmente puede originarse de un aborto o una MH. Un elemento importante que permite su diagnóstico diferencial con el CC o el nódulo del sitio placentario (entidad benigna originada por la involución incompleta del sitio de implantación de un embarazo antiguo) es la presencia de lactógeno placentario humano (LPH) detectable por inmunohistoquímica. Solo el 10% de los TSP producen metástasis alejadas, pero en estos casos es casi siempre mortal.

Se han propuesto gran cantidad de factores pronóstico histológicos en la ETG (Ewing, Hertig, Elston y Bagshawe, etc.), pero ninguno de ellos ha sido ampliamente aceptado y su utilidad clínica es muy discutida, por lo que no los empleamos en nuestra institución.

El análisis citogenético de la MH completa demuestra que posee un cariotipo diploide pero con todo el ADN cromosomal de origen paterno (diploidía diándrica), siendo el 75-85% 46 XX y el resto 46 XY. Se han elaborado 3 probables mecanismos de producción de la diploidía diándrica: 1. endorreplificación, 2. dispermia y 3. fertilización por un espermatozoide diploide, cuya descripción excede los objetivos de estas normas.

La MH parcial presenta un cariotipo poliploide, generalmente triploide: 69 XXX, 69 XXY o 69 XYY con 1/3 del ADN cromosomal de origen materno y 3/4 de origen paterno (triploidía diándrica). Debido a que la formación de embrión requiere la presencia de material cromosómico materno, la MH parcial siempre presenta estructuras embrionarias mientras que la completa solo excepcionalmente. Se han descrito varios modelos de producción de la triploidía diándrica cuya descripción excede los objetivos de estas normas.

Factores pronóstico – Estadificación

Hablar de pronóstico en ETG es referirse a la posibilidad de desarrollar enfermedad post-molar (mola persistente, metastásica y coriocarcinoma). Dicha posibilidad luego de la evacuación uterina es del 4-10% en la MH parcial y del 20% en la completa.

En un intento de establecer un pronóstico de la ETG, se han propuesto varias clasificaciones basadas en características clínicas, histológicas, epidemiológicas y bioquímicas, ninguna de las cuales ha sido universalmente aceptada. No obstante, la elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos son las más empleadas en la actualidad. En el Instituto “Ángel H. Roffo” utilizamos la primera ya que tiene una mayor sensibilidad para definir poblaciones de riesgo (Tabla 1).

Tabla 1. Índice pronóstico de la OMS para ETG

Factor pronóstico	Puntaje			
	0	1	2	4
Edad	< 39	> 39	-	-
Embarazo precedente hidatíf.	mola	aborto	término	-
Intervalo (meses)*	4	4 - 6	7-12	> 12
βHCG	< 10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	> 10 ⁵
Grupos ABO (fem. x masc.)	-	0xA, Ax0	B, AB	-
Tamaño tumoral mayor (cm)	-	3 - 5	> 5	-
Sitio de metástasis	-	bazo, riñon	gastrointestinal	cerebro
Número de metástasis	-	1 - 4	4 - 8	> 8
Quimioterapia previa	-	-	monodrogas	≥ 2 drogas

* Intervalo entre el final del embarazo antecedente y el inicio de quimioterapia.

El puntaje total se obtiene de la suma de los puntajes individuales para cada factor pronóstico. 0-4 bajo riesgo, 5-7 riesgo intermedio, ≥ 8 alto riesgo.

Metodología diagnóstica

El diagnóstico de ETG se basa en tres pilares: a) clínica, b) dosaje de β HCG y c) ecografía.

a) *Clínica*: los signos y síntomas más frecuentes se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2. Signos y síntomas en ETG (adaptado de *Seminars in Oncology* 1995)

Signos/síntomas	Frecuencia (%) [*]
Sangrado vaginal	100
Utero > que amenorrea	50
Hiperemesis gravídica	25
Gestosis hipertensiva	25
Quistes tecoluteínicos	15 - 30
Hipertiroidismo	< 10

^{*} Corresponde a MH completa y coriocarcinoma

La presencia de quistes tecoluteínicos se asocia a niveles de HCG > 100.000 mul/ml.

En la MH parcial la frecuencia de los signos y síntomas descriptos es mucho menor y muchas veces están ausentes.

b) *β HCG*: en embarazos normales la HCG alcanza su mayor nivel (50.000-100.000 mul/ml) alrededor de la semana 12 y luego desciende. Si bien no puede establecerse un punto de corte para el diagnóstico, niveles > 200.000 mul/ml son sugestivos de ETG. La relación β HCG libre/HCG total parecería ser importante en la predicción de ETG persistente cuando la misma es > 4.

c) *Ecografía*: es el método de diagnóstico por imágenes de elección, aunque su sensibilidad en la MH parcial es menor que en la completa. El eco-doppler color y la resonancia nuclear magnética (RMN) son de mayor utilidad en la evaluación de pacientes con enfermedad trofoblástica persistente y no se las solicita de rutina para el diagnóstico inicial.

Una vez confirmado el diagnóstico de ETG, se procederá a la evaluación integral de la paciente lo cual incluye: par radiográfico de tórax, ecografía hepática, laboratorio de rutina que debe incluir estudio de coagulación, recuento de plaquetas y hepatograma. Otros estudios complementarios se solicitarán solo en caso de sintomatología (ej.: TAC de cerebro en caso de convulsiones, cistoscopia en caso de hematuria, etc.).

Tratamiento y seguimiento

Mola hidatiforme

1. Evacuación uterina

Se puede realizar mediante dilatación y legrado bajo anestesia general y goteo ocitócico continuo en úteros de un tamaño no mayor a 12-14 semanas, o bien mediante el uso de prostaglandinas o misoprostol para provocar el aborto molar y luego completar la evacuación con legrado aspirativo y quirúrgico (bajo goteo ocitócico continuo). Este último método es aconsejable en úteros > a 14 semanas de gestación, aunque hay reportes de una mayor diseminación hematológica con su empleo cuando se lo compara con la dilatación y legrado.

En úteros de tamaño > a 14 semanas es recomendable disponer de una vía central y sangre compatible durante el procedimiento, debido a la posibilidad de embolización pulmonar y/o hemorragia que requiera rápida expansión del volumen plasmático o transfusiones.

En términos generales no consideramos necesario el uso rutinario de ecografía intraoperatoria, pero ésta puede ser de utilidad en casos donde existan dudas de una adecuada evacuación. La ecografía intraoperatoria no reduce el riesgo de perforación accidental y no reemplaza a la habilidad y experiencia del operador.

En caso de sospecha de perforación uterina accidental puede estar indicado (si la clínica lo justifica) una laparoscopia para evaluar el sitio de perforación y, eventualmente, su reparación.

La histerectomía tiene las siguientes indicaciones: hemorragia incoercible, infección uterina grave que no responde al tratamiento médico y perforación accidental o por mola invasora que no pueda solucionarse por otros métodos. Ocasionalmente, la histerectomía combinada con monoquimioterapia puede estar indicada en pacientes con ETG persistente no metastásica sin deseo de mayor paridad o en aquellos casos con enfermedad confinada al útero resistente a la quimioterapia. De existir quistes tecoluteínicos, estos no deben ser extirpados a menos que se compliquen con torsión de su pedículo, ya que retrogradan espontáneamente luego de la evacuación uterina.

En caso de pacientes Rh negativas no debe olvidarse la administración de gammaglobulina anti-D dentro de las 72 hs. de la evacuación uterina.

Luego de la evacuación uterina el riesgo de enfermedad trofoblástica persistente es del 0-10% en la MH parcial y del 15-25% en la MH completa. Es por ello que se requiere de un seguimiento estricto, particularmente en esta última. Existen varios esquemas de seguimiento, ninguno de los cuales ha demostrado su superioridad sobre los otros. El esquema que empleamos en el Instituto Roffo se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3. Esquema de seguimiento post-evacuación en mola hidatiforme completa*

-
1. Gammaglobulina anti-D en mujeres negativas.
 2. Anticoncepción durante 2 años.
 3. Examen pelviano mensual (cada 15 días en caso de quistes tecoluteínicos) hasta la negativización de la β HCG y luego trimestralmente durante 1 año.
 4. Dosaje seriado de β HCG semanal hasta obtener 3 valores negativos (< 5 mul/ml) sucesivos, luego mensualmente durante 1 año y trimestralmente durante hasta completar 2 años de seguimiento.
-

* En la MH parcial el seguimiento puede ser menos estricto y durante 6-12 meses.

La anticoncepción se realiza preferentemente con anticonceptivos orales combinados.

En condiciones de remisión normal, los títulos de β HCG se negativizan dentro de las 8 semanas post-evacuación, sin embargo hasta un 30% pueden demorar varios meses en negativizar la β HCG. Estas pacientes requieren un seguimiento más estricto ya que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad persistente.

2. Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico (quimioterapia) en la MH puede tener 2 variantes: a) profiláctico y b) terapéutico.

El uso de quimioprofilaxis con un solo agente (metotrexato) ha sido propiciado por algunos autores en pacientes de alto riesgo caracterizadas por títulos de β HCG > 100.000 mul/ml, útero > que amenorrea, quistes tecoluteínicos > 6 cm, preeclampsia o hipertiroidismo, aduciendo una reducción del 10-15% del riesgo de ETG persistente y una disminución de la posibilidad de embolización durante la evacuación. Sin embargo, su uso es muy criticado y no está ampliamente aceptado. En nuestro Instituto solo empleamos la quimioprofilaxis si alguno de los factores de riesgo mencionados se asocian a una curva de remisión de β HCG anormal (persistencia de β HCG elevada > 8 semanas).

Las indicaciones de quimioterapia como tratamiento de la ETG en el Instituto Roffo son: 1) elevación de los niveles de β HCG durante el seguimiento o un plateau de 3 dosajes semanales consecutivos, 2) aparición de metástasis y 3) diagnóstico histológico de coriocarcinoma. En caso de elevación o plateau de la β HCG no es necesario repetir el legrado uterino, pero sí debe determinarse la existencia y localización de metástasis a distancia mediante estudios complementarios que deben incluir obligatoriamente TAC de abdomen y pelvis, tórax y cerebro.

Las pacientes con ETG persistente no metastásica y aquellas con ETG metastásica de bajo y mediano riesgo (puntaje OMS ≤ 7) alcanzan una tasa de curación cercana al 100% con el empleo de monoquimioterapia (metotrexato o actinomicina D), mientras que aquellas con ETG metastásica de alto riesgo (puntaje OMS > 7) requieren de poliquimioterapia agresiva de inicio, con tasas de remisión que oscilan entre el 60 y el 80%. Los esquemas de quimioterapia empleados en el Instituto Roffo en la actualidad se ilustran en la Tabla 4.

Tabla 4. Esquemas de quimioterapia en ETG en el Instituto “Ángel H. Roffo”

Tipo de ETG	Esquema
ETG persistente no metastásica	Metotrexato semanal hasta 2 semanas posteriores a la negativización de la β HCG.
ETG maligna metastásica	
Bajo riesgo	ídem anterior.
En caso de mts. Pulmonares:	Platino + etopósido + bleomicina.
Alto riesgo	Platino + etopósido + bleomicina o Metotrexato + actinomicina D + ciclofosfamida.

Coriocarcinoma

Siempre que sea posible deberá confirmarse el diagnóstico por histología, aunque en algunos casos esto no es factible debido a su localización (no es infrecuente que la paciente debute con metástasis en SNC o hígado sin compromiso uterino). Por otra parte la toma biópsica se debe realizar con mucha precaución ya que se trata de un tumor muy sangrante con gran riesgo de hemorragia incoercible. En estos casos, el diagnóstico se basará en la clínica, los niveles de β HCG (usualmente > 100.000 mul/ml) y las imágenes.

La histerectomía tiene básicamente las mismas indicaciones que en la MH. El tratamiento sistémico del CC es idéntico al de la ETG metastásica de alto riesgo (Tabla 5). El seguimiento se realiza de igual forma que la MH completa.

PRONÓSTICO

Aproximadamente el 80% de las MH completas curan con la simple evacuación uterina. El 20% restante desarrollará una ETG persistente de las cuales el 75% será ETG persistente no metastásica, cuya curación es casi del 100% con el empleo de monoquimioterapia y el 25% será ETG persistente metastásica. De este grupo, aquellas de bajo riesgo (OMS < 8) obtendrán una curación del 90-100% con monoquimioterapia y las de alto riesgo una remisión del 60-80% con poliquimioterapia. La mayor parte de las pacientes podrán conservar su útero y tener embarazos posteriores una vez finalizado el período de seguimiento, aunque se les debe advertir sobre el mayor riesgo de repetir una ETG que la población general.