

MANEJO ACTUAL DEL CÁNCER MICROINVASOR DEL CÉRVIX

HOSPITAL DE SAN JOSÉ

Edmundo Mora MD*, Hernando Ruiz Camero MD**, Angel Miranda MD***, Rodrigo Ernesto Rodríguez MD****

Resumen

En el mundo el cáncer de cuello uterino ocupa el segundo lugar en incidencia después del de mama y cerca de tres cuartas partes de los casos ocurren en países en desarrollo. Durante las últimas dos décadas la incidencia en los Estados Unidos ha disminuido en casi un tercio gracias al advenimiento y la aplicación de programas de cribado. Desde hace tiempo se ha establecido la asociación entre el cáncer de cuello uterino y un agente causal transmitido en la relación sexual llamado virus de papiloma humano, que en la patogénesis tiene una prevalencia del ADN del VPH en más del 90% de las lesiones preinvasoras e invasoras. El carcinoma de cérvix se diagnostica en el 21% en mujeres jóvenes con vida sexual activa y que aun no han completado su deseo de paridad. Este artículo revisa las estrategias actuales en el manejo de los pacientes con carcinoma microinvasor de cérvix y considera los mecanismos de acción terapéutica.

Palabras clave: carcinoma microinvasor, conización, linfadenectomía.

Abreviaturas: VPH, virus del papiloma humano; NIC, neoplasia intracervical; LIE, lesión intraepitelial.

CURRENT MANAGEMENT STRATEGIES FOR MICROINVASIVE CERVICAL CANCER HOSPITAL DE SAN JOSÉ

Abstract

Globally, cervical cancer is the second most common malignancy after breast cancer to affect women. Nearly three fourths of all cases occur in developing countries. During the last twenty years the introduction and application of screening programs has been credited with reducing (nearly by one third) the incidence of cervical cancer in the United States. An association between cervical cancer and sexually transmitted human papillomavirus infection has been established years past. HPV/DNA is implicated in the pathogenesis of more than 90% of pre-invasive and invasive cervical lesions. Twenty-one (21%) of all cervical cancer cases are diagnosed in sexually active young women who desire to preserve their fertility. This article reviews current management strategies for microinvasive cervical cancer and considers the mechanisms of therapeutic action.

Key words: microinvasive carcinoma, conization, lymphadenectomy.

Fecha recibido: agosto 27 de 2009 - Fecha aceptado: enero 4 de 2010

* Coordinador, Servicio Ginecología Oncológica, Hospital de San José. Profesor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D.C. Colombia.

** Instructor Asociado, Ginecología y Obstetricia. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

*** Instructor Asociado, Ginecología y Obstetricia. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

**** Residente IV año Ginecología y Obstetricia, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia.

Introducción

El cáncer del cérvix es la segunda neoplasia maligna más frecuente en mujeres de todo el mundo. La incidencia en Estados Unidos es de 8 a 10/100.000 mujeres y se presentan 493.000 nuevos casos al año.¹ En los países subdesarrollados es de 14/100.000 mujeres. Otros reportes informan que las tres cuartas partes ocurren en países en desarrollo. La incidencia más baja la tiene China con 7/100.000 mujeres.² En el Instituto Nacional de Cancerología, en 1998 ocupó el primer lugar entre todos los carcinomas, representando el 26,8% de los cánceres en la mujer.³ Existen dos tipos principales de cáncer de cuello del útero, el de células escamosas (epidermoide), el tipo más frecuente que corresponde al 80%-85% de los casos. El resto corresponde al adenocarcinoma que se desarrolla en el tejido de las glándulas del canal del cuello del útero.

La Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras proporciona el sistema de clasificación y estadificación para el carcinoma cervical basado en la evaluación clínica de la paciente.⁴ La clasificación FIGO se denomina así:

- Etapa 0: carcinoma in situ.
- Etapa IA1: carcinoma invasivo, confinado al cérvix, diagnosticado solo por microscopía. Invasión al estroma de 3 mm en profundidad y 7 mm en extensión horizontal.
- Etapa IA2: carcinoma invasivo, confinado al cérvix, diagnosticado solo al microscopio. Invasión al estroma de 3 a 5 mm en profundidad y 7 mm en extensión horizontal.
- Etapa IB1: lesión microscópica mayor a IA2 o clínicamente visible no mayor de 4 cm.
- Etapa IB2: lesión clínicamente visible mayor de 4 cm.
- Etapa IIA: tumor que se extiende al tercio superior de la vagina. No hay invasión a los parametrios.
- Etapa IIB: invasión parametrial pero sin comprometer la pared pélvica ni la vagina.
- Etapa IIIA: el tumor se extiende al tercio inferior de la vagina y no compromete los parametrios ni la pared pélvica.
- Etapa IIIB: se extiende hasta la pared pélvica, puede causar hidronefrosis o riñón no funcional.

- Etapa IVA: invade la vejiga o el recto.
- Etapa IVB: metástasis a distancia.

Presentación de casos

Caso numero 1. Mujer de 36 años con antecedente de conización cuya patología reporta: carcinoma escamocelular de célula grande queratinizante e infiltrante (4 mm extensión horizontal y 4 mm de profundidad en 3 de 12 cortes); carcinoma escamocelular in situ en dos cortes; lecho del cono y vértice libres de tumor. Paciente con paridad insatisfecha, G0P0. Los estudios de extensión muestran TAC abdominopélvico con leve irregularidad del cuello uterino, diámetro anteroposterior de 32 mm, adecuada definición de parametrios, sin adenomegalias. Plano de clivaje satisfactorio con respecto a la vejiga y el recto. Placa de tórax normal. Se sugiere nueva conización con bisturí frío más linfadenectomía pélvica y biopsia paraaórtica por laparoscopia. La paciente acepta la conducta propuesta. Se advierte que en caso de ganglios positivos o se confirma infiltración mayor de 5 mm, se llevaría a traquelectomía más linfadenectomía vs. histerectomía radical con linfadenectomía. El informe de patología reveló: cono negativo para carcinoma escamocelular residual, vértice negativo para compromiso neoplásico, legrado endometrial sin tumor y diez ganglios negativos para metástasis ilíacos externos e internos, obturadores y paraaórticos. Postoperatorio satisfactorio con un día de hospitalización. El control a los cuatro meses reveló citología y colposcopia negativas. La paciente desea embarazo.

Caso numero 2. Mujer de 26 años, remitida con los siguientes reportes: citología con cambios reactivos asociados con inflamación, colposcopia positiva con cambios mayores (carcinoma invasor) y biopsia con lesión intraepitelial de bajo grado (NIC I - VPH) y cervicitis crónica severa. Se repite colposcopia en el Hospital de San José encontrando cambios mayores con LIE de alto grado, debiéndose descartar infiltración. Por no existir correlación entre la citología, la colposcopia y la biopsia, se decide llevar a cono LLETZ más cubo endocervical. Se practican estudios de extensión que son negativos. Si los ganglios fueran positivos para metástasis se practicaría traquelectomía con linfadenectomía vs histerectomía radical y linfadenectomía. El informe de la conización reveló: cono cervical con lesión intraepitelial escamosa de alto grado (carcinoma in situ) en

68 fragmentos con extensión glandular, 16 de ellos sugestivos de microfiltración menor de 5 mm en profundidad y 7 mm en extensión, cubo endocervical con lesión intraepitelial escamosa de alto grado (carcinoma in situ), endometrio proliferativo y endocervix con endometrio ístmico. La paciente es remitida a la consulta de oncología para revaloración, paridad insatisfecha, G0P0, con carcinoma de cérvix estadio IA2. Se considera candidata a traquelectomía radical más linfadenectomía pélvica y biopsia paraaórtica, situación informada a la paciente, a quien se le propone y acepta linfadenectomía por laparoscopia. Se practica linfadenectomía pélvica y biopsia paraaórtica por laparoscopia con nueva conización con bisturí frío, sin complicaciones. El reporte de patología revela: cono cervical con dos de 23 fragmentos comprometidos por lesión intraepitelial escamosa de alto grado NIC II, uno de 23 fragmentos cervicales comprometido por lesión intraepitelial escamosa de alto grado con cambios por VPH, bordes de resección internos y externos libres de tumor, dieciseis ganglios linfáticos negativos para metástasis y endocervix y endometrio, libres de lesión tumoral. El postoperatorio es satisfactorio con un día de hospitalización y seguimiento a los tres meses con citología y colposcopia negativas.

Cáncer de cérvix microinvasor

Cerca de la mitad de las pacientes con cáncer cervical se presentan en etapa I. El porcentaje de tumor invasivo es más alto en mujeres mayores de 40 años y el microinvasivo en menores de 40 años. El concepto de carcinoma microinvasivo fue introducido en 1947 por Mestwerdt, e incluía todas las lesiones neoplásicas cervicales con profundidad de invasión menor de 5 mm, medida desde la membrana basal.⁵ En 1985 la FIGO redefinió este concepto como un carcinoma preclínico invasivo diagnosticado solo al microscopio. Burghardt diferenció tres periodos latentes en la historia natural del cáncer microinvasivo:

- I: entre la aparición del NIC y la primera ruptura del estroma cervical.
- II: entre la primera brecha de la membrana basal y la formación de brotes reconocidos.
- III: cuando estos pequeños brotes se establecen como entidades capaces de fomentar extensión.⁵



Figura 1. Establecimiento del diagnóstico.

Diagnóstico: en etapas IA1 y IA2 se establece por el cono biopsia mediante bisturí frío o con procedimientos electroquirúrgicos (cono LLETZ) (Figura 1). El pronóstico es excelente y hay compromiso de ganglios linfáticos, metástasis o recurrencia solo en 1 a 6.8% de los casos.^{6,7} Está indicada la conización con bisturí para eliminar el problema de artificios de la coagulación sobre el estado de los márgenes de resección (Figura 2).

Factores pronósticos: después de la conización se valoran los factores pronósticos que son claves para realizar el tratamiento respectivo, ya sea conservador o radical.⁸ Estos son: *la profundidad de la invasión estromal* medida desde la membrana basal del epitelio cervical. Cuando es menor de 1 mm la posibilidad de ganglios metastásicos o compromiso parametrial es casi cero, pero si es mayor aumenta la frecuencia de ganglios comprometidos y extensión parametrial. *El compromiso del espacio linfovasascular* que muchos autores lo asocian con un alto compromiso ganglionar y recomiendan linfadenectomía. El número de recurrencias es mayor y está asociado con el tamaño del tumor. *El criterio morfológico* se observó en la clasificación de la FIGO de 1986 y se dividía en invasión temprana del estroma y microinvación. La primera corresponde a una o más lenguas de células neoplásicas que rompen la membrana basal del epitelio con patrones de crecimiento, difuso y confluyente. Los brotes pueden ser simples o múltiples menores de 1 mm. *La distancia entre el margen del tumor y el ápice* debe ser mayor de 10.6 mm, en caso contrario el porcentaje de recidiva es alto. El margen de resección lateral

debe medir más de 6.5 mm, pues si es menor hay posibilidad de recidiva. La correlación entre el *volumen tumoral* y la frecuencia de ganglios metastásicos ha sido demostrada. Volúmenes entre 350 y 500 mm cúbicos se consideran el límite para hablar de microinvasión. La graduación en oncología es importante pues se considera que los tumores mal diferenciados son de peor pronóstico. Esto no aplica al cáncer microinvasor. No hay consenso en la literatura de que el patrón de crecimiento sea predictivo para metástasis ganglionar o recaída del cáncer microinvasor. La confluencia se define como la masa tumoral que ocupa un espacio de un milímetro cuadrado.

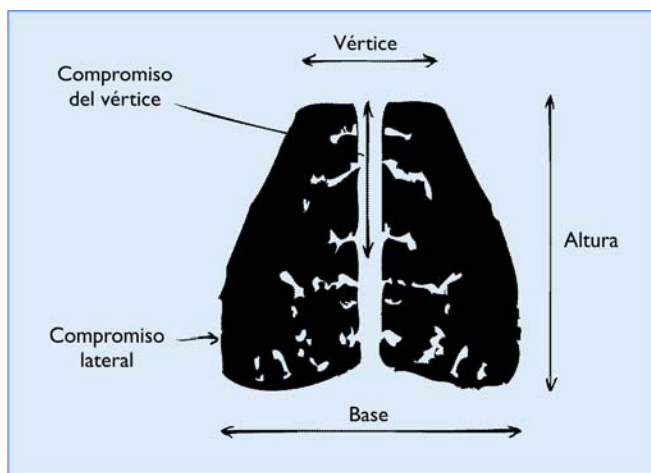
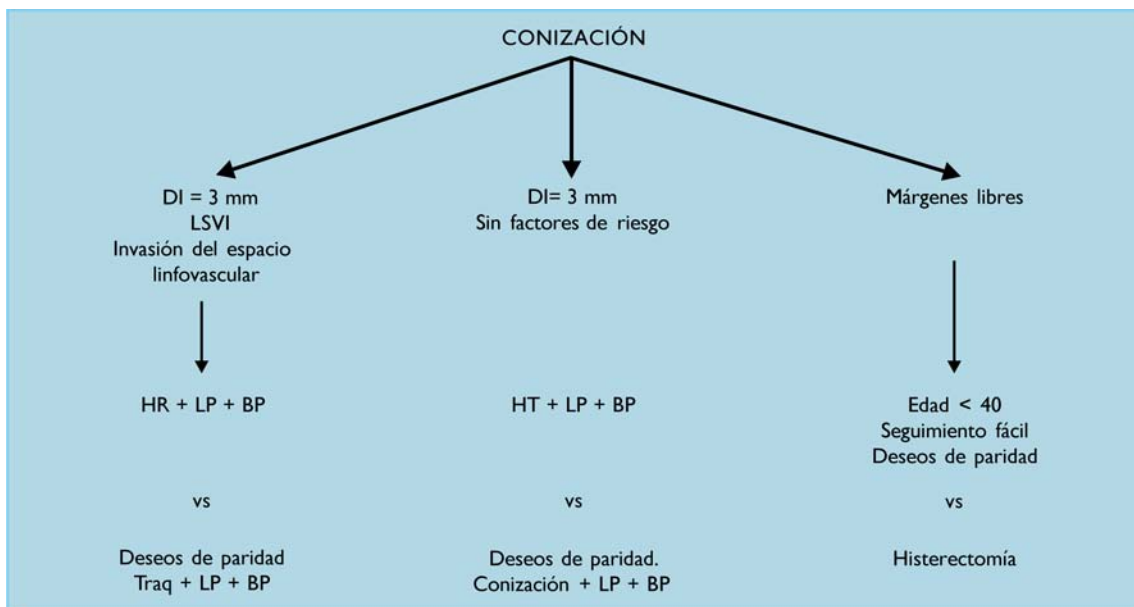


Figura 2. Márgenes de sección.

Tratamiento

Todos los factores mencionados antes deben tenerse en cuenta para definir el tratamiento adecuado de acuerdo con la edad de la paciente, la paridad y la facilidad de control (**Figura 3**). Para aquellas con factores de alto riesgo la terapia debe ser más agresiva. El interés de clasificar y reconocer de manera correcta la microinvasión está relacionado con el tratamiento conservativo, en contraste, con las lesiones invasivas que requieren cirugía radical. La histerectomía fue durante largo tiempo el *gold standard* para el manejo del carcinoma microinvasor. Sin embargo, se consideró un sobret ratamiento para lesiones menores de 3 mm sin compromiso del espacio linfovascular. Solo se consideraría cuando hay lesiones asociadas, en quienes no deseen paridad o las de difícil control. La conización cervical es hoy el tratamiento ideal para el carcinoma microinvasivo. El cono láser y el *loop* se han propuesto como alternativas a la conización con bisturí frío. Cada una ofrece ventajas y desventajas.⁹ Cuando los márgenes de resección son positivos se sugiere histerectomía, ojalá por laparoscopia. Si hay deseos de paridad, es preferible la traquelectomía (amputación del cuello).



* DI = profundidad de la invasión, HR+LP+BP = histerectomía radical + linfadenectomía pélvica + biopsia paraórtica, HT+LP+B = histerectomía total + linfadenectomía pélvica + biopsia paraaórtica, TraQ+LP+BP: traquelectomía total + linfadenectomía pélvica + biopsia.

Figura 3. Tomado de : Raspagliesi et al. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. International Journal of Gynecological Cancer: 15, 88-93.

Linfadenectomía pélvica laparoscópica

La linfadenectomía por laparoscopia es uno de los progresos más importantes de los últimos tiempos. En manos bien entrenadas permite recabar información sobre el estado linfático en forma mínimamente invasiva. Querleu en 1988 realizó la primera linfadenectomía pélvica transperitoneal por laparoscopia.

Linfadenectomía de vasos ilíacos comunes (límites): desde el entrecruzamiento del uréter hasta la bifurcación de la aorta, en forma bilateral; al lado derecho especial precaución con la vena cava y coagular ramos colaterales hacia el músculo psoas y venas lumbares.

Linfadenectomía de vasos ilíacos externos e internos más fosa obturatriz (límites): lateral, hasta los vasos ilíacos externos y del músculo psoas hasta la bifurcación de la íliaca; craneal, hasta el entrecruzamiento de la arteria íliaca común con el uréter; medial, hasta la arteria íliaca interna y su continuación al ligamento umbilical; inferior, hasta el piso de la pelvis, fosa obturatriz (nervio obturador).

Linfadenectomía preaórtica, precava y paracava (límites): inferior, hasta la arteria íliaca común derecha; lateral, hasta el uréter derecho; craneal, hasta la arteria y vena ováricas derechas; medial, en la pared medial de la aorta hasta la salida de la arteria mesentérica inferior.

Linfadenectomía paraaórtica izquierda (límites): medial, hasta la pared medial de la aorta; inferior, arteria íliaca común izquierda hasta su ramificación en las arterias íliacas externa e interna; lateral, hasta el uréter izquierdo; craneal, hasta la arteria mesentérica inferior.

Linfadenectomía interaortocava (límites): lateral: la aorta y la vena cava; dorsal, la fascia prevertebral; comienza en la región caudal, disección roma entre los grandes vasos hasta observar la desembocadura de los vasos lumbares en la vena cava, los cuales se seccionan y se extrae el tejido linfático.

Comentario

El carcinoma del cérvix es una entidad frecuente en pacientes de edad avanzada, pero el 21% de los casos puede presentarse en jóvenes con vida sexual activa que aun

no han completado su deseo de paridad. Los casos clínicos expuestos antes son el acercamiento real y la terapéutica actual que debe proporcionarse a quienes se ven enfrentadas a un carcinoma de cérvix en estadios iniciales y con paridad insatisfecha, con resultados óptimos.

El compromiso de las vías linfáticas regionales es uno de los factores pronósticos más importantes en el carcinoma de cérvix. Como hasta ahora ningún procedimiento imagenológico ha permitido dar un diagnóstico claro sobre las metástasis linfoganglionares, la exploración quirúrgica es el método de elección para tal fin. Con el advenimiento de la laparoscopia y sus ventajas como técnica quirúrgica mínimamente invasiva es posible establecer el estado linfático y así estadificar de forma precisa la expansión del tumor. La disección o la linfadenectomía por laparoscopia es una técnica que se está realizando desde 1988 en países desarrollados y se ha comprobado que es un método seguro en manos de cirujanos experimentados, con morbilidad baja, tiempos operatorios entre 90 y 373 minutos, obtención de 3 a 22 ganglios, además de que el riesgo de complicaciones es menor o por lo menos no supera a la técnica por laparotomía, con sangrado en el 0.3% y lesiones de uréter o vasculares no mayores de 2%.¹⁰

Recomendamos el siguiente esquema que resume la conducta a seguir, dependiendo de la paridad satisfecha, además de la presencia de factores de riesgo (**Figura 4**). De allí se deriva la decisión de tratamiento individual que debe ser lo menos agresivo posible para conservar la paridad en las pacientes con carcinoma de cérvix microinfiltrante.

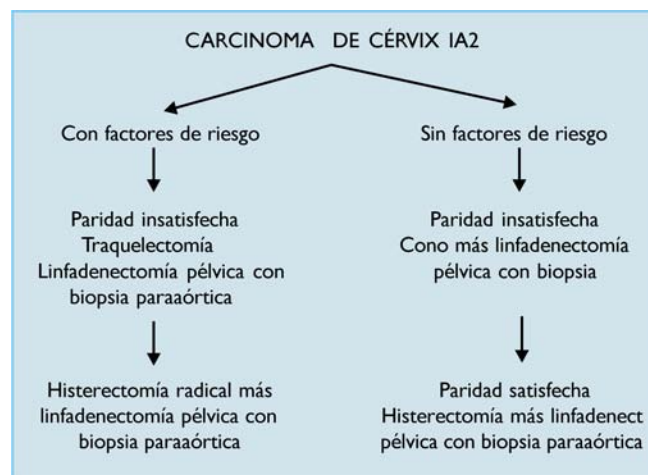


Figura 4. Conducta según factores de riesgo.

Referencias

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence. Worldwide. IARC Cancer Base No. 5 Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Press, 2002 [IARC Scientific Publication No. 155].
3. Guías de práctica clínica en enfermedades neoplásicas. 2a ed. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2001.
4. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol.* 1995; 58:157-8.
5. Reich O, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Microinvasive carcinoma of the cervix: site of first focus of invasion. *Obstet Gynecol.* 2001 Jun;97(6):890-2.
6. Bekkers RL, Keyser KG, Bulten J, et al. The value of loop electrosurgical conization in the treatment of stage IA1 microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2002 Sep-Oct; 12(5):485-9.
7. Paraskvaidis E, Kitchener HC, Kalantaridou SN, et al. Large loop conization for early invasive cervical cancer *Int J. Gynecol Cancer.* 1997; 7: 95-9.
8. Raspagliesi F, Ditto A, et al. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer.* 2005 Jan-Feb;15(1):88-93.
9. Raspagliesi F, Ditto A, et al. Microinvasive squamous cell cervical carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003 Dec;48(3):251-61.
10. Abu-Rustum NR. Laparoscopy 2003: oncologic perspective. *Clin Obstet Gynecol.* 2003 Mar;46(1):61-9