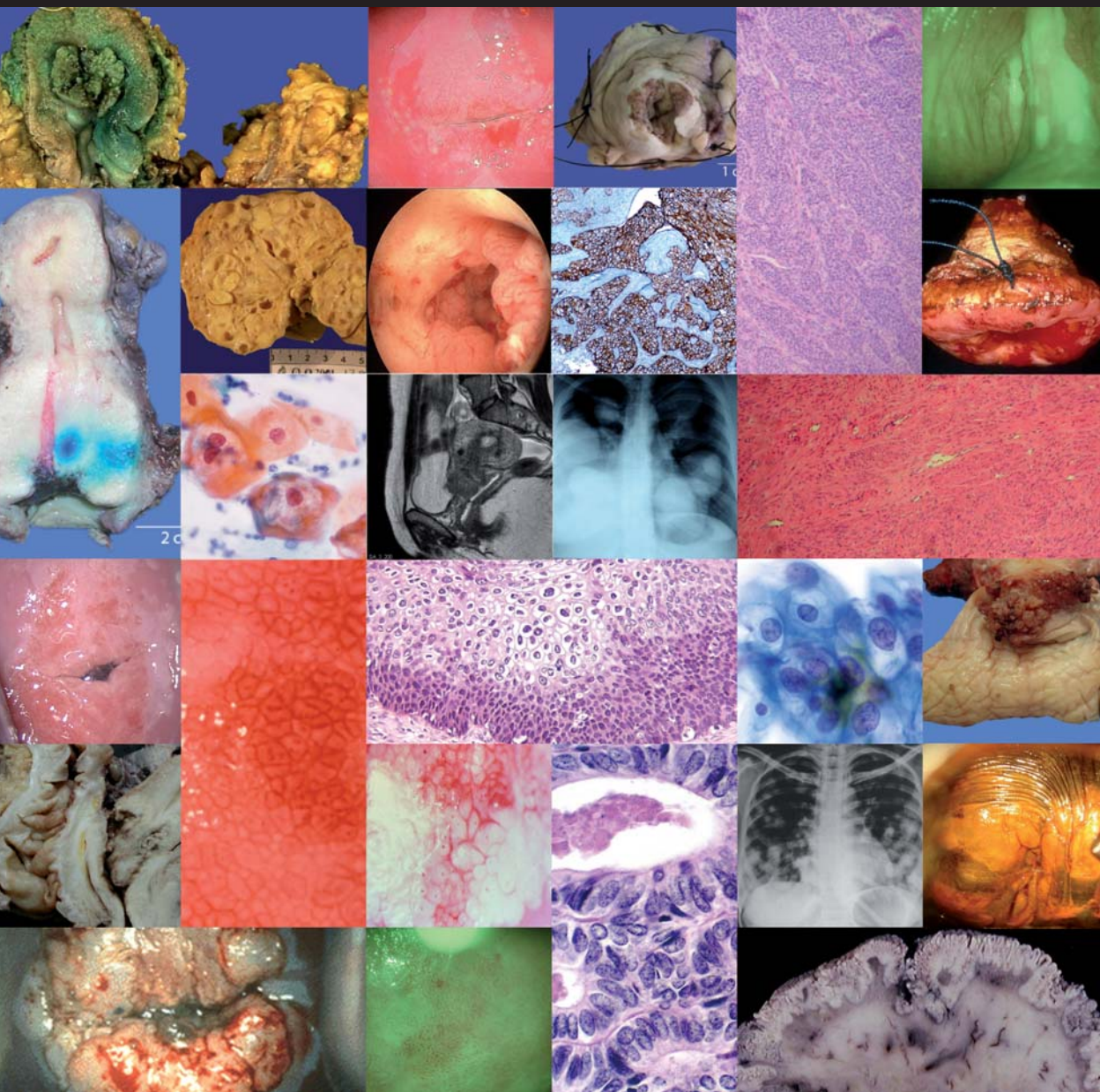


ATLAS ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA

Efraín A. Medina Villaseñor • Jorge Armando Pérez Castro • Juan Carlos Oliva Posada



ATLAS
ONCOLOGÍA
GINECOLÓGICA



**SOCIEDAD DE MÉDICOS RESIDENTES
Y EGRESADOS DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO,
Y/O CÁNCER HGM A. C.**

2012-2014

Dr. Arturo Hernández Cuellar

Presidente

Dr. Miguel Ángel Morales Palomares

Vicepresidente

Dr. Luis Alberto Núñez Trenado

Secretario

Dr. Francisco Pimentel Ysla

Tesorero

Dr. Raúl Arturo Guzmán Trigueros

Primer Vocal

Dr. Gustavo Francisco Pérez Gómez

Segundo Vocal

Dra. Lizbett Vanessa García Montes

Tercer Vocal

ATLAS ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA

Editores

Efraín Absalón Medina Villaseñor, FACS

Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM.

Fellowship Oncología Ginecológica, European School of Oncology, ESO.

Miembro del Staff del Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital Ángeles Metropolitano.

Director Médico del Centro Oncológico Betania®

Profesor Titular "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM.

Socio Adjunto del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, COMEGO.

Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Fellow American College of Surgeons, FACS.

"Medalla Alfonso Caso", División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM, 2004.

Jorge Armando Pérez Castro

Patólogo Oncólogo egresado del Instituto Nacional de Cancerología, INCAN-México, UNAM.

Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles Metropolitano.

Médico Adscrito, Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles México.

Jefe del Servicio de Patología Oncológica del Centro Oncológico Betania®

Profesor de Patología en la Especialidad de Ginecología y Obstetricia, Universidad La Salle, Hospital Ángeles México.

Profesor del "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM.

Certificado por el Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos, COMMAP.

Juan Carlos Oliva Posada

Cirujano Oncólogo, Jefe de la Unidad de Tumores Ginecológicos, Servicio de Oncología, Hospital General de México.

Profesor curso universitario de Ginecología Oncológica, División de Estudios de Posgrado, Fac. de Medicina, UNAM.

Profesor curso universitario Cirugía Oncológica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM.

Profesor de pregrado en Oncología, Hospital General de México, Universidad Anáhuac.

Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología, SMeO.



MÉXICO, 2014

Primera edición 2013
D.R. © Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad Universitaria, Av. Universidad 3000,
Del. Coyoacán, México 04510, D.F.

ISBN 978-607-2-00279-1

Diseño gráfico: Joel Medina Palacios/Ideogramma

Forma sugerida para citar esta obra:
Medina-Villaseñor, EA, Pérez-Castro JA, Oliva-Posada JC . 2013. Atlas de Oncología Ginecológica.
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México, D.F., México. 250 pp.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Impreso y hecho en México / Printed and made in Mexico

La medicina es una ciencia en constante desarrollo, principalmente en el área de oncología. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios en la terapéutica. Los colaboradores y editores se han esforzado para que la dosificación de los medicamentos sea precisa y acorde con lo establecido a la fecha de publicación. Sin embargo ante los posibles cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la obra garantizan que la información contenida sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta en cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en las dosis recomendadas o en las contraindicaciones para su administración. Esto es muy importante con respecto a los medicamentos de quimioterapia, los cuales deberán usarse sólo por indicación o prescripción de médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

COLABORADORES

Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores

Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México. Ex Jefe del Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Perinatología INPER. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología, SMEO.

Dra. Patricia Barrón Rodríguez.

Jefa del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Gineco-obstetricia Número 4. "Dr. Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS.

Dr. José G. Chanona Vilchis.

Médico Patólogo Adscrito al Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Cancerología de México, INCAN.

Dr. Luis De León Zaragoza

Cirujano Oncólogo, egresado del Instituto Nacional de Cancerología, INCAN México. Médico adscrito del Instituto Estatal de Cancerología de Colima, México.

Dra. Nadia Espinosa Pineda

Médico Cirujano de la Universidad Anáhuac. Gineco-Obstetra egresada del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes". Certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Diplomada en Colposcopia y Patología del Tracto Genital y del Complejo Anoperineal.

Dr. Guillermo Gómez Hernández

Cirujano Oncólogo egresado del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Diplomado en Colposcopia en el Centro Nacional de Clínica de Displasias, Hospital General de México. Jefe de la Clínica de Colposcopia y Profesor Titular del Curso de Posgrado en Colposcopia del Servicio de Oncología, Hospital General de México.

Dr. Dimas Hernández Aten

Cirujano Oncólogo, Adscrito al Servicio de Tumores Ginecológicos, Servicio de Oncología del Hospital General de México. Profesor del Curso

universitario de Cirugía Oncológica y Ginecología Oncológica, División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Titular de Oncología, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, IPN. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología, SMEO.

Dr. Adrian Oscar Ibañez García

Cirujano Oncólogo, egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Jefe de Residentes del Servicio de Oncología, 2006. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Médico Adscrito al Servicio de Oncología, Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud, México, DF.

Dra. Silvia Jiménez Becerra

Médico Anatomopatólogo, Subespecialidad en Citopatología egresada del Hospital General de México, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Titular de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, Campus Ciudad de México. Profesor adjunto de Anatomía Patológica, Universidad Panamericana Ciudad de México. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Miembro Titular del Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos. Médico Adscrito en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Médico Anatomopatólogo del Centro Oncológico Betania®

Dr. Álvaro Jiménez Galindo

Médico Anatomopatólogo y Patólogo Oncólogo egresado del Instituto Nacional de Cancerología, INCAN, Facultad de Medicina, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Anatomopatólogos. Médico Adscrito al departamento de Patología del Hospital Regional No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS. Profesor de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Profesor "Curso Oncología Clínica", Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Médico Anatomopatólogo del Centro Oncológico Betania®

Dr. Carlos Alberto Lara Gutiérrez

Cirujano Oncólogo. Médico Adscrito al Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Jefe de Residentes del Servicio de Oncología 2003. Profesor “Curso Oncología Clínica”, Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología, SMeO.

Dr. Rogelio Martínez Macías

Cirujano Oncólogo, Ex Jefe de la Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Profesor Curso Universitario Cirugía Oncológica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Titular “Curso Oncología Clínica”, Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Ex-Presidente del Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, SMeO 2011. Cirujano Oncólogo Hospital Ángeles del Pedregal.

Dr. Efraín Absalón Medina Villaseñor, FACS

Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Jefe de Residentes del Servicio de Oncología 2004. Fellowship Oncología Ginecológica, European School of Oncology, ESO. Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior, UNAM. Miembro del Staff del Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital Ángeles Metropolitano. Director Médico del Centro Oncológico Betania® Profesor Titular “Curso Oncología Clínica”, Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Socio Adjunto del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, COMEGO. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Fellow American College of Surgeons, FACS. “Medalla Alfonso Caso”, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM, 2004.

Dr. Miguel Ángel Morales Palomares

Cirujano Oncólogo; Laparoscopista adscrito a la Unidad de Tumores Ginecológicos, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Profesor del Curso universitario de Cirugía Oncológica y Ginecología Oncológica, División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología, SMeO.

Dra. Elvia Neyra Ortíz

Médico Cirujano, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, IPN. Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital y del Complejo Anoperineal. Servicio de Colposcopia Centro Oncológico Betania®

Dr. Emilio José Olaya Guzmán

Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Jefe de Residentes del Servicio de Oncología, 2001. Becario del Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD) en la Universidad Philipps, Marburg, Alemania en 2002. Visitante clínico de la Clínica Mayo, Scottsdale, Arizona, EUA en 2005. Profesor “Curso Oncología Clínica”, Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Profesor asociado del Curso Universitario de Cirugía Oncológica para Residentes del HGM. Profesor Adjunto del Diplomado de Colposcopia en el INPer – UNAM. Profesor asociado del Curso de especialización en Ginecología y Obstetricia en el INPer – UNAM. Certificado Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Titular Sociedad Mexicana de Oncología, SMeO. Miembro del Colegio Mexicano de Gineco-Oncología, A.C. Miembro del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C. Médico Adscrito al Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Perinatología, INPER.

Dr. Juan Carlos Oliva Posada

Cirujano Oncólogo, Jefe de la Unidad de Tumores Ginecológicos, Servicio de Oncología, Hospital General de México. Profesor curso universitario Ginecología Oncológica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor curso universitario Cirugía Oncológica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor de pregrado en Oncología, Hospital General de México, Universidad Anáhuac. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología, SMeO.

Dr. Jorge Alfonso Ojeda Ortiz

Cirujano Oncólogo egresado del Servicio de Oncología, Hospital General de México, UNAM. Gineco-Oncólogo, Master en Colposcopia. Jefe de la Unidad Especializada Cáncer de la Mujer, Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo, México. Certificado Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Titular Sociedad Mexicana de Oncología, SMeO.

Dr. Pedro Antonio Oliver Parra

Médico Cirujano, Universidad Autónoma Metropolitana, UAM. Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital y del Complejo Anoperineal. Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Dra. Citlali Pasillas Bravo

Patóloga Adscrita al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles Metropolitano, México, DF.

Dr. Jorge Armando Pérez Castro

Patólogo Oncólogo egresado del Instituto Nacional de Cancerología, INCAN-México, Facultad de Medicina, UNAM. Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles Metropolitano. Médico Adscrito, Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles México. Jefe del Servicio de Patología Oncológica del Centro Oncológico Betania®. Profesor de Patología en la Especialidad de Ginecología y Obstetricia, Universidad La Salle, Hospital Ángeles México. Profesor del “Curso Oncología Clínica”, Departamento de Educación Continua, FES Zaragoza, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos, COMMAP.

Dr. Ismael Quezada Adame

Cirujano General, Cirugía Laparoscópica Avanzada, UNAM. Posgrado en Endoscopia Gastrointestinal, Centro Médico Nacional Puebla, IMSS. Certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía General (CMCG). Socio Activo de la Asociación Mexicana de Cirugía General (AMCG). Asociación Latinoamericana de Cirugía Endoscópica (ALACE). Federación Latinoamericana de Cirujanos (FELAC). Miembro Afiliado de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Jefe del Servicio de Cirugía Mínima Invasión del Centro Oncológico Betania®. Médico Adscrito al Servicio de Cirugía General del Hospital General Regional No. 197, IMSS. Jefe de Enseñanza, Capacitación y Control de Calidad del Hospital Materno Infantil “Vicente Guerrero”, ISEM.

Dra. María Irene Rivera Salgado

Jefa del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, México, DF.

Dr. Edgar Román Bassaure

Cirujano Oncólogo, Jefe del Servicio de Oncología del Hospital General de México. Ex Jefe de

la Unidad de Ginecología Oncológica, Servicio de Oncología del Hospital General de México. Profesor del Curso universitario de Cirugía Oncológica y Ginecología Oncológica, División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Profesor Titular de Oncología, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, IPN. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Titular de la Sociedad Mexicana de Oncología, SMeO

Dr. Alfonso Torres Lobatón

Cirujano Oncólogo; Consultor Técnico, Ex Jefe de Ginecología Oncológica y del Servicio de Oncología del Hospital General de México. Ex Presidente del Consejo Mexicano de Oncología, CMO. Profesor del Curso de Especialización en Cirugía Oncológica, Profesor Titular del Curso de Especialización de Ginecología Oncológica, División de Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Miembro Titular de la Academia Mexicana de Cirugía.

Dra. Rosa María Vicuña González

Patóloga Adscrita del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, México, DF.

El presente libro tiene la finalidad de transmitir de manera didáctica los conceptos básicos de la oncología ginecológica, tomando como uno de los puntos básicos la visualización de la anatomía tumoral.

Existen tantas maneras de aprender, pero solamente la visión nos permite dialogar con nuestro ser interior de acuerdo a nuestra óptica, esto es una de las fascinaciones de la docencia visual, donde una misma imagen podrá enseñar diferentes conceptos aunque se vea por más de 5 veces. Es decir la educación visual por imagen permite divagar en el conocimiento sin necesidad de ser guiada, de ahí la libertad del pensamiento científico.

Las finalidades de la oncología son muy amplias como son el diagnóstico, tratamiento quirúrgico y no quirúrgico, seguimiento de los pacientes posterior al tratamiento, cuidados paliativos, aspectos éticos y estudios genéticos en pacientes y en sus familiares.

Por lo cual la finalidad básica del libro es el diagnóstico oportuno y el envío a centros oncológicos de alta especialidad para su tratamiento en la etapa clínica que se encuentre el paciente. Es del conocimiento que cada paciente, para que llegue a un centro oncológico pasa aproximadamente por 4 o 5 médicos, antes de ser enviado. Lo cual conlleva gastos innecesarios y retraso en el tratamiento.

Se tiene conocimiento de ésta enfermedad desde tiempos ancestrales, como el cáncer de hueso en las momias egipcias del año 1600 a.C., pero la ciencia ha ido descubriendo más sobre su génesis y los factores que la pueden desencadenar. La Organización Mundial de la Salud en el 2011 estimó que la principal causa de muerte en el mundo durante 2008 fue el cáncer, con 7.6 millones de casos, lo cual equivale al 13% de todas las muertes a nivel mundial, principalmente cáncer de pulmón, estómago, hígado, colon y mama. La Organización Panamericana de la Salud en el 2011 de acuerdo al periodo 2007- 2009, la tasa de mortalidad estandarizada a consecuencia de alguna neoplasia maligna fue de 110.7 muertes por cada 100 mil habitantes, siendo México una de la tasas más bajas de Latinoamérica resultado de los esfuerzos que se han llevado a cabo en materia de prevención, atención oportuna y educación a la población.

En la actualidad el 30 % de los pacientes presentaran cáncer de forma hereditaria, es decir sin haber tenido un factor iniciador ni un promotor. Pero el otro 70% se relacionará con estilos de vida, factores externos principalmente. Aquí es donde la medicina puede impactar para el diagnóstico oportuno de cáncer.

El conocimiento existe, lo que necesitamos es diagnosticar con los sentidos....

Juan Carlos Oliva Posada

Cirujano Oncólogo

Jefe de la Unidad de Tumores Ginecológicos,

Servicio de Oncología, Hospital General de México

“Una imagen dice más que mil palabras”

Sin duda esta frase cobra mayor fuerza al revisar este *Atlas de Oncología Ginecológica*. ¿Cuántas veces hemos oído esta expresión? Seguramente, muchos de nosotros recordamos las cámaras analógicas de 35mm, que utilizábamos para tomar fotografías clínicas; o bien las primeras imágenes, usando un proyector de diapositivas. ¡Eran otros tiempos! Sin embargo, nunca había sido tan fácil como en la era digital, con la posibilidad de realizar y compartir imágenes originales y proyectarlas y comentarlas en nuestras sesiones clínicas.

Este atlas, viene a reforzar la tan conocida frase de *“una imagen dice más que mil palabras”*, que no superpone lo gráfico a lo textual, sino que los hace convivir en armonía. Este proyecto sintetiza de forma gráfica, la experiencia clínica de la Unidad de Tumores Ginecológicos, Servicio de Oncología del Hospital General de México, como uno de los Centros Oncológicos más importantes y de mayor trayectoria en nuestro país.

El libro resume los aspectos clínicos, los principios de patología, las bases para el diagnóstico y los fundamentos para el tratamiento oncológico, en base a la filosofía y la práctica del Hospital General de México. El libro ha sido organizado por secciones, iniciando con las enfermedades preinvasoras del tracto genital inferior, seguido por los principales cánceres ginecológicos. Cada capítulo está perfectamente ilustrado y contiene imágenes “clásicas”, tanto clínicas, radiológicas, patológicas,

citológicas como microfotografías. Al final de cada capítulo se presenta una sección de lecturas recomendadas, para que el lector pueda ampliar su investigación e incluso pueda consultar las referencias en otras fuentes como Internet. Se han sacrificado otras tantas imágenes de casos pocos frecuentes, raros o que están sujetos a discusión, o que pueden señalar controversia en el diagnóstico y que son motivo de estudio para el subespecialista en Ginecología Oncológica. Esta obra, constituye una guía práctica sobre los principios del cáncer ginecológico; está dirigido a estudiantes de medicina, médicos generales, médicos de primer contacto, residentes y gineco-obstetras. Estoy seguro que aún el especialista en Oncología, encontrará una referencia rápida, actual y clínicamente relevante.

Se invitó al Dr. Jorge Armando Pérez Castro -Patólogo Oncólogo egresado del INCAN- para conjuntar a un grupo destacado de patólogos y citopatólogos que han colaborado vertiendo su experiencia en el diagnóstico de las neoplasias ginecológicas.

Mi reconocimiento a la Sociedad de residentes y egresados del Servicio de Oncología del Hospital General de México, quienes amablemente aceptaron colaborar en el proyecto, especialmente al Dr. Juan Carlos Oliva Posada, quien participó como editor de la obra.

Finalmente debo aclarar, que esta obra obedece a la necesidad de hacer un diagnóstico oportuno, que pueda impactar en la sobrevivencia de las mujeres con cáncer ginecológico. El médico de primer contacto (incluye al Gineco-obstetra), debe referir oportunamente a la mujer con diagnóstico de cáncer a un Centro Oncológico, donde participe un equipo multidisciplinario, capacitado en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del paciente con cáncer.

Efraín A. Medina Villaseñor, FACS.

Cirujano Oncólogo

Oncología Ginecológica-Hospital Ángeles Metropolitano

Director Centro Oncológico Betania®

www.oncologiabetania.com

AGRADECIMIENTOS

En liderazgo, la ley de lo trascendental dice que *“uno es demasiado pequeño para pretender hacer grandes cosas”* por lo que esta obra representa el trabajo coordinado de un gran equipo. Deseo extender mi agradecimiento a todas las personas que hicieron esto posible:

A todos los maestros del Servicio de Oncología del Hospital General de México, y en especial a la Unidad de Tumores Ginecológicos, quienes compartieron conmigo su tiempo y experiencia en cuestiones quirúrgicas, particularmente al Dr. Alfonso Torres Lobatón.

Al Dr. Rogelio Martínez Macías, mi mentor y maestro, por ser un “catalizador” en los proyectos que hemos realizado. Gracias por su apoyo y amistad.

A la Sociedad de Médicos Residentes y Egresados de la Unidad de Oncología, del Hospital General de México, al Dr. Arturo Hernández Cuellar, quien gentilmente otorgó el aval para la realización de esta obra.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, de la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM. Al Jefe de la Carrera de Médico Cirujano, Dr. Noé Contreras González por el liderazgo, visión y pasión por la docencia universitaria.

Al Dr. Jorge Armando Pérez Castro, por reunir a un distinguido grupo de patólogos que apoyaron la realización de esta obra, pero sobre todo por su generosidad y amistad.

Al Dr. Juan Carlos Oliva Posada por su colaboración en las actividades de educación continua, por confiar en este proyecto, después de algunos años de subidas y bajadas.

A todos los compañeros ex residentes del Servicio de Oncología del HGM, quienes compartieron imágenes digitales de cuando hicimos la especialidad de Oncología Quirúrgica.

A mis padres, por enseñar con el ejemplo el buen hábito de leer, leer, leer.

Al Centro Oncológico Betania®, a todo ese gran equipo de colaboradores, enfermeras y administrativos, en especial al Dr. Oliver Parra, por su apoyo incondicional. Muchas gracias a nuestro querido Anestesiólogo Dr. Mauricio Rosario Cruz, por ser el “fotógrafo oficial” durante los procedimientos quirúrgicos.

Al extraordinario equipo de Editorial Ideogramma®, por el excelente trabajo que realizan y al DG Joel Medina Palacios, quien realiza un trabajo más que notable en el diseño editorial, ¡siempre en un tiempo record!

A Elvia Neyra Ortiz por explorar cuán exquisita, inesperada y delirante puede ser la aventura de saberse vivo y querer a alguien. A Dafne por ser esa dulce melodía y a Kenya por ser la inspiración de mi vida.

Efraín A. Medina Villaseñor

Este libro está dedicado a todas las mujeres con cáncer: por todas esas peleas, por las batallas ganadas en guerras que sin duda se perderían; por enseñarnos sobre el espíritu humano y la fe; por aferrarse a la esperanza.

EAMV, JAPC, JCOP

■ SECCIÓN I

ENFERMEDAD PREINVASIVA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

- 1. Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1
- 2. Neoplasia intraepitelial vulvar (NIVU) 18
- 3. Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) 31
- 4. Neoplasia intrepitelial anal (NIA) 46

■ SECCIÓN II

CÁNCER CERVICOUTERINO

- 5. Cáncer cervicouterino 58

■ SECCIÓN III

CÁNCER DE CUERPO UTERINO

- 6. Cáncer de endometrio 90
- 7. Sarcomas uterinos 104

■ SECCIÓN IV

CÁNCER DE OVARIO

- 8. Cáncer epitelial de ovario 118
- 9. Tumores malignos de células germinales de ovario 136
- 10. Tumores ovaricos del estroma y cordones sexuales 144
- 11. Cáncer primario de peritoneo 154

■ SECCIÓN V

CÁNCER DE VULVA

- 12. Cáncer de vulva 164

■ SECCIÓN VI

CÁNCER DE VAGINA

- 13. Cáncer de vagina 179

■ SECCIÓN VII

CÁNCER DE TROMPA DE FALOPIO

- 14. Cáncer de la trompa de Falopio 189

■ SECCIÓN VIII

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

- 15. Neoplasia trofoblástica gestacional 198

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC)

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)

Efraín A. Medina Villaseñor, Guillermo Gómez Hernández,
Elvia Neyra Ortiz, Pedro Antonio Oliver Parra, Silvia Jiménez Becerra,
Jorge Armando Pérez Castro.

Definición

Las enfermedades preinvasoras del cérvix, son todas aquellas lesiones que preceden al cáncer invasor, también denominadas enfermedades o lesiones precursoras o premalignas. Se caracteriza microscópicamente por una serie de manifestaciones que incluyen diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC o CIN, según sus siglas en inglés) antes de progresar a carcinoma invasor.

Se clasifica de acuerdo a la afección del epitelio y su espesor, existen diferentes nomenclaturas para designar el daño al epitelio. (Tabla 1.1). Se especifican las equivalencias de acuerdo a la clasificación.

Se ha identificado al virus del papiloma humano (VPH), como la causa principal y necesaria para el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical NIC.

Epidemiología y factores de riesgo

El VPH es la infección de transmisión sexual más común en las mujeres. El 50% de las mujeres sexualmente activas están infectadas por algún tipo(s) de VPH que pueden promover el desarrollo de cáncer. Alrededor del 79% de las mujeres sexualmente activas pueden adquirir la infección genital por VPH en toda su vida, pero la infección es habitualmente transitoria y asintomática.

Se notifica una prevalencia de 38% de infección por VPH en mujeres sanas jóvenes. Esa misma infección puede remitir con el tiempo. El pico de prevalencia de la infección por VPH en mujeres ocurre cerca de los 20 años. Después de los 20 años la prevalencia declina, aunque ocurre un segundo pico en mujeres posmenopáusicas en algunas áreas geográficas. Esto podría ser atribuido a la persistencia viral, o posiblemente nuevas adquisiciones. En México, la frecuencia de la infección por virus del papiloma humano es variable. Se ha reportado una prevalencia de estudiantes universitarios en uno y otro sexo del 14.4% con predominio en mujeres. En mexicanas adolescentes sexualmente activas con infección subclínica detectada por PCR, la frecuencia encontrada es de 20%, con incremento del riesgo a 50-60% cuando tienen o han tenido varias parejas sexuales. Se ha documentado que ha menor edad es más alta la frecuencia de ADN positivo del VPH de alto riesgo, hasta en el 60% de las mujeres de 30 años de edad y más jóvenes con una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG), en comparación con el 46% de las mujeres mayores.

Los factores de riesgo, que se han documentado para cáncer cervicouterino y virus de papiloma humano son: baja escolaridad, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, inicio de vida sexual temprana, múltiples parejas sexuales, multiparidad y uso de anticonceptivos orales.

Se ha mencionado que existen otros determinantes de progresión a cáncer cervicouterino, entre estos se incluye: tipo viral oncogénico, persistencia de la infección, carga viral por unidad celular, factores genéticos, el sistema inmune del paciente, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), otras enfermedades asociadas y medicamentos que causen inmunosupresión que favorezcan su degeneración.

Etiopatogenia

La infección por VPH se considera una infección frecuente entre las mujeres jóvenes, esta infección es transitoria, remite espontáneamente y en muy pocos casos progresa a casos más graves. Se ha descrito una clasificación de lesiones de alto y bajo grado, para designar las lesiones que tienen mayor riesgo de persistencia y progresión a cáncer invasor. La infección por virus del papiloma humano, puede permanecer en periodo

de latencia o subclínico, tiempo durante el cual puede adquirir un estado de persistencia o regresión de las lesiones (NIC o displasia), en el peor de los casos puede progresar a cáncer invasor.

En años recientes se ha notificado la existencia de más de 100 tipos de VPH, siendo las variantes 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68 las consideradas como de alto riesgo (AR) –o tipos carcinógenos– por encontrarse asociados al cáncer cervicouterino en más del 95% de los casos, así como a otros tumores y cáncer. Así mismo, este tipo de virus de alto riesgo se encuentran asociados a lesiones intraepiteliales cervicales de alto y bajo grado, así como a tumores o cáncer del tracto genital inferior.

Aunque existen 15 tipos que han sido clasificados como de alto riesgo, solo 8 producen la mayoría de los cánceres cervicales (en orden de frecuencia): VPH 16, 18, 45, 33, 31, 52, 58 y 35.

Una minoría de infecciones por VPH de AR persisten durante 5-20 años, y estos son los verdaderos precursores del cáncer. La infección persistente por los VPH AR es un paso necesario para el desarrollo de algunos cánceres. Por otra parte, se informa que otros tipos de VPH, como el 6,11,42,43 y 44 muestran una débil asociación con cáncer cervicouterino denominándose, por tanto, tipos de bajo riesgo.

Los tipos de bajo riesgo incluyen al tipo 6 y 11 que son responsables de aproximadamente el 90% de los condilomas exofíticos en los genitales externos, vagina y cérvix, así como de muchos casos de papilomatosis respiratoria recurrente, y de menos del 15% de las lesiones cervicales de bajo grado en la zona de transformación. Las infecciones mixtas con tipos de bajo y alto riesgo son comunes en mujeres con NIC.

En relación a la etiopatogenia, se ha descrito que el virus entra en el epitelio cervical a través de microlaceraciones que ocurren frecuentemente durante el coito. En el cuello uterino, el tejido metaplásico relativamente delgado es más susceptible a la infección vírica, que el epitelio epidermoide que es más grueso y maduro. Las cuatro fases principales del desarrollo del cáncer cervical son: a) infección del epitelio metaplásico de la zona de transformación por uno o más tipos carcinógenos de VPH; b) persistencia del virus; c) progresión clonal del epitelio infectado de forma persistente hasta el precáncer cervical (NIC 3) y d) invasión.

Existen otros factores importantes en la infección por virus del papiloma humano y el desarrollo de cáncer cervical como lo son la actividad

sexual, el género femenino y el inicio de vida sexual a edad temprana. Existe la asociación de cofactores que participan en la carcinogénesis del tracto genital inferior y cervical como lo son el tabaco, la infección por otros agentes microbianos, las deficiencias vitamínicas específicas, las influencias hormonales y las inmunodeficiencias.

Histología

La Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) constituye una alteración de la diferenciación del epitelio escamoso del cérvix o cuello uterino, que afecta los distintos niveles de espesor y se caracteriza histológicamente por pérdida en la maduración celular, aneuploidía nuclear y figuras mitóticas anormales. Todos estos cambios están considerados como lesiones precursoras de la neoplasia invasoras del cuello uterino.

- Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 (NIC 1): solo si afecta el tercio inferior del espesor del epitelio cervical (Figura 1.14).
- Neoplasia Intraepitelial Cervical 2 (NIC 2): si afecta los tercios inferior y medio del epitelio (Figura 1.15).
- Neoplasia Intraepitelial Cervical 3 (NIC 3): si afecta la totalidad del epitelio cervical (NIC 3 está considerado como carcinoma *in situ*) (Figura 1.16).

Historia Natural

Varios estudios han abordado la historia natural del NIC con un énfasis particular en la regresión, persistencia y progresión, por ejemplo para NIC 1 el 57-60% de los casos tiene regresión; solo el 32% persisten; el 10-15% progresan a NIC 3 y únicamente el 1-1.9% progresan a cáncer invasor.

Las lesiones de bajo grado (NIC1), son frecuentes en pacientes jóvenes, remiten espontáneamente y en la mayoría de los casos no requieren tratamiento.

La probabilidad de regresión en NIC 2 es del 43%; persistencia 35%; progresión a NIC 3 del 22% y probabilidad de progresión carcinoma invasor del 1.5%.

En NIC 3 se ha reportado probabilidad de regresión 32%; probabilidad de persistencia 56% y probabilidad de progresión a carcinoma invasor mayor del 12%.

La NIC 3 se considera una afección precursora de cáncer, aunque no todas las lesiones evolucionarán a cáncer cervicouterino.

El intervalo entre la infección y el diagnóstico de cáncer es de 10 a 20 años.

Características clínicas

No existen síntomas específicos ni características clínicas que indiquen la presencia de NIC. Algunas pacientes se quejan de secreción transvaginal persistente y rebelde al tratamiento médico.

La infección por VPH es inicialmente asintomática y la transmisión ocurre antes que la expresión del virus se manifieste por signos o síntomas. La infección por VPH puede ser latente, subclínica o clínica. Cuando hay manifestaciones puede encontrarse condilomas (verrugas) genitales o lesiones intraepiteliales de bajo o alto grado. Los condilomas genitales pueden causar síntomas intensos como prurito, hemorragia e infección secundaria causada por lesiones superficiales debido al rascado (Figura 1.1). Más del 90% de las personas infectadas con virus de papiloma humano de bajo y alto grado son negativas a la infección en los siguientes 2 años. Cuando se trata de una infección latente, solo puede ser identificada por técnicas de biología molecular. En caso de una infección subclínica se puede observar por colposcopia. Muchas de estas lesiones pueden aparecer blancas tras aplicar ácido acético al 3-5% y ser yodo negativas después de aplicar lugol, pues el epitelio de la NIC contiene escaso o ningún glucógeno.

Diagnóstico

Dentro de los estudios diagnósticos para lesiones preinvasoras de cuello uterino esta la citología cervico-vaginal comúnmente llamado Papanicolaou (Figuras 1.10 a Figura 1.13). Para la interpretación adecuada del reporte citopatológico se usan diferentes nomenclaturas, actualmente la más usada es la nomenclatura Bethesda que diferencia las lesiones en alto grado y bajo grado. Existe la Nomenclatura de Richart que divide las lesiones en NIC 1, NIC 2, NIC 3 y cáncer Invasor; la OMS la divide como displasia leve, moderada y grave, cáncer *in situ* y cáncer invasor; y por Papanicolaou se diferencian en clase I, clase II, III, IV y clase V. (Tabla 1.1).

En ocasiones la citología es positiva y la colposcopia es insatisfactoria o no es posible diagnosticar colposcópicamente ningún tipo de lesión,

en estos casos se sugiere cepillado endocervical, prueba de ADN para el VPH e incluso conización cervical.

Dependiendo del tipo de lesión encontrada por citología, en caso de citología anormal, las pacientes se refieren a una clínica de colposcopia. La colposcopia es el examen del epitelio del cuello del útero, del tracto genital inferior y el área anogenital, usando aumento de iluminación tras la aplicación de soluciones específicas para detectar aspectos anómalos indicadores de neoplasia o para confirmar la normalidad. Parte del procedimiento se concentra en realizar biopsias de las áreas que presentan un mayor índice de anomalías.

El diagnóstico colposcópico de la neoplasia cervical requiere reconocer ciertas características: la tonalidad e intensidad del acetoblanqueo, los bordes y el contorno superficial de las zonas acetoblancas, el patrón vascular y la tinción de yodo. La colposcopia con biopsia dirigida se describe como el método de referencia o el patrón de oro para el diagnóstico de las lesiones cervicouterinas precancerosas (aunque algunos colposcopistas utilizan el criterio de “ver y tratar”). La observación de un área bien delimitada, densa, opaca, acetoblanca próxima o contigua a la unión escamoso-cilíndrica en la zona de transformación, después de la aplicación de ácido acético al 5%, es fundamental. En realidad, es el más importante de todos los signos colposcópicos y es el sello distintivo del diagnóstico colposcópico de la neoplasia cervical. El grado en que el epitelio toma la coloración acética se correlaciona con la tonalidad o la intensidad del color, el brillo superficial y la duración del efecto y, a su vez, con el grado de cambio neoplásico en la lesión (Figura 1.2). Lo más probable es que las lesiones de grado mayor adquieran una coloración blanca intensa rápidamente (Figura 1.5). Las características vasculares anormales como el punteado, (Figura 1.3, Figura 1.6), el mosaico (Figura 1.4, Figura 1.7) y los vasos atípicos (Figura 1.8) son significativas sólo si aparecen en las zonas acetoblancas. Muchas lesiones de grado alto y bajo no contienen glucógeno y “rechazan” el yodo cuando este se aplica. Se produce un patrón de captación de color amarillo mostaza que indica la carencia de glucógeno celular (Figura 1.9)

Actualmente existe una nueva nomenclatura propuesta por la *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC), que fue aceptada en el Congreso Mundial de Rio de Janeiro, Brasil 2011; por

lo que deberá considerarse esta nueva terminología para los futuros reportes colposcopicos.

También, en cierto tipo de pacientes se recomiendan el uso de pruebas de ADN del VPH que ofrecen la posibilidad de reducir significativamente la incidencia de cáncer cervical. Algunos de los beneficios de la prueba del ADN del VPH incluyen el manejo de mujeres con citología de Papanicolaou con células epidermoides atípicas de significado indeterminado (ASCUS), el seguimiento tras el tratamiento a modo de prueba de curación y el cribado rutinario basado en la población de mujeres en riesgo. El uso de la prueba del virus del papiloma humano, se destaca en las guías consensuadas para el tratamiento de las mujeres con alteraciones cervicales citológicas de 2006, la última actualización es del 2012 propuesta por la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*. La principal ventaja de la prueba del ADN de los VPH de alto riesgo es su alta sensibilidad para detectar carcinomas cervicales epidermoides y sus precursores.

Diagnóstico diferencial

Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras patologías que imitan lesiones de bajo grado como es el caso de la metaplasia inmadura; los hallazgos colposcopicos de reparación que pueden verse después de un tratamiento con crioterapia o procedimientos de escisión con asa; en mujeres posmenopáusicas se encuentran signos colposcopicos de atrofia y en los cambios fisiológicos de la mujer embarazada.

Se debe tener en mente que otras patologías podrían simular una lesión yodo negativa como es el caso de epitelio columnar normal, la metaplasia inmadura y la leucoplaquia que contiene poco o ninguna cantidad de glucógeno y que no reaccionan con la aplicación de lugol.

Se debe considerar el diagnóstico diferencial con carcinoma microinvasor de cérvix, que puede tener características colposcopicas muy parecidas a las lesiones de alto grado.

Tratamiento

Las modalidades de tratamiento para la enfermedad cervical dependerán de acuerdo a la edad, tipo de lesión, gestación (en el caso de que la paciente curse con embarazo), inmunidad del paciente, estado postme-

nopáusico. Las modalidades de tratamiento son los procedimientos ablativos que incluyen la criocirugía, la diatermia para electrocoagulación y el láser CO₂; y los procedimientos por escisión como la escisión electroquirúrgica con asa (LEEP-Loop electrosurgical excision procedure), la conización cervical (escisión), la extirpación mediante láser de CO₂ y la histerectomía.

Se deben consultar las guías clínicas para el tratamiento y seguimiento de las lesiones preinvasivas del cuello uterino en poblaciones especiales de mujeres con una lesión intraepitelial escamosa, como es el caso de la ASCCP-American Society for Colposcopy and Cervical Pathology en su última guía clínica del 2012.

Prevención

El cáncer cervicouterino es una enfermedad prevenible, detectable y generalmente curable si se diagnostica en sus estadios iniciales. Se han emitido algunas estrategias para la prevención del cáncer cervicouterino en México: 1) educación para la salud, 2) vacunación contra el VPH de alto riesgo, 3) resección (en casos selectos) de la zona de transformación infectada por VPH de alto riesgo, 4) la detección, el diagnóstico y tratamiento de las lesiones preinvasoras o precursoras (lesión escamosa intraepitelial de alto grado) y 5) vigilancia epidemiológica de las mujeres tratadas.

Lecturas recomendadas

1. Cruz Talonia F, Ojeda Ortiz J, Muñoz Molina R, Gómez Gutiérrez G. Neoplasia intraepitelial cervical. En: Torres Lobatón A, Editor. Cáncer ginecológico. 1a edición. México, D.F.: Mc Graw Hill; 2003. p. 103-112.
2. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM 014 SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control del cáncer cervicouterino. México: Secretaria de Salud, 2007; 10-14.
3. Jiménez Becerra S. Citología. En: Medina-Villaseñor EA, Martínez- Macías R, Editores. Fundamentos de Oncología. 1a edición. México, D.F: Universidad Nacional Autónoma de México; 2009. p. 34-39.
4. Solomon D, Davey DD. Kurman R, *et al.* The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting of cervical cytology. JAMA 2002; 287: 2114-2119.
5. Wright TC Jr. Management of women with abnormal cervical screening. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Editors. Colposcopy: Principles and Practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009; p. 189-200.
6. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010; p. 53-72.
7. Secretaría de Salud. Programa de acción específico 2007 – 2012. Cáncer cervicouterino. México: Secretaria de Salud, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2012. Disponible en http://www.generoysaludreproductiva.salud.gob.mx/images/stones/Programas/Cancer_cervico_uterino/Docs/110801_pae_cacu.pdf.
8. Waxman AG. Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Editors. Colposcopy: Principles and practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009; p 201-224.
9. Massad S. High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Editors. Colposcopy: Principles and practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009; p 231-249.
10. Brunstein J, Bentley J, Bosse P, Girardi F. *et al.* 2011 Colposcopy Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2011; 120: 166 -172.
11. Kably –Ambe A, Ruiz-Moreno JA, Lazcano-Ponce E, Vargas-Hernández VM, Aguado-Pérez RA, *et al.* Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México. Ginecol Obstet Mex 2011; 79: 785-820.

12. Cox T, Ferris D, Wrigth C, *et al.* Management of Lower Genital Tract Neoplasia. En: Mayeaux EJ, Cox JT, Eds. Modern Colposcopy. Textbook and Atlas. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2012. p.570-604.
13. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, *et al.* for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the managemet of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013; 17 (5): S1 – S27.

Tabla 1.1.

Cuadro comparativo citologías cervicales

• Bethesda	Negativo malignidad	Cambios reparación	ASCUS-Células escamosas atípicas de significado indeterminado ASCH- Células de significado indeterminado y no pueden excluir LEIAG CGA- Células glandulares atípicas	Lesión intraepitelial escamosa		Cáncer invasor
				LEIBG- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado	LEIAG Lesión escamosa intraepitelial de alto grado	
• Richart	Normal	Inflamación	Neoplasia intraepitelial cervical	NIC 1		CLASE III
				NIC 2	NIC 3	
• OMS	Normal	Inflamación	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	Cáncer In situ
				CLASE IV		
• Papanicolaou	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV		CLASE V

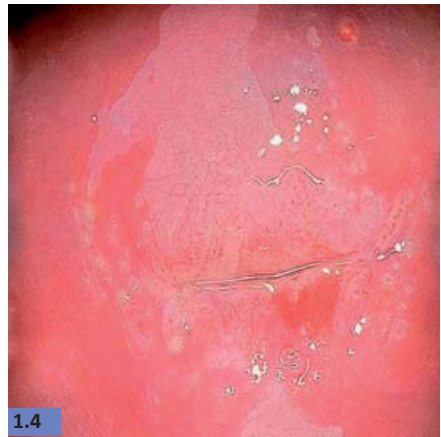
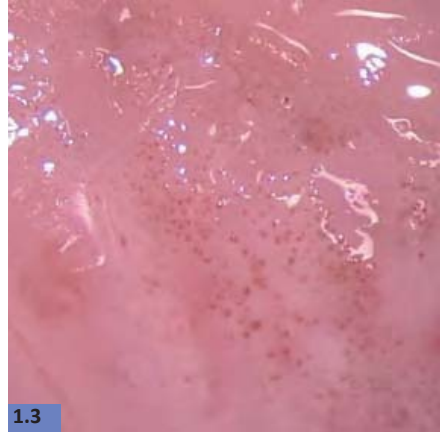


Figura 1.1. Colposcopia, lesión de bajo grado. Condiloma exofítico en cérvix y fondo de saco.

Figura 1.2. Colposcopia, lesión de bajo grado en cérvix. Epitelio acetoblanco tenue.

Figura 1.3. Colposcopia, lesión de bajo grado en cérvix. Puntilleo (punteado fino).

Figura 1.4. Colposcopia, lesión de bajo grado en cérvix. Mosaico fino.

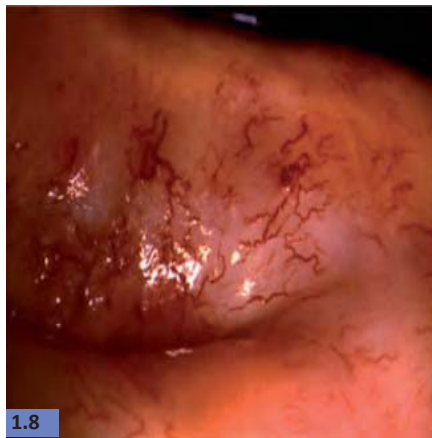
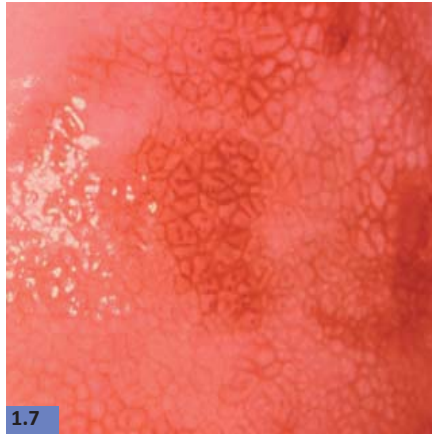
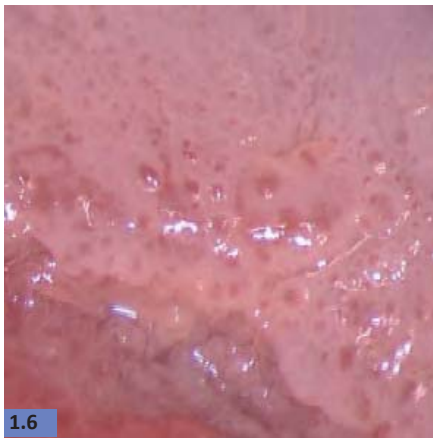


Figura 1.5. Colposcopia, lesión de alto grado en cérvix. Epitelio acetoblancos denso.

Figura 1.6. Colposcopia, lesión de alto grado en cérvix. Puntillero (punteado) grueso.

Figura 1.7. Colposcopia, lesión de alto grado en cérvix. Mosaico grueso.

Figura 1.8. Colposcopia, lesión de alto grado en cérvix. Vasos atípicos.

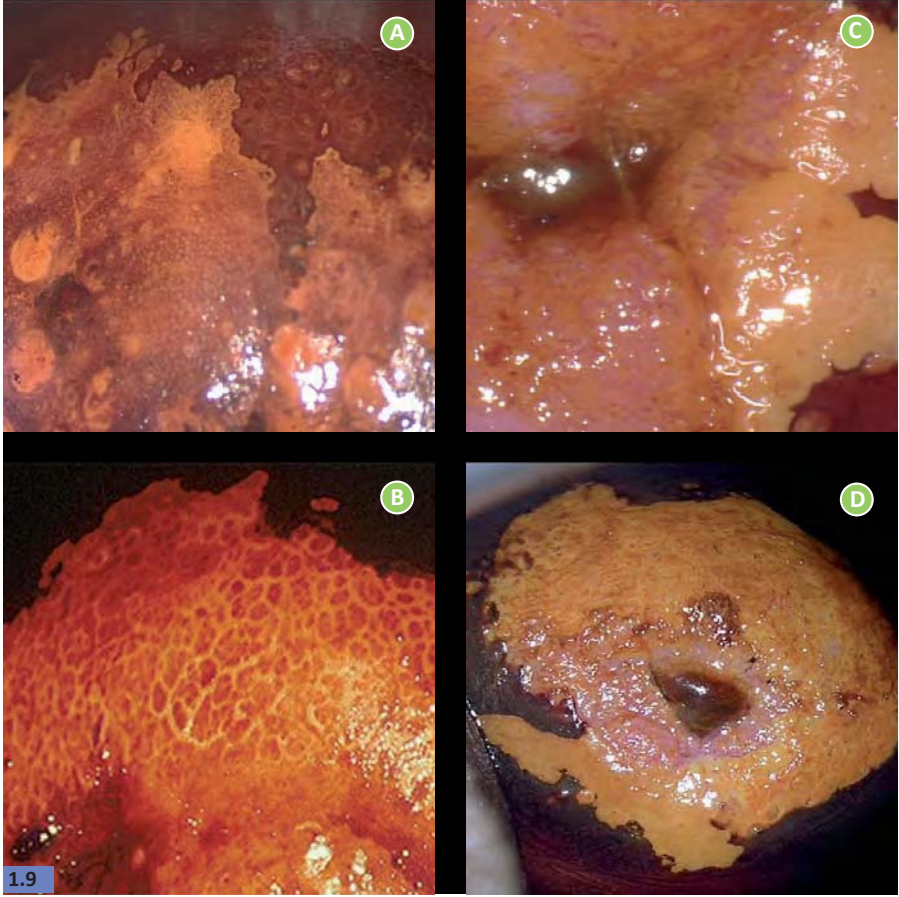
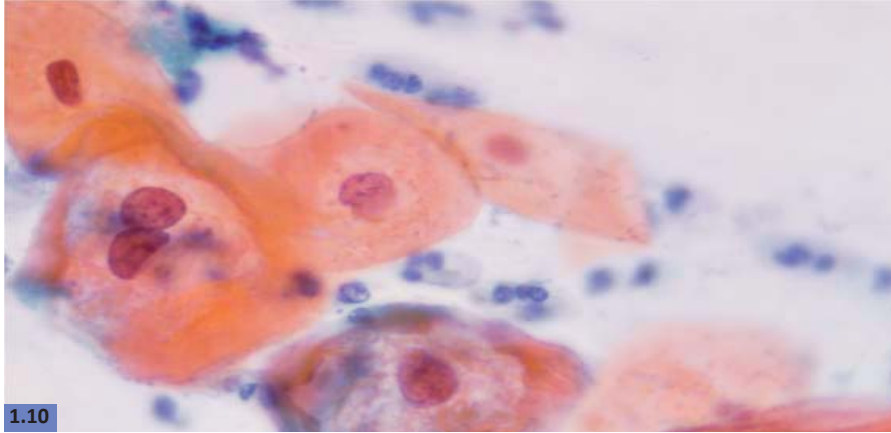
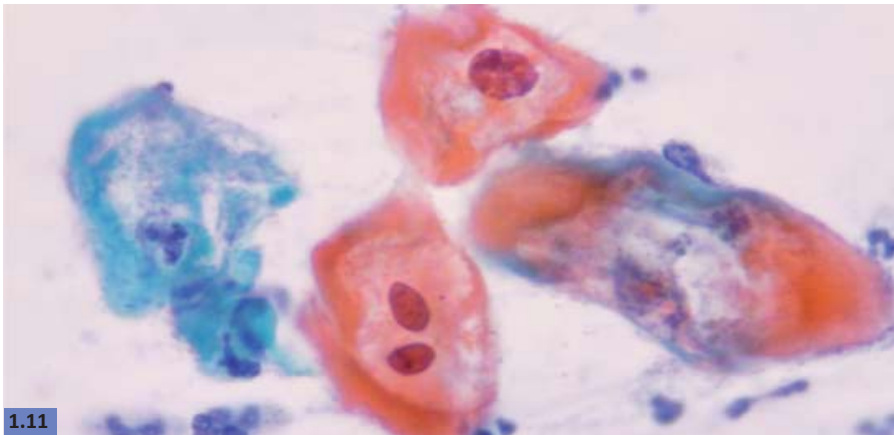


Figura 1.9. Test de Lugol (Schiller) encérvix. A y B. Yodo negativo parcial. C y D. Yodo negativo total.



1.10



1.11

Figura 1. 10. Lesión de bajo grado (LEIBG), Citología cervical. 40x tinción de Papanicolaou. Se observan coilocitos, citoplasma vacuolado, núcleo hiper cromático y reforzamiento de la membrana celular.

Figura 1.11. Lesión de bajo grado (LEIBG), Citología cervical. 40x tinción de Papanicolaou. Se observan al centro dos coilocitos, uno de ellos binucleado, en un fondo inflamatorio con neutrófilos. Hay vacuolación intracitoplásmica y reforzamiento de la membrana celular.

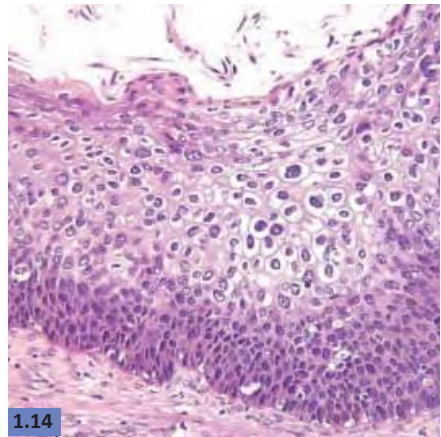
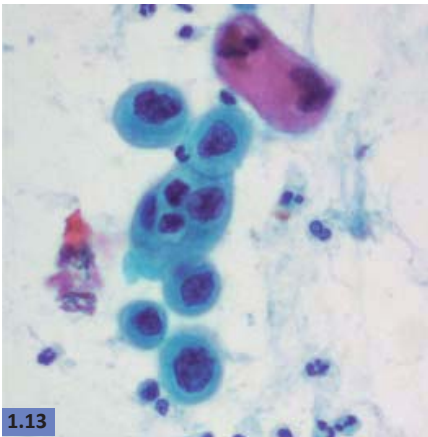
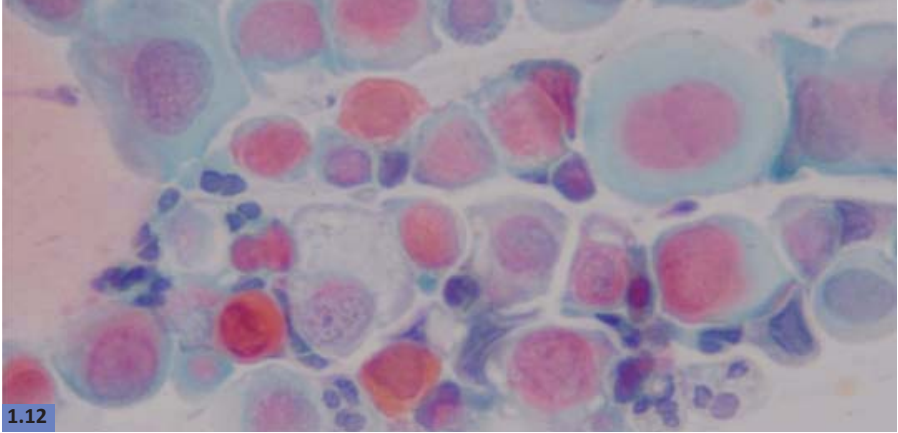


Figura 1.12. Lesión de alto grado (LEIAG) en Citología Cervical.

Tinción de Papanicolaou. Las células epiteliales muestran distintos tamaños, hiperchromasia, y pérdida grave de la relación núcleo citoplasma. 40x

Figura 1.13. Lesión de alto grado (LEIAG) en citología cervical. 10x

Papanicolaou. Células con pérdida de la relación núcleo citoplasma, núcleos hiperchromáticos de bordes irregulares. Multinucleación. Fondo inflamatorio.

Figura 1.14. Lesión de bajo grado (NIC I).

Epitelio escamoso con presencia de coilocitos en el tercio superior y pérdida de la maduración del tercio inferior. (H-E).

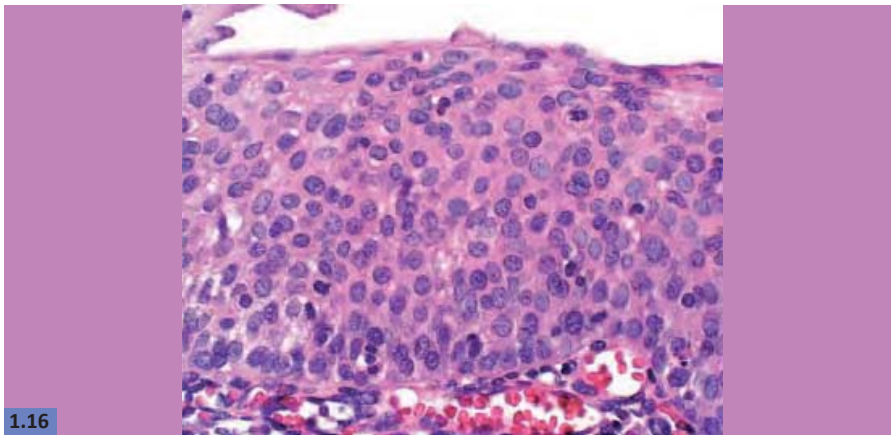
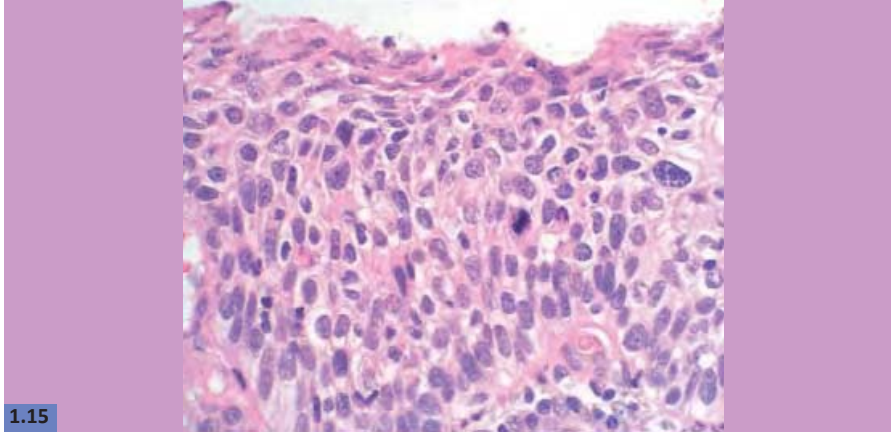


Figura 1.15. Lesión de alto grado (NIC II). Células neoplásicas indiferenciadas que reemplazan el 70% del espesor de epitelio. (H-E).

Figura 1.16. Lesión de alto grado (NIC III). Células neoplásicas con pérdida de la relación núcleo citoplasma, atipia y actividad mitótica en todo el espesor del epitelio. (H-E).

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR (NIV)

Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN)

Efraín A. Medina Villaseñor, Jorge A. Ojeda Ortiz, Elvia Neyra Ortiz,
Pedro Antonio Oliver Parra, Álvaro Jiménez Galindo, Jorge Armando Pérez Castro,
Silvia Jiménez Becerra.

Definición

La neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) es una lesión preinvasora del epitelio escamoso de la vulva. Inicialmente se describió como una atipia (leve, moderada a severa) o carcinoma *in situ*, terminología que se usó en 1976. No fue hasta 1987 que se recomendó el uso de la terminología de la ISSVD (*International Society for the Study of Vulvar Disease*): neoplasia intraepitelial vulvar NIV, en sustitución de la clasificación de 1976. La clasificación y su nomenclatura han cambiado en los últimos años, así como el conocimiento de la etiopatogenia en relación con la infección por el virus del papiloma humano (Tabla 2.1) (Figura 2.1, Figura 2.2). La última actualización se realizó en la conferencia de 2004 de la ISSVD, donde el término NIV 1 fue retirado. La nueva clasificación divide en dos grandes grupos a la neoplasia intraepitelial vulvar en NIV clásica NIV-u (usual o habitual en inglés) y NIV-d (diferenciada) (Tabla 2.2).

Epidemiología y factores de riesgo

La neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) era una condición poco frecuente hasta 1970 (sobre todo en mujeres mayores); a partir de esa década la incidencia de esta patología ha aumentado en todo el mundo, principalmente en las mujeres jóvenes, con una edad promedio de 38 años al momento del diagnóstico. Existen factores que parecen ser responsable

de esta mayor frecuencia en mujeres en edad reproductiva, se incluyen: el cambio de hábitos sexuales, el aumento del tabaquismo en mujeres cada vez más jóvenes y el diagnóstico precoz.

Los principales factores de riesgo para la NIV son: infección por virus del papiloma humano (principalmente por los tipos de alto riesgo 16 y 18, con menor frecuencia por otras variantes de alto potencial oncogénico como el 33, 35, 51, 52 y 68), distrofias vulvares, historia de enfermedades de transmisión sexual (*Chlamydia trachomatis*), presencia de neoplasia intraepitelial en otra área del tracto anogenital, inicio temprano de la actividad sexual, múltiples parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, inmunosupresión de cualquier etiología (VIH, trasplante de órgano, anemia aplásica), historia de cáncer del cuello uterino.

Otros factores con menor asociación son: la dieta, la herencia, los hábitos de higiene, la exposición profesional a las radiaciones, algunos productos químicos, enfermedades asociadas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, obesidad), atrofia vulvar, irritación crónica.

Histología

La NIV es un diagnóstico histológico basado en la pérdida de la maduración del epitelio asociado con núcleos grandes, hipercromáticos, pleomórficos y mitosis mayor. Por analogía con neoplasia intraepitelial cervical NIC, la clasificación de NIV fue descrita en tres grados, que se basa en el grado de atipia epitelial: NIV1 - cuando las células anormales se limitan al tercio inferior del epitelio (antes atipia leve o displasia) (Figura 2.3, Figura 2.4, Figura 2.5); NIV 2 - cuando las células anormales se limitan a los dos tercios inferiores del epitelio (antes displasia o atipia moderada); NIV 3 - las células atípicas afectan todo el epitelio (incluye la displasia severa y carcinoma *in situ*) (Figura 2.6, Figura 2.7).

Desde el punto de vista histopatológico, la NIV es un condiloma plano con o sin coilocitosis y colposcópicamente la lesión frecuentemente se presenta como lesiones acetoblanquecinas multifocales, ligeramente elevadas (Figura 2.8, Figura 2.9). Las NIV 2 y 3 presentan aneuploidía nuclear y figuras mitóticas anormales (Figura 2.6, Figura 2.7).

La terminología actual distingue la neoplasia intraepitelial vulvar NIV en:

- a) relacionada con el virus del papiloma humano, de tipo basaloide, verrugoso, mixta, generalmente mal diferenciada (anteriormente NIV grado 2,3)
- b) tipo diferenciada, no relacionada con el virus del papiloma humano. La NIV 1 ya no se incluye en la terminología, porque corresponde al condiloma plano o bien representa cambios en la capa basal relacionados con los efectos citopáticos de infección por VPH donde no hay auténtico potencial oncogénico. (Figura 2.3)
- La NIV clásica o indiferenciada se caracteriza histológicamente por un crecimiento epitelial anormal con falta o defecto de la maduración celular a lo largo del epitelio, aneuploidía nuclear y figuras mitóticas anormales. Cuando la lesión está formada por población celular uniforme de tipo basal no diferenciado la lesión se denomina NIV “basaloide”, mientras que cuando contiene una población celular altamente pleomorfa con queratinización celular individual, multinucleación, formación de verrugas/papilomas y un patrón superficial hiperqueratinizado, la lesión se clasifica como NIV “verrugosa”.
 - La NIV diferenciada no relacionada con el VPH contiene atipias nucleares localizadas sólo en el tercio inferior, o incluso sólo en la capa celular basal, del epitelio estratificado. Las atipias nucleares vistas en estas lesiones son similares a las atipias relacionadas con el proceso de reparación. Los dos tercios superiores del epitelio no presentan anomalías celulares.

Historia natural

La NIV puede desaparecer tanto de manera espontánea o tras resección quirúrgica incompleta, pueden persistir o progresar, si no se tratan pueden ocasionar un carcinoma infiltrante.

No se considera que la NIV 1 precede a la NIV 2,3, pero puede ser un indicador de alto riesgo de desarrollo de una NIV clásica o indiferenciada.

La NIV relacionada con virus del papiloma humano es el precursor de los carcinomas basaloideos no queratinizantes y de los epidermoides verrugosos de la piel de la vulva.

Los que se producen en las mujeres en edad avanzada son histológicamente de tipo bien diferenciado, queratinizante, se diagnostican en

un estadio avanzado y tienen tasas de supervivencia significativamente peores. Este tipo de lesión es el precursor del carcinoma epidermoide queratinizante bien diferenciado de la vulva.

El potencial de progresión de NIV indiferenciado es controvertido, se ha reportado que solo el 6.4% de los casos de NIV3 pueden progresar a cáncer invasor, independientemente de si recibieron el tratamiento o no, pero en general se acepta una tasa de progresión relativamente baja.

Características clínicas

No hay signos clínicos específicos o síntomas de NIV, un número importante de mujeres son asintomáticas, cuando la paciente refiere algún síntoma, puede presentar prurito (40% casos), que puede ser grave o de difícil solución, otros síntomas incluyen ardor vulvar, dispareunia, fluido transvaginal, edema y despigmentación de la piel de la vulva.

La duración de los síntomas puede ser de pocas semanas a muchos años; a la exploración física puede encontrarse lesiones blanquecinas, rojo o pigmentadas, lesiones maculares o papulares en relieve, planas o elevadas.

- NIV-u (clásica o indiferenciada): El síntoma más frecuente es el prurito y sensación de escozor en el 50% de los casos. Se presenta en mujeres jóvenes y está relacionada con el VPH, tiene una distribución multifocal (Figura 2.8) y multicéntrica (Figura 2.9) y puede estar asociada a condilomas acuminados (Figura 2.10, Figura 2.11, Figura 2.12, Figura 2.13) o neoplasia intraepitelial anogenital. Los surcos interlabial, la horquilla y el perineo son los sitios más frecuentemente afectados por lesiones multifocales, las lesiones pueden ser confluentes y amplias, involucrando a los labios superior e inferior y la región perianal. La NIV verrugosa puede ser multifocal y multicéntrica, con afectación de la piel perianal y del epitelio cervical en alrededor del 50% de los casos.
- NIV-d (diferenciada): Se presenta en mujeres ancianas (mayor prevalencia 75 a 79 años), refieren prurito crónico, con distribución unifocal (figura 2.14) y unicéntrica y evoluciona a partir de dermatosis vulvares sintomáticas de larga evolución como la hiperplasia escamocelular o el liquen escleroso.

La ubicación principal es en las zonas de pelo, la lesión es unilateral y menor a 1.5 cm.

Diagnóstico

La colposcopia (vulvoscopia) puede identificar pequeñas lesiones satélites, uni o multifocales que podrían pasar desapercibidas a la exploración visual. Estas lesiones se asocian a lesiones cervicales de alto grado, por lo que se debe completar una colposcopia del cuello uterino.

No hay signos colposcópicos específicos para NIV, sin embargo el uso de vulvoscopia permite delimitar las lesiones y facilita identificar multifocalidad de la enfermedad, se valoran características como: topografía (uni o multifocalidad), configuración de la superficie plana, alta o micropapilar), tono (blanco, rojo u oscuro), grado de cambios acetoblanco, vasos sanguíneos (ausentes, punteado, mosaico) (Figura 2.14, Figura 2.15). Se utiliza ácido acético a 3-5%, se debe esperar de 3-5 minutos, para poder valorar los posibles cambios anormales en la vulva.

Las zonas sospechosas requieren biopsia dirigida con colposcopio, estas se realizan bajo anestesia local con pinza o biopsias escisionales o incisionales para la confirmación histopatológica. En ocasiones se requieren múltiples biopsias dependiendo de la distribución de las lesiones y su aspecto clínico.

La prueba de azul de toluidina en ocasiones puede ser útil, a pesar de la alta tasa de falsos positivos en la piel normal excoriada (fisuras, infecciones) y falsos negativos (hiperqueratosis).

Diagnostico diferencial

Se debe tener precaución para hacer el diagnóstico diferencial de NIV con otros procesos patológicos de la vulva con el fin de evitar provocar estrés psicosexual así como tratamientos inadecuados como los procesos ablativos o escisionales que frecuentemente se ofrecen a pacientes jóvenes con micropapilomatosis vulvar o vulvovaginitis.

El diagnostico diferencial incluye: Psoriasis, queratosis seborreica, candidiasis, micropapilosis labial, dermatitis seborreica de contacto, queratosis, vestibulitis vulvar, entre otras.

Tratamiento

Se debe hacer una perfecta correlación entre los síntomas, los signos y la histología antes de iniciar cualquier tratamiento. Es importante considerar que el tratamiento destructivo local así como el manejo quirúrgico

debe ser realizado por manos expertas, después de haber descartado cáncer invasor de la vulva.

1. NIV clásica o indiferenciada (relacionada con VPH)

Este tipo de lesiones presentan una alta tasa de regresión por lo que pueden ser tratadas de forma conservadora.

Existen muchos tratamientos médicos y quirúrgicos disponibles para la NIV relacionadas con el VPH, todos con altas tasas de recurrencia, por lo que se necesitan múltiples intentos para conseguir la curación. Las principales razones de fracaso y recidiva después del tratamiento se deben a que existen lesiones multicéntricas que no son incluidas en el campo de tratamiento, la otra causa es la reactivación del ADN de VPH latente en tejido adyacente en la región vulvoperineal.

Los tratamientos médicos disponibles son la crema de imiquimod al 5% (tasas de respuesta completa de 13-100%, respuesta parcial de 30-50%). La crema de 5-fluorouracilo al 5% (tasas de curación varían 20-80%, media de 40%; tiene efectos adversos que han disminuido su recomendación). Otras opciones de tratamiento médico incluyen retinoides, ácido tricloroacético.

Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen: escisión amplia, vulvectomía simple, resección quirúrgica de la piel de la vulva con o sin trasplante de piel, vaporización con láser/escisión, electroescisión/fulguración y la crioterapia.

2. NIV diferenciada

El tratamiento ideal para la NIV diferenciada no relacionada con el VPH es la aplicación tópica de esteroides potentes que traten la enfermedad subyacente y eviten los ciclos de prurito rascado.

La prevención puede realizarse con la vacunación profiláctica de los tipos 16 y 18 que probablemente evitará la mayoría de los casos de lesiones NIV relacionadas con el VPH.

La NIV no relacionada con el VPH se previene mejor tratando las dermatosis subyacentes con esteroides tópicos y con la higiene genital.

Lecturas recomendadas

1. Ferenczy A. Vulvar Intraepithelial Neoplasia. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer, editores. Colposcopy: Principles and Practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009; p. 367-379.
2. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2010; p. 53-72.
3. Ojeda Ortiz J. Neoplasia intraepitelial vulvar. En: Torres Lobatón A, editor. Cáncer ginecológico. 1a ed. México, D.F.: Mc Graw Hill; 2003. p. 103-112.
4. Bornstein J, *et al.* Terminology of the Vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. J Lower Genital Tract Disc 2011;16: 290 – 295.
5. Haefner HK, Mayeaux EJ. Vulvar Abnormalities. En: Mayeaux EJ, Cox JT, editores. Modern Colposcopy. Textbook and Atlas. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2012. p.432-471.
6. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.268-340.
7. Creasman WT. Preinvasive Disease of the Vagina and Vulva and Related Disorders. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p32-50.

Tabla 2.1

Clasificación de la Neoplasia intraepitelial vulvar NIV

1976	1987*	2004*
Atipia leve	NIV 1	Cambios reactivos a VPH
Atipia moderada	NIV2	NIV, tipo indiferenciada o clásica**
Atipia severa	NIV3**	
Carcinoma <i>in situ</i>		
	NIV diferenciado	NIV, tipo diferenciada

*Clasificación de la ISSVD-*International Society for the Study of Vulvar Disease*.

**Incluye NIV de tipo verrucoide, basaloide y mixto (basoverugoso)

Tabla 2.2

Características de la NIV, ISSVD 2004

Características	Clásica o indiferenciada Tipo basoverrugoso	Diferenciada
Edad Media	38años	67años
Pico de prevalencia	40 a 44 años	75 a 79 años
Distribución	Multicéntrica	Unicéntrica
Virus del papiloma humano VPH	Positivo (VPH 16)	Negativo
Frecuencia	90-95%	5-10%
Enfermedades asociadas	Condilomas acuminados Neoplasia intraepitelial anogenital	Dermatitis vulvares: Liquen escleroso Hiperplasia escamocelular
Progresión para cáncer invasor	5.7%	32.8%
Tiempo de progresión para cáncer	41.4 meses	22.8 meses

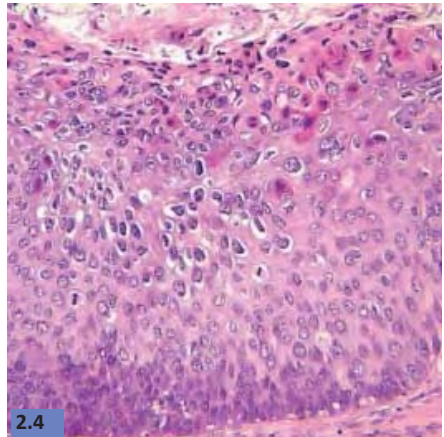
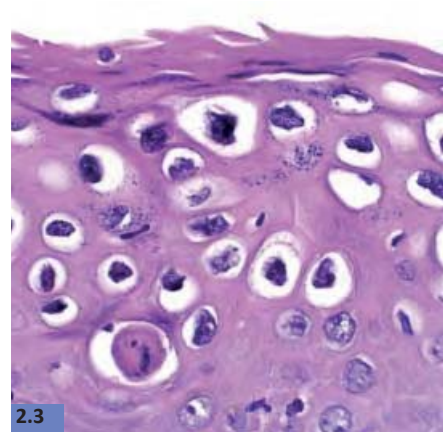
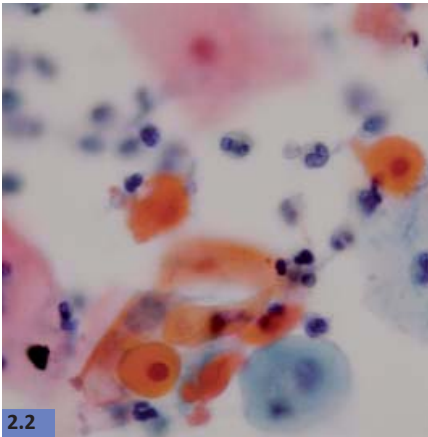
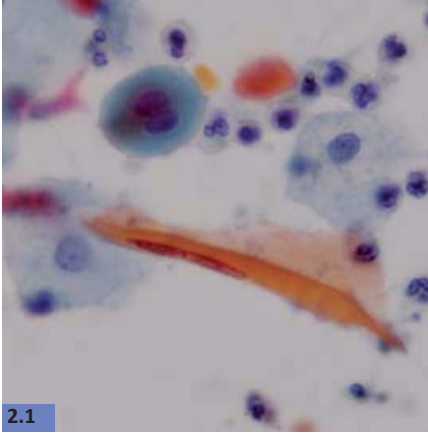


Figura 2.1. Citología de Vulva. Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV).

Se observan células queratinizadas atípicas de núcleo alargado que tiñen naranja con el Papanicolaou. 40 x

Figura 2.2. Citología de Vulva. Neoplasia Intraepitelial vulvar (NIV).

Fondo inflamatorio, abundantes células queratinizadas (color naranja), núcleos crecidos, hiperromáticos.

Figura 2.3. Biopsia de Vulva. Infección por virus del papiloma humano.

Acanthosis del epitelio con la presencia de coilocitos en el epitelio superficial con halos perinucleares prominentes. (H-E).

Figura 2.4. Neoplasia intraepitelial vulvar de bajo grado (NIV 1), pérdida de la maduración de epitelio limitada al tercio inferior con la presencia de coilocitos en el tercio superior. (H-E).

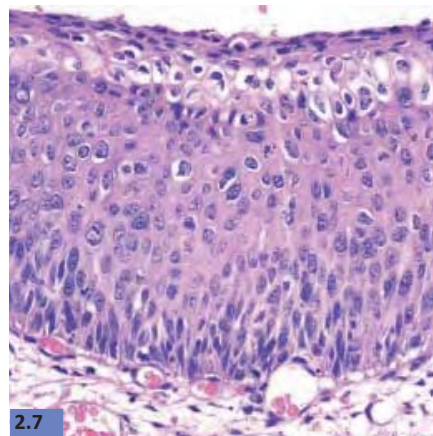
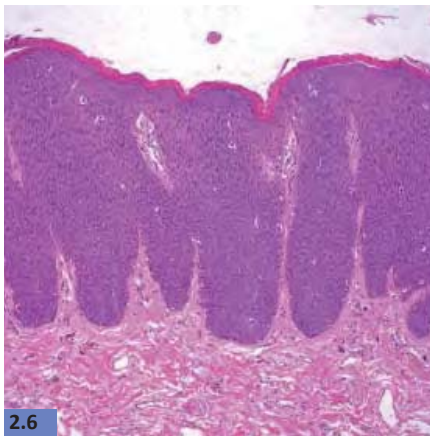
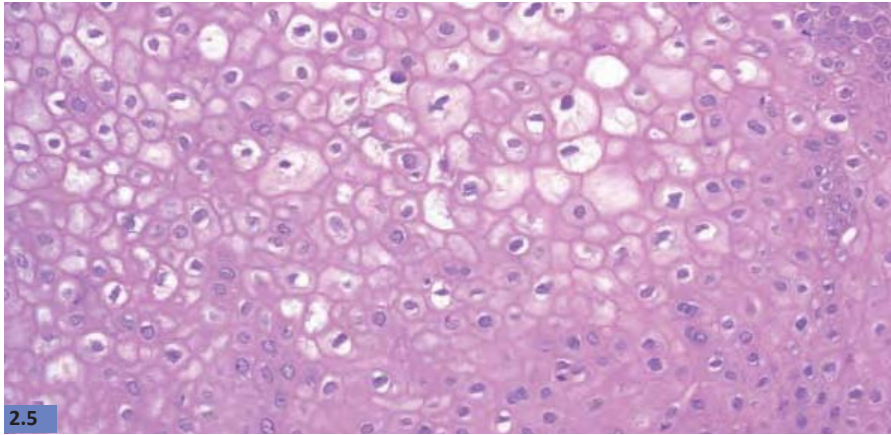


Figura 2.5. Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV 1). Lesión de bajo grado. En esta biopsia se observan abundantes coilocitos. (Tinción H&E, 400X).

Figura 2.6. Neoplasia intraepitelial vaginal (NIV 3). Lesión de alto grado. Todo el espesor del epitelio presenta displasia celular. (Tinción H&E. 400X).

Figura 2.7 Neoplasia intraepitelial vulvar de alto grado (NIV alto grado). Tercio inferior y medio con pérdidas de la maduración, atipia y pleomorfismo tercio superior con cambios de infección por el virus del papiloma humano. (H-E).

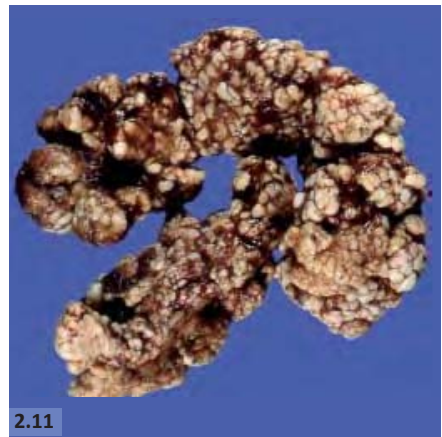


Figura 2.8. Vulvoscopya, Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Distribución multifocal.

Figura 2.9. Vulvoscopya, Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Distribución multicéntrica.

Figura 2.10. Vulvoscopya, Condilomas acuminados.

2.11. Condiloma acuminado. Pieza quirúrgica, aspecto macroscópico. Tumor de aspecto verrugoso constituido por múltiples estructuras papilas que confluyen entre sí.

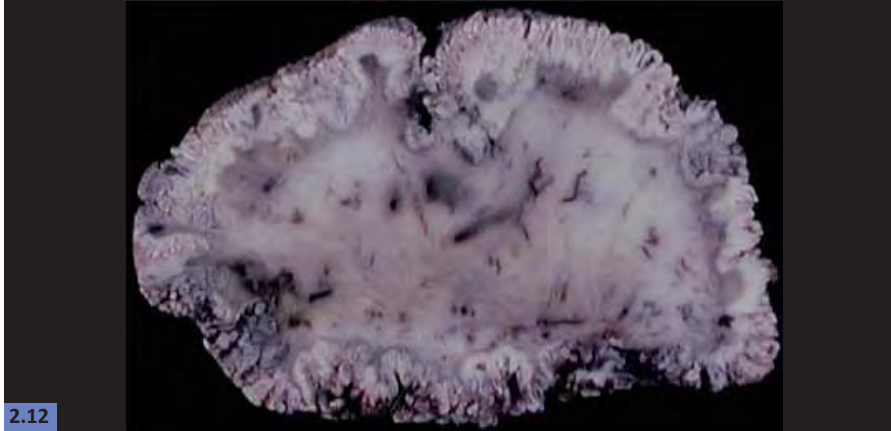


Figura 2.12. Condiloma acuminado, pieza quirúrgica, aspecto macroscópico. Superficie de corte en la que se identifica un estroma fibroso recubierto por un epitelio blanco grisáceo de aspecto verrugoso.

Figura 2.13. Condiloma acuminado. Hiperplasia epitelial de aspecto verrugoso revistiendo las estructuras papilares. (H-E).

Figura 2.14. Vulvoscopia, Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Distribución unifocal, se observa puntilleo (punteado).



2.15

Figura 2.15. Vulvoscopy, Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Mosaico.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL (NIVa)

Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN)

Efraín A. Medina Villaseñor, Jorge A. Ojeda Ortiz,
Pedro Antonio Oliver Parra, Elvia Neyra Ortiz, Silvia Jiménez Becerra,
Álvaro Jiménez Galindo, Jorge Armando Pérez Castro.

Definición

La neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa), es una lesión preinvasora, se define por la presencia de atipia de células escamosas sin invasión. La enfermedad se clasifica de acuerdo a la profundidad de la afectación epitelial:

NIVa1 denota la presencia de atipia citológica en el tercio inferior del epitelio vaginal; NIVa 2 en los tercios inferiores; y NIVa 3 cuando existe afectación mayor de dos tercios del epitelio. El carcinoma *in situ*, que abarca todo el espesor del epitelio, se incluye en NIVa 3. Se puede clasificar también, como lesiones de bajo grado NIVa 1, NIVa 2 que no evolucionan a invasión y NIVa 3 como lesiones de alto grado.

Epidemiología y factores de riesgo

Se ha reportado que la incidencia de NIVa puede ser de 0.2 a 0.3 por 100,000 mujeres, representando el 0.4% de las neoplasias del tracto genital inferior (TGI), pero en realidad es difícil calcular la incidencia real debido a que las mujeres con NIVa están generalmente asintomáticas, y porque la mayoría de los casos se encuentran después de un frotis de Papanicolaou anormal. Con el aumento del cribado citológico, la enfermedad puede diagnosticarse más fácilmente y ser más prevalente. De forma global, se menciona que la neoplasia intraepitelial vaginal es 100 veces menos frecuente que una neoplasia intraepitelial cervical.

Existe similitud molecular entre la NIVa, la neoplasia intraepitelial cervical NIC y el cáncer cervicouterino, por la relación que tienen con el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo que reside en todo el tracto genital inferior.

La edad media comunicada de una NIVa oscila entre los 35 y los 55 años de edad.

La incidencia de carcinoma vaginal *in situ* en los EE.UU. se estima en 0.1 casos por 100,000 mujeres.

Anteriormente su mayor prevalencia era en el grupo de los 50 años, pero recientemente se encuentra con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y generalmente se asocia con el virus del papiloma humano. Existe controversia en cuanto a si el grado de una NIVa aumenta con la edad de la mujer, sin embargo se ha observado que son mayores las mujeres con NIVa, que las diagnosticadas con NIC.

El VPH parece ser un factor necesario para el desarrollo de la NIVa, al igual que lo es para el desarrollo de una NIC y un cáncer cervical. Las mujeres con NIVa presentan anticuerpos frente al ADN tipos 16 y 18 del VPH en el 44% de los casos. El desarrollo de una NIVa posterior a la infección por el VPH puede requerir un mayor periodo de tiempo (en comparación con el NIC) y puede ocurrir menos frecuentemente debido a los distintos tipos de epitelio a partir del cual surge la NIVa.

La relación precisa entre el VPH y la NIVa puede implicar un proceso de múltiples fases asociado a cofactores como la actividad sexual, el tabaquismo, antecedente de otras enfermedades de transmisión sexual (ETS) y el antecedente de enfermedades asociadas con el VPH en lugares distintos de la vagina (neoplasia intraepitelial cervical NIC, neoplasia intraepitelial vulvar NIVu, neoplasia intraepitelial anal NIA). En la mayoría de los estudios, de 50 a 90 por ciento de los pacientes con NIVa han tenido o tienen actualmente, ya sea neoplasia intraepitelial o carcinoma del cuello uterino o la vulva.

El 80% de los casos de NIVa se diagnostican en mujeres con antecedentes de afección concomitante o subsecuente de NIC o NIVu. Otros informes describen que el 36-48% de las mujeres con una NIVa tienen una NIC asociada, el 51-62% de las mujeres con NIVa han sido tratadas por una NIC, y hasta el 25% también han sido sometidas a una histerectomía por una NIC. En general, las características demográficas son similares

entre las mujeres con NIC y con NIVa.

Otros factores de riesgo para la neoplasia intraepitelial vaginal son: enfermedades de transmisión sexual (*herpesvirus tipo II* y *Chlamydia trachomatis*), antecedente de histerectomía, tabaquismo, susceptibilidad genética, medicación inmunosupresora, enfermedades inmunosupresoras, trasplantes, radioterapia pélvica.

Histología

Los cambios intraepiteliales incluyen un pleomorfismo nuclear, la pérdida de la polaridad, una mitosis alterada y la pérdida de la diferenciación a medida que las células progresan desde la membrana basal a la superficie epitelial, y se localizan en el epitelio epidermoide por encima de la membrana basal.

Microscópicamente las características de una NIVa son similares a las de una neoplasia intraepitelial cervical NIC, la clasificación tradicional de las NIC ha sido aplicada a las NIVa.

Desde el punto de vista histológico, la neoplasia intraepitelial vaginal se ha clasificado en NIVa1,2 y 3, de acuerdo a la afectación del epitelio vaginal. La afectación del espesor total del epitelio se denomina NIVa3, mientras que NIVa1 y NIVa2 denotan la presencia de atipia citológica en el tercio o dos tercios inferiores del epitelio.

Se ha sugerido simplificar la división de la neoplasia intraepitelial vaginal en lesiones de bajo grado (NIVa1 y NIVa2) y de alto grado (NIVa3). La lesión de alto grado se considera el verdadero precursor de cáncer invasor de vagina.

Historia natural

LA NIVa 1 es más probable que sea una proliferación benigna vírica similar a la NIC 1, y la NIVa 2 tenga un riesgo intermedio, mientras que la NIVa 3 sea un precursor real de cáncer.

Puede haber regresión de las lesiones vaginales hasta en el 78% de los casos; persistencia 13%; evolución a cáncer invasor de 2-9%. Las lesiones no asociadas con una NIC o una NIVu muestran una mayor tasa de regresión (91%) que aquellas con una NIC o una NIVu (67%). La regresión espontánea parece ser más frecuente en mujeres con NIVa1.

Características clínicas

La NIVa se presenta más frecuentemente en mujeres que han sido sometidas a una histerectomía por NIC 3.

La mayoría de las lesiones son asintomáticas, no se identifican clínicamente y probablemente regresen espontáneamente sin tratamiento. En caso de una enfermedad subclínica, esta solo puede diagnosticarse mediante el estudio colposcópico. Cuando hay signos clínicos, se puede encontrar en forma de condilomas vaginales. (Figura 3.1). Algunas mujeres se quejan de vez en cuando de un sangrado vaginal anómalo o un flujo vaginal inusual, aunque los síntomas son poco frecuentes.

La neoplasia intraepitelial vaginal se localiza en el tercio superior de vagina de 80 a 90% de los casos. Del 10 a 20% de los casos se localiza en el tercio medio e inferior de la vagina, es frecuente que sean lesiones multifocales (50-61% de los casos). Debido a que la presentación de las lesiones puede ubicarse en la pared vaginal anterior o posterior, pueden estar ocultas por el espejo vaginal.

Diagnóstico

El primer método para la detección de una NIVa es la citología de mujeres asintomáticas. (Figura 3.2, Figura 3.3). Se debe sospechar en mujeres con una neoplasia del cuello uterino o vulvar, condilomas del tracto genital inferior o citología anormal después de una histerectomía; en mujeres con historia de radioterapia pélvica o en mujeres con citología anormal en ausencia de alguna lesión del cuello uterino.

La exploración de la vagina bajo magnificación iluminada estereoscópica (Vaginoscopia) está indicada para la evaluación de una citología alterada cuando la colposcopia del cuello uterino es negativa, o para la evaluación de una citología anormal después de una histerectomía por NIC2, NIC3 o un cáncer cervicouterino. Otras indicaciones pueden incluir el antecedente de una exposición materna al DES (dietilestilbestrol), la identificación de las lesiones vaginales graves por inspección o palpación, la sospecha de una NIVa o la evaluación de amplias lesiones asociadas al VPH en la vagina.

La NIVa afecta al tercio superior de la vagina en el 78-92% de los casos. (Figura 3.4, Figura 3.5). Pueden ser lesiones multifocales en el 50-61% (Figura 3.6). Las lesiones pueden estar ocultas por el espejo vaginal debi-

do a que pueden localizarse en la pared anterior y posterior de la vaginal (Figura 3.7); pueden presentarse asociadas a condilomas vaginales, ser leucoplásicas (Figura 3.8), eritematosas o ulceradas (Figura 3.9). El signo colposcópico más frecuente es el epitelio acetoblanco (posterior a la aplicación de ácido acético al 5%). La NIVa puede ser plana, sobre elevada, con bordes definidos o difusos. Estas lesiones pueden ser multifocales y pueden mostrar una superficie micropapilar, similar a un condiloma subclínico. Los condilomas planos pueden presentarse como lesiones multifocales y ser indistinguibles de una NIVa, con la que puede coexistir. Puede ser difícil de distinguir una NIVa 1 de los condilomas planos por citología, colposcopia e histología.

Los cambios vasculares alterados como punteado, mosaico son menos frecuentes en la vagina que en el cuello uterino y cuando están presentes sugieren lesiones de alto grado NIVa3. (Figura 3.10, Figura 3.11).

Posterior a la aplicación de Lugol a la mitad de concentración, el epitelio vaginal alterado rechaza el yodo y aparece de color amarillo. La tinción de yodo puede mostrar una captación parcial o la ausencia de tinción de las lesiones de bajo grado, pero puede estar completamente ausente en las lesiones de una NIVa3. El test de Schiller es de gran utilidad para determinar el grado extensión y multifocalidad de la lesión (Figura 3.12).

Los hallazgos colposcópicos de la neoplasia intraepitelial vaginal, se han clasificado en menores (grado 1): epitelio acetoblanco delgado, punteado fino y mosaico fino (Figura 3.13, Figura 3.14).

Los hallazgos mayores (grado 2) son: epitelio acetoblanco denso, punteado grueso y mosaico grueso (Figura 3.15).

En sospecha de invasión se encuentran vasos atípicos, vasos delgados, punteado grueso o mosaico, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica) y tumoración nodular. En la paciente posmenopáusica, de unas semanas de tratamiento tópico de estrógenos con frecuencia se acentúa la visualización y mejorar la detección.

El diagnóstico definitivo es el estudio histopatológico de una o varias muestras de biopsia incisional (Figura 3.16 a Figura 3.21).

Diagnóstico diferencial

Se debe considerar hacer el diagnóstico diferencial con cambios atróficos, cambios posradioterapia, granuloma vaginal, endometriosis, zona

de transformación congénita y algún proceso inflamatorio o ulceración traumática por el uso de tampones vaginales en mujeres que conservan el cérvix. Así mismo debe diferenciarse de cáncer invasor.

Tratamiento

El tratamiento de la NIVa debe ser individualizado. Para elegir la modalidad de tratamiento se debe considerar el tamaño de la lesión, la ubicación, el número de lesiones, la edad, el estado nutricional e inmunitario, la necesidad de preservar la función vaginal y el cumplimiento de las pacientes para el seguimiento clínico.

En lesiones de bajo grado (NIVa1) que son asintomáticas, el tratamiento puede incluir la observación: las pacientes se someten a vigilancia.

En lesiones de alto grado (NIVa2,3), las opciones de tratamiento incluyen la quimioterapia tópica (5-fluorouracilo). Los tratamientos escisionales: biopsia escisional, escisión con asa diatérmica, escisión con láser de CO₂, vaporización con láser, tratamiento quirúrgico (Colpectomía o vaginectomía) y la aspiración quirúrgica ultrasónica

Focos de invasión se han detectado hasta en el 28 por ciento de las muestras de escisión.

Si se encuentra una invasión después de la extirpación quirúrgica de una NIVa, puede estar indicada la radioterapia. La braquiterapia intracavitaria de DeBuben se ha utilizado para el tratamiento de la NIVa.

Tratamiento quirúrgico puede tener 18 por ciento de recurrencia de la enfermedad durante los períodos de seguimiento de hasta tres meses a 18 años.

Otras opciones de tratamiento incluyen el uso de otros agentes tópicos como la crema de imiquimod 3 veces a la semana por 8 semanas.

La recomendación es que el tratamiento destructivo local así como el tratamiento quirúrgico sea realizado por personal con experiencia, después de haber excluido cáncer invasor de vagina.

Las vacunas dirigidas contra el VPH son otro enfoque en investigación.

El seguimiento pos tratamiento es con frotis citológico cada seis meses durante uno o dos años y anualmente a partir de entonces es razonable. El test de dna- vph puede tener un lugar para detectar persistencia o recurrencia.

Lecturas recomendadas

1. Apgar BS, Brotzman. Vagina: Normal, Premalignant and Malignant. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer, editores. Colposcopy: Principles and Practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009; p. 311-340.
2. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2010; p. 53-72.
3. Ojeda Ortiz J. Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA). En: Torres Lobatón A, editor. Cáncer ginecológico. 1a ed. México, D.F.: Mc Graw Hill; 2003. p. 113-120.
4. Bornstein J, *et al.* 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012 Jul;120(1):166-72.
5. Cox JT, Mayeaux EJ. Colposcopy of the Vagina. En: Mayeaux EJ, Cox JT, editores. Modern Colposcopy. Textbook and Atlas. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2012. p.399-431.
6. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.268-340.
7. Creasman WT. Preinvasive Disease of the Vagina and Vulva and Related Disorders. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p32-50.

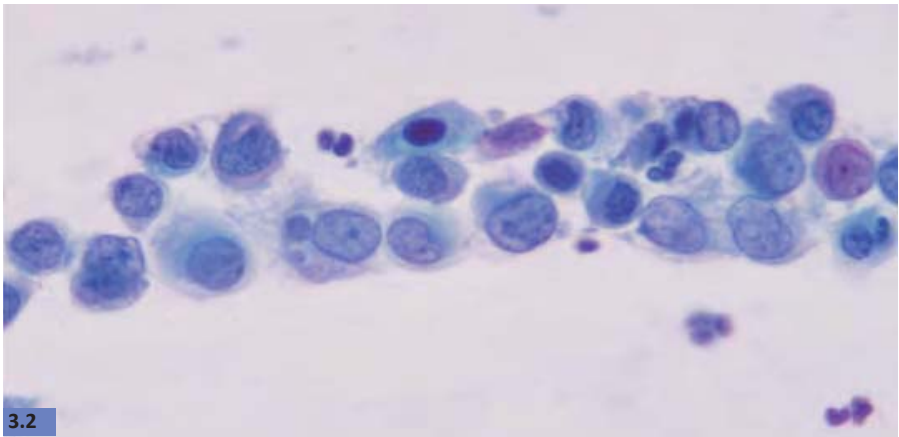
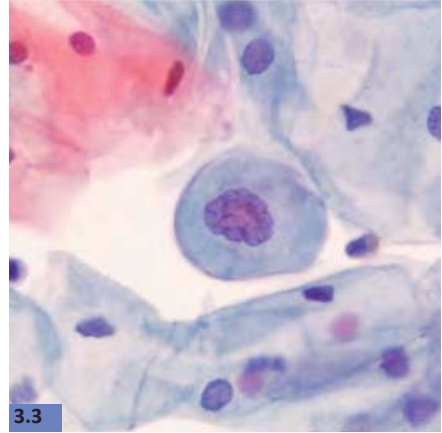
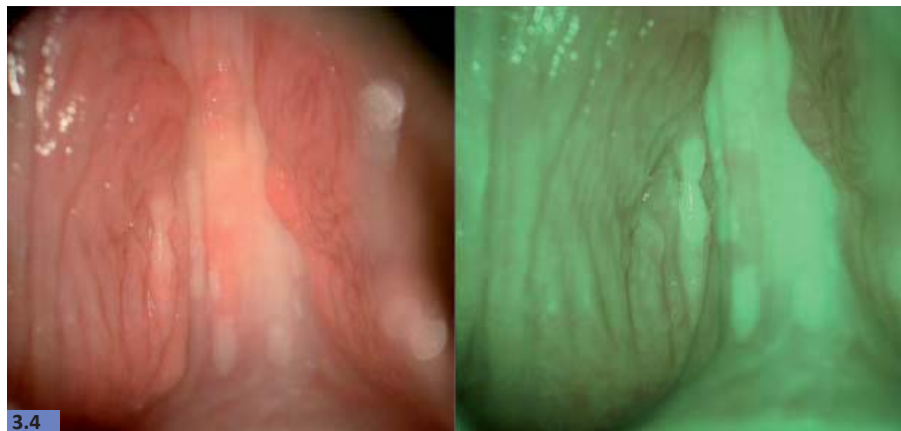


Figura 3.1. Colposcopia, condiloma acuminado vaginal.

Figura 3.2. Lesión de bajo grado, citología vaginal. Tinción de papanicolaou. 40x La célula al centro muestra aumento importante del tamaño nuclear con irregularidades en su contorno así como hiper cromasia.

Figura 3.3. Lesión de alto grado, citología vaginal. Tinción de Papanicolaou. Hay pérdida de la relación núcleo citoplasma (aumento en los tamaños nucleares) la cromatina es irregular, algunos núcleos están en tinta china. 40x.



3.4



3.5

Figura 3.4. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal. Lesión acetoblanca densa, localizada en tercio superior de vagina, imagen derecha con filtro verde.

Figura 3.5. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal. Lesión acetoblanca densa, localizada en tercio inferior de vagina.

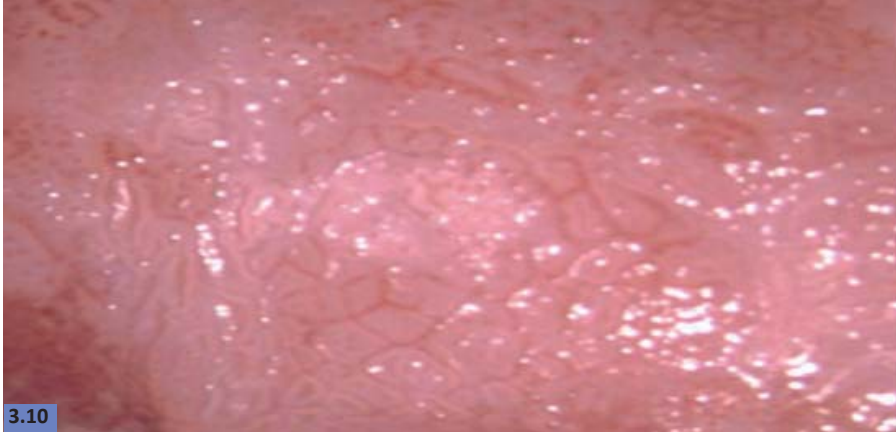


Figura 3.6. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal. Lesiones acetoblanco multifocales.

Figura 3.7. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal. Lesión acetoblanco densa localizada en pared posterior de vagina.

Figura 3.8. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal. Lesión leucoplásica.

Figura 3.9. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal. Lesiones eritematosas o ulceradas, vasos atípicos, sospecha de invasión, la biopsia confirmó NIVa 3.



3.10



3.11

Figura 3.10. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado. Puntillero (punteado) y mosaico.

Figura 3.11. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal extensa de alto grado. Mosaico.

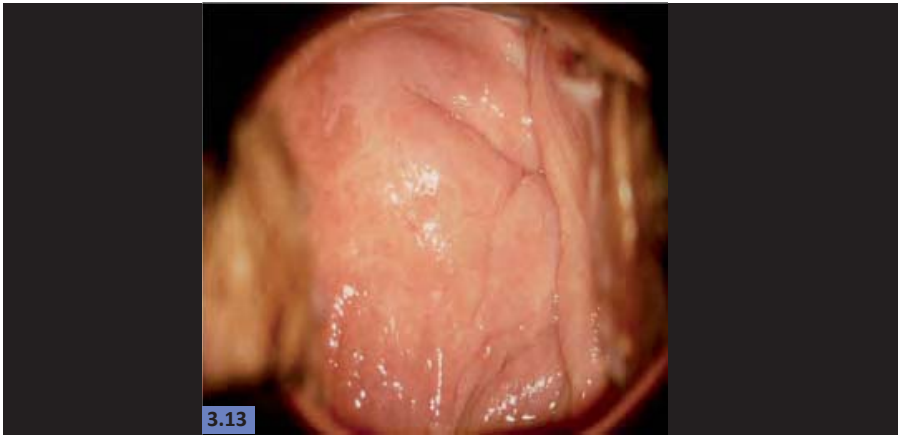
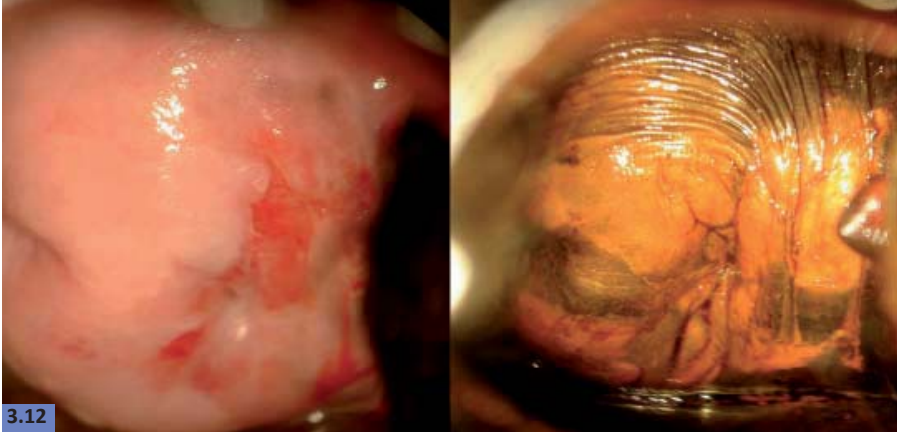


Figura 3.12. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal. Prueba de Schiller yodo negativa (derecha). Carcinoma *in situ*, área erosión, descartar invasión incipiente.

Figura 3.13. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal. Cambios menores, epitelio acetoblanco delgado, puntillero fino, mosaico fino.

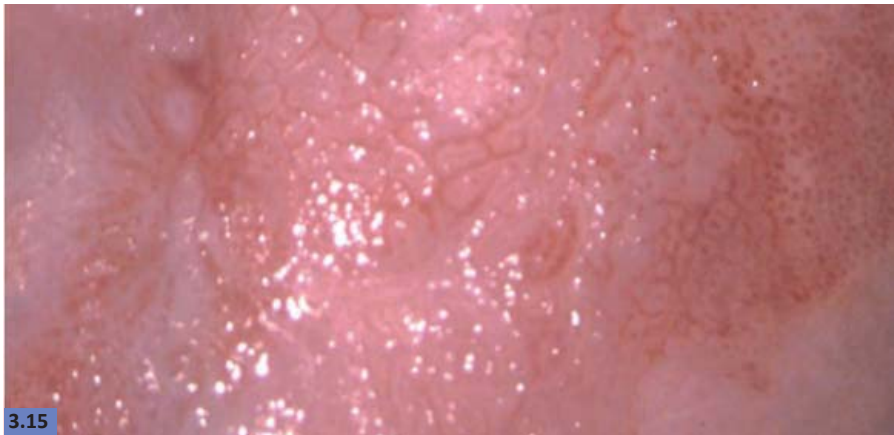
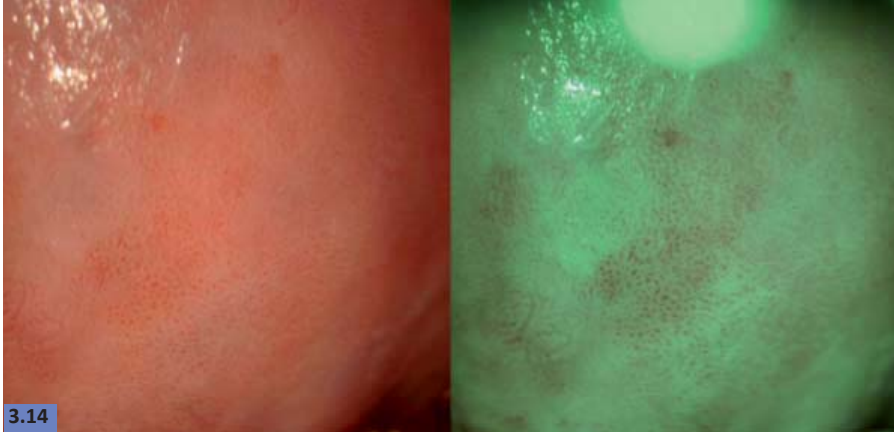


Figura 3.14. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal. Carcinoma in situ, filtro verde (derecha).

Figura 3.15. Colposcopia, neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado. Cambios mayores, epitelio acetoblanco denso, puntilleo grueso, mosaico grueso, debe descartarse invasión incipiente.

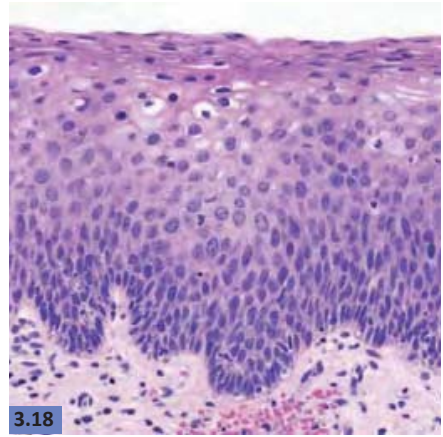
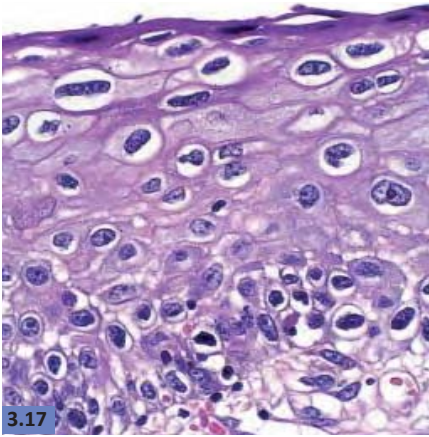
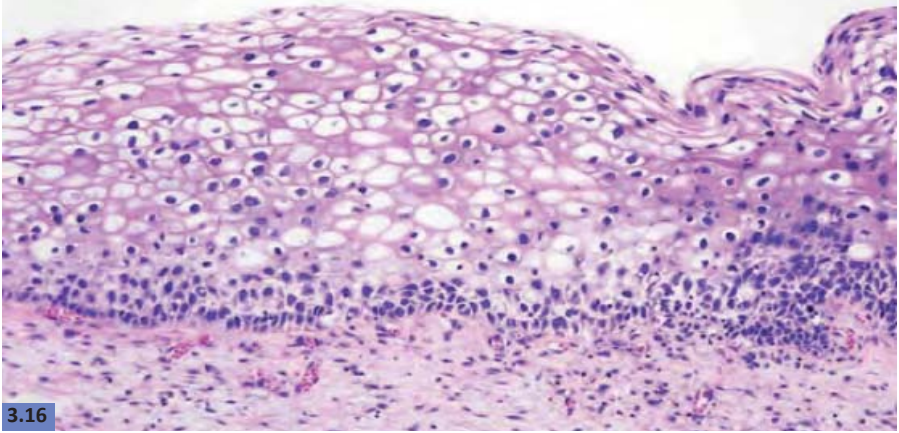


Figura 3.16. Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA 1): Lesión de bajo grado.

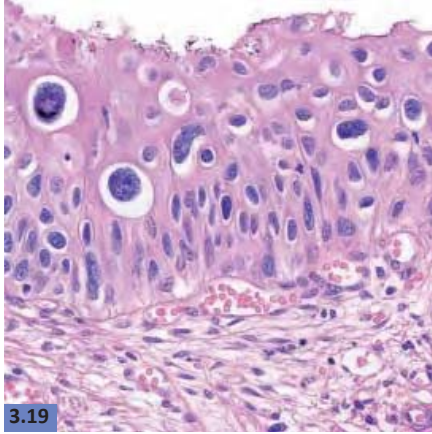
Displasia en la capa basal, falta de maduración epitelial y presencia de coilocitos. (tinción H&E, 400X).

Figura 3.17. Neoplasia intraepitelial vaginal de bajo grado. (NIVA 1).

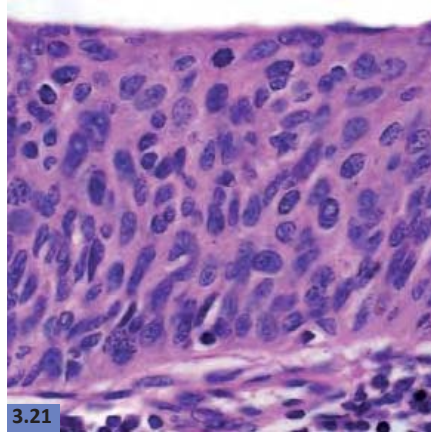
Acantosis del epitelio con la presencia de coilocitos en el tercio superior.

Figura 3.18. Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA 2). Lesión de alto grado.

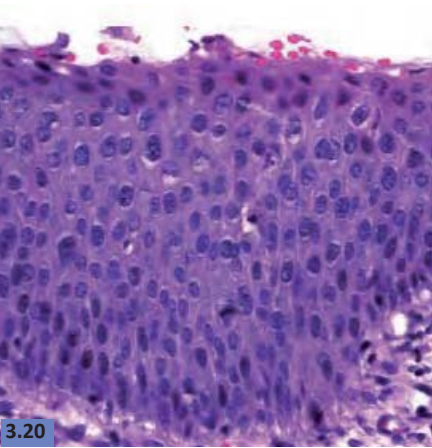
La displasia se extiende dos tercios el espesor del epitelio. (H&E, 400X).



3.19



3.21



3.20

Figura 3.19. Neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado (NIVA 2). Pérdida de maduración de los dos tercios inferiores del epitelio, con pleomorfismo nuclear, en el tercio superior se identifican cambios citopáticos de infección por el virus del papiloma humano. (H-E).

Figura 3.20. Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA 3). Lesión de alto grado. La displasia celular afecta todo el espesor del epitelio. (H&E, 400X).

Figura 3.21. Neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado (NIVA 3). Pérdida de la maduración de todo el espesor del epitelio con importante atipia, pleomorfismo y actividad mitótica, sin ruptura de la membrana basal. (H-E).

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL (NIA)

Anal intraepithelial neoplasia (AIN)

Efraín A. Medina Villaseñor, Carlos Eduardo Aranda Flores,
Pedro Antonio Oliver Parra, Elvia Neyra Ortiz, Álvaro Jiménez Galindo,
Silvia Jiménez Becerra.

Definición

La neoplasia intraepitelial anal (NIA), es una entidad poco conocida, que se caracteriza por la presencia de cambios celulares de displasia en el epitelio del canal anal, afecta la piel perianal y el conducto anal, incluyendo la zona de transición. Histopatológicamente se define por la presencia de un cambio progresivo (total o parcial) del epitelio normal del canal anal por células inmaduras que tiene características de células basales. Esta entidad representa el estadio precursor de carcinoma escamoso anal.

La NIA está asociada con el virus del papiloma humano (VPH). La NIA se clasifica en: NIA grado 1, donde existen anormalidades del núcleo que incluyen el tercio distal del epitelio; NIA grado 2, hay afectación de los dos tercios del epitelio; NIA grado 3, hay anomalías en toda la extensión del epitelio. También se clasifica como NIA de bajo grado (NIABG) el cual equivale a NIA grado 1; y NIA de alto grado (NIAAG), que equivale a NIA grado 2 y 3.

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia de la neoplasia intraepitelial anal (NIA), se ha reportado en el 96% de los hombres homosexuales anorreceptivos y 39% en mujeres, pero no se tienen cifras bien establecidas. Su prevalencia es alta en pacientes anorreceptivos y más aun cuando existe inmunosupresión como

es el caso de los pacientes con VIH. En algunos estudios se ha encontrado una prevalencia de NIA cercana al 52% en hombres homosexuales con VIH, a diferencia de hombres homosexuales VIH cero negativos donde se encontró una prevalencia de NIA en el 17%, con un índice de progresión de bajo a alto grado del 62% en un periodo de dos años. La prevalencia de NIA en base a citología anal es del 18-23% a lo largo de todos los grupos de edad, desde menores de 25 años hasta 55 años.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de la neoplasia intraepitelial anal es la infección del virus del papiloma humano (VPH). La transmisión de este por contacto anorreceptivo, principalmente en hombres homosexuales, es la asociación estadística más significativa para el desarrollo de NIA. Los factores relacionados directamente con el desarrollo de NIA son: número elevado de parejas sexuales, tabaquismo, condilomas genitales y anales, y las relaciones anorreceptivas. La infección por VIH también se considera un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones de alto grado. Existen otros factores: como el uso de anticonceptivos y la infección por otros virus, como por ejemplo, *el virus del herpes simple, el citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr.*

Histología

En la Neoplasia intraepitelial anal Grado 1, existe buena maduración, con mínimas anomalías nucleares y pocas mitosis, las células indiferenciadas están en capas profundas, principalmente en el tercio inferior. Existen algunas figuras mitóticas.

En la NIA grado 2 hay cambios celulares displásicos en la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más definidas que la NIA grado 1. Se observan figuras mitóticas en la mitad inferior del epitelio.

En la NIA grado 3, la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo o existir solo en una parte de la superficie del epitelio, existen abundantes figuras mitóticas y las anomalías nucleares están confinadas a toda la extensión del epitelio (Figura 4.1).

Historia natural

Los factores que se han relacionado con la evolución (regresión a progresión) de las lesiones de NIA son: la infección por el VIH, el potencial

oncogénico del VPH, la carga viral, la coinfección por serotipos diferentes del VPH, o de otros virus (por ejemplo *herpes simple*) y factores específicos del huésped, tales como el estado inmunológico genera y local o aspectos más completos de biología molecular. La neoplasia intraepitelial anal puede evolucionar a cáncer anal, pero desconoce el riesgo exacto de progresión.

Características clínicas

Los condilomas genitales anales son la manifestación clínica más frecuente de la infección por el VPH en la región anal y perianal (Figura 4.2). A pesar de ello, la mayoría de los individuos infectados presentan una infección subclínica (detección únicamente de lesiones asintomáticas) o bien latente (solo se detecta la presencia del VPH sin lesión alguna). Para describir los datos clínicos de la neoplasia intraepitelial anal se clasifican las lesiones en: bowenoide (5%), eritroplásico (10%), leucoplásico (55%) y verrugoso (30%).

- Bowenoide: son lesiones bien delimitadas, rojas o cafés, pápulas elevadas y placas que simulan una papilosis bowenoide.
- Eritroplásico: es una o más áreas eritematosas con o sin erosión, con maculas en la superficie mucosa simulando una eritroplasia de Queyrat.
- Leucoplásico: son lesiones planas, delimitadas, acetopositivas con puntillado vascular.
- Verrugoso: son lesiones exofíticas blanco o grisáceas, irregulares e hiperqueratinizadas. Estas lesiones son consideradas de alto grado y están asociadas con el VPH 16.

Las lesiones de bajo grado pueden ser planas o elevadas; lisas, micropapilares, granulosas o papilares. Suelen adquirir un leve o intenso color blanquecino al ser tratadas con ácido acético al 3% (Figura 4.3). Las alteraciones vasculares son fundamentalmente con punteado y ocasionalmente en mosaico (Figura 4.4, Figura 4.5). Con frecuencia, las NIA de bajo grado se presentan como un área indistinguible con alteraciones micropapilares y tinción parcial de lugol (Figura 4.6).

Las lesiones de alto grado son habitualmente acetoblanca y planas con punteado grueso y patrones en mosaico (Figura 4.7); típicamente

son negativas con la tinción de lugol, las aéreas engrosadas o blanquecinas y las que presentan punteado grueso o patrones en mosaico corresponden con más frecuencia NIA de alto grado (Figura 4.8). En la NIA 3 puede haber ulceraciones superficiales y friabilidad del epitelio (Figura 4.9), la tinción de lugol es con frecuencia negativa.

Existen otros hallazgos normales o anómalos que pueden no estar relacionados con el VPH como es el caso de criptas anales, colgajos anales, fisuras anales, hemorroides, ulceraciones anales y tejidos cicatricial (Figura 4.10).

Diagnóstico

La historia clínica es fundamental para identificar a los grupos de riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial anal. Lo más habitual es que los pacientes con NIA estén asintomáticos y no presenten ninguna lesión característica en la exploración física. El diagnóstico de la infección por el VPH solo puede hacerse mediante técnicas de detección y caracterización del genoma del VPH, ya que no es posible realizar cultivos virales y los métodos de detección de oxígeno son poco sensibles. En caso de presentar alguna lesión sospechosa se realizara biopsia de la lesión para diagnóstico histopatológico confirmatorio.

- Citología anal

El objetivo de la citología anal es tomar muestras de todo el canal anal, desde la parte distal de la ampolla rectal hasta el borde del ano. La citología líquida ofrece mejores resultados, ya que evita factores como interferencias por el material fecal, sequedad de las muestras o artefactos mecánicos. Los componentes normales de la citología anal incluyen células cilíndricas rectales procedentes del recto distal, células epidermoides metaplásicas de la zona de transformación anal, células epidermoides no queratinizadas y células epidermoides anucleadas procedentes de la parte dista del canal anal. Los resultados se clasifican de acuerdo a sistema Bethesda, utilizando los mismos parámetros de la citología cervical (Figura 4.11, Figura 4.12). Cuando existe un resultado anormal de la citología se recomienda la realización de la anoscopia. Esta prueba diagnóstica por su baja morbilidad y su accesibilidad es la primera maniobra a realizar en la consulta para diagnóstico con seguimiento de estos pacientes.

- Anoscopia de alta resolución

El objetivo de la anoscopia de alta resolución es visualizar sistemáticamente todo el canal anal y la piel perianal con el fin de determinar la presencia o ausencia de lesiones asociadas a VPH. Esta herramienta diagnóstica es útil para identificar la NIA subclínica, limitar el área de la lesión, selección de la toma de biopsia y tratamiento. La técnica consiste en colocar el colposcopio a 30cm del ano, aplicar ácido acético en la región perianal y la mucosa anal, así mismo, se aplica solución de lugol y la interpretación es igual que la colposcopia. Tras la aplicación de ácido acético al 3%, se identifica transitoriamente un epitelio blanquecino que puede corresponder a NIA de bajo grado o alto grado, o bien ser un área de metaplasia epidermoide. Cuando el paciente es referido por alteraciones de la citología anal, es importante aplicar más de una vez ácido acético. En las lesiones se valora la capacidad de blanqueamiento con ácido acético, márgenes, alteraciones vasculares, contorno de la superficie y tinción de lugol.

Las lesiones suelen ser de un color blanco brillante, blanco calcáreo o gris, aunque en ocasiones es un tono algo distinto apenas visible al resto del epitelio. El borde de la lesión puede aparecer borroso y ser difícil de diferenciar de la mucosa rectal. El patrón vascular puede aparecer punteado o patrones en mosaico, con frecuencia gruesos. Los vasos sanguíneos atípicos están dilatados, abigarrados y no presentan ramificaciones, se asocian a las lesiones de alto grado y cáncer anal. Los vasos verrugosos forman bucles y con frecuencia están asociados a papilas verrugosas. Las lesiones pueden ser planas, ligeramente elevadas por engrosamiento del epitelio con granularidad o micropapilas asociadas o elevadas. Con la aplicación de lugol el epitelio normal presenta un color oscuro color caoba, así como varias verrugas. La tinción negativa no es específica de la NIA.

- Biopsia anal

El estudio histológico mediante biopsia directa de las lesiones constituye la prueba de referencia para el diagnóstico y evaluación de la gravedad de la NIA. Mediante esta técnica se puede clasificar las lesiones en función de su gravedad (NIA 1, 2 y 3). La biopsia se debe dirigir hacia las lesiones colposcópicamente sugestivas de alteración. Se realizan retirando

aéreas de tejido menor a 2-3 mm. Las biopsias internas no requieren anestesia, mientras que las externas necesitan anestesia local. Se pueden usar diversas soluciones hemostáticas (solución Monsel, nitrato de plata) para controlar la hemorragia en caso que se presente. Cuando se realiza una biopsia se le debe de indicar al paciente que sufrirá de pequeñas hemorragias durante varios días al defecar. Puede haber complicaciones como infecciones, hemorragias que afortunadamente llegan a ser raras. En estos pacientes debe evitarse el coito anal durante las dos semanas siguientes a la toma de la biopsia.

- Otras pruebas diagnósticas

Recientemente se han descrito otras técnicas diagnosticas como es el caso del uso de índigo carmín o incluso técnicas más sofisticadas de foto-diagnóstico, las cuales han tenido resultados positivos.

Diagnostico diferencial

La neoplasia intraepitelial anal (NIA), puede presentarse en forma de ulcera anal, cuyo diagnostico diferencial debe incluir otras infecciones de transmisión sexual anal como sífilis, herpes simple, etc. Ante cualquier lesión dudosa hay que realizar una biopsia para estudio histopatológico.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es eliminar la neoplasia intraepiteial anal para evitar la progresión de la enfermedad a cáncer y con una alteración mínima de la función anal principalmente la continencia de sólidos y gases. Se ha descrito todo tipo de técnicas de exeresis, desde la resección quirúrgica hasta la ablación, tratamiento citotóxicos tópicos y algunos grupos han propuesto la utilización de fármacos inmunomoduladores como el imiquimod. También se está estudiando un posible tratamiento basado en la vacunación contra el VPH.

- Tratamientos médicos

Entre los tratamientos que pueden utilizarse en la consulta incluyen la ablación química y física de las lesiones. La ablación química de las lesiones de NIA, con acido dicloroacético o tricloroacético en solución del 80-90%, es un tratamiento eficaz para las lesiones pequeñas y de poco

espesor. Actualmente existen distintas técnicas para la ablación física entre las que se encuentran electrocauterización, crioterapia, coagulación infrarroja y terapia con láser. La crioterapia puede utilizarse exclusivamente para lesiones externas, y al igual que la ablación química requiere varios episodios de tratamiento. La coagulación infrarroja es eficaz en el tratamiento de lesiones extensas (que involucran hasta el 50-70% de la circunferencia de canal anal), esta técnica tiene menos riesgos que la intervención quirúrgica.

- Tratamiento quirúrgico

Si la biopsia indica NIA de alto grado con características sugestivas de invasión, los pacientes deben someterse a escisión de la zona alterada para establecer correctamente el diagnóstico. Las indicaciones para realizar un tratamiento quirúrgico son la existencia de lesiones extensas o casi circunferenciales, lesiones significativas, lesiones distales del canal anal cerca del borde del ano, recurrencias reiteradas y pacientes con enfermedades asociadas como plaquetopenia o hemorroides graves.

Lecturas recomendadas

1. Darragh TM, Berry JM, Palefsky JM. Anal Disease. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer, editores. Colposcopy: Principles and Practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009; p. 311-340.
2. Aranda Flores CE, Solorza Luna G, Vera Gaspar D, Ojeda Ortíz J, *et al.* Neoplasia intraepitelial anal. Gac Mex de Oncología GAMO 2006; 5: 121-123.
3. Charúa-Guindic L, Esquivel-Ocampo EA, Villanueva-Herrera JA, Jiménez-Bobadilla B, *et al.* La neoplasia intraepitelial anal y la infección por virus del papiloma humano en pacientes anorreceptivos. Rev Gastroenterol Mex 2009; 74: 195-201.
4. Bornstein J, *et al.* 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2012;120:166-72.
5. Darragh TM, Berry JM, Jay N, Palefsky JM The Anal Canal and Perianus: HPV Related Disease. En: Mayeaux EJ, Cox JT, editores. Modern Colposcopy. Textbook and Atlas. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2012. p.484-538.

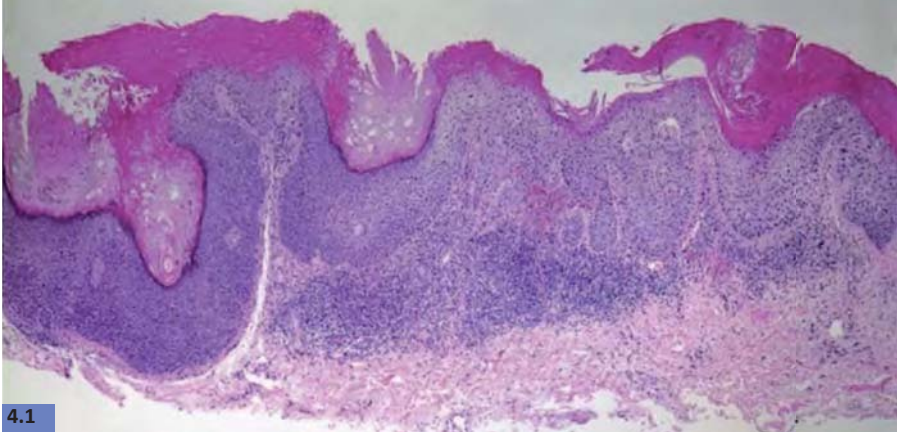
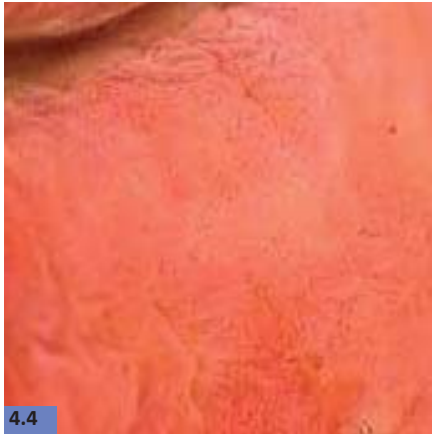


Figura 4.1. Neoplasia intraepitelial anal, NIA de alto grado, Carcinoma in situ. La tipia celular afecta todo el espesor del epitelio sin rebasar la membrana basal (H&E, 100 X).

Figura 4.2. Condiloma exofítico, NIA de bajo grado, anoscopia de alta resolución.

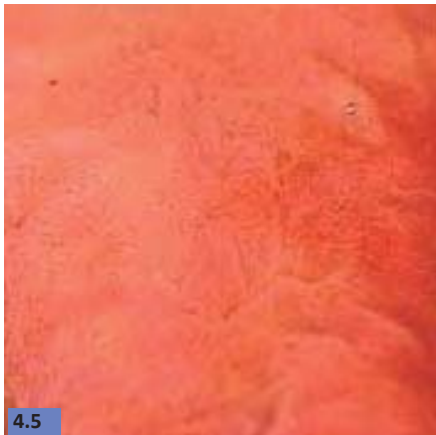
Figura 4.3. Lesión acetoblanca tenue. Neoplasia intraepitelial anal, anoscopia de alta resolución.



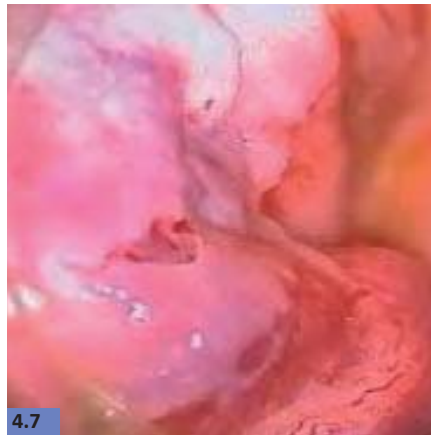
4.4



4.6



4.5



4.7

Figura 4.4. Puntilleo. Neoplasia intraepitelial anal, anoscopia de alta resolución.

Figura 4.5. Mosaico en Neoplasia intraepitelial anal, anoscopia de alta resolución.

Figura 4.6. Prueba de Lugol, negativa parcial. Neoplasia intraepitelial anal de bajo grado, anoscopia de alta resolución.

Figura 4.7. Epitelio acetoblancos denso, neoplasia intraepitelial anal de alto grado, anoscopia de alta resolución.

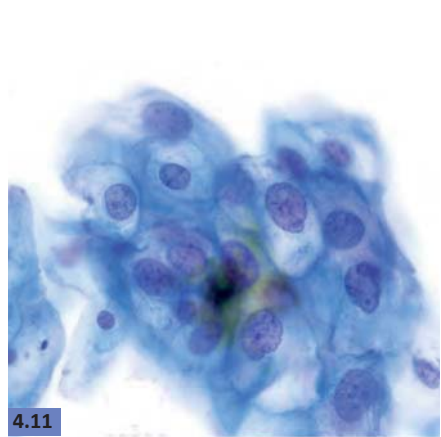
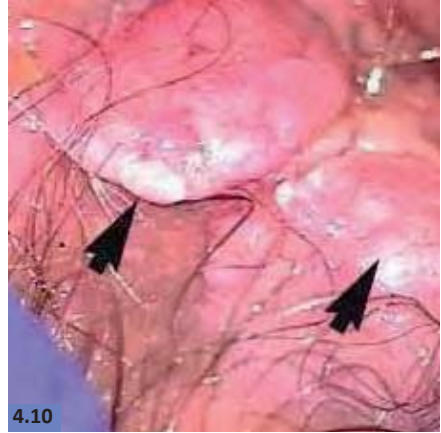
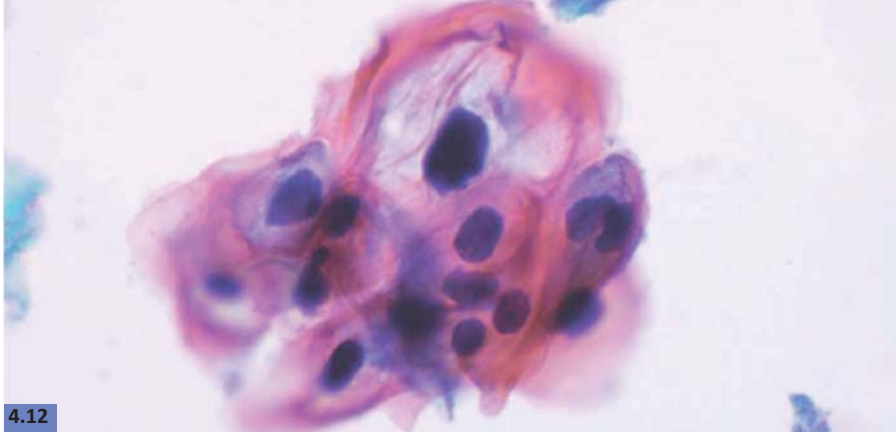


Figura 4.8. Vasos sanguíneos atípicos.
Neoplasia intraepitelial anal de alto grado, anoscopia de alta resolución.

Figura 4.9. Neoplasia intraepitelial de alto grado, ulceración y friabilidad,
anoscopia de alta resolución.

Figura 4.10. Neoplasia intraepitelial perianal. Se observa tumor perianal externo, la biopsia confirmó NIA de alto grado.

Figura 4.11. Lesión de bajo Grado en una citología anal. Pérdida de la relación núcleo citoplasma. (tinción de Papanicolaou, 400X).



4.12

Figura 4.12. Citología. NIA, lesión de alto grado, con cambios oncocíticos. (Papanicolou, 400X).

CÁNCER CERVICOUTERINO

Cervical cancer

Juan Carlos Oliva Posada, Efraín A. Medina Villaseñor,
Miguel Ángel Morales Palomares, Alfonso Torres Lobatón, Edgar Román Bassaure,
Dimas Hernández Aten, José G. Chanona Vilchis.

Definición

EL cáncer cervicouterino es la neoplasia maligna que se origina, por lo general en la unión escamo columnar del cuello uterino, normalmente se encuentra asociado a la infección por virus del papiloma humano (VPH).

Epidemiología y Factores de riesgo

El cáncer cervicouterino ocupa el tercer lugar de los tumores malignos que sufren las mujeres en todo el mundo. Se estima que cada año aparecen cerca de 530,232 nuevos casos.

En México, el cáncer cervicouterino fue la primera causa de muerte por tumores malignos en la mujer hasta el año 2005. La incidencia estimada de cáncer cervicouterino para el año 2008, en México, fue de 19.2 por cada 100 000 mujeres de todas las edades.

La edad promedio al momento del diagnóstico es entre los 47 y 51 años de edad, el cáncer *in situ* alrededor de los 40 años y en el cáncer invasor alrededor de los 50 años. La Secretaría de Salud de México, reporta que la edad promedio en que se detecta la displasia cervical leve está entre 25 y 30 años; displasia moderada entre 30 y 35 años; displasia grave o carcinoma *in situ* 40 y 50 años. El cáncer microinvasor 45 y 50 años, y el invasor de los 50 años en adelante.

En el Hospital General de México, la edad a que se diagnostica el cán-

cer *in situ* está entre 41 y 43.9 años; estadio I entre 45 y 47 años; el II a los 50 años; el III entre 52 y 53 años; y el IV entre 52 y 58 años. Las mayores tasas de mortalidad se registran después de los 65 años.

El cáncer cervicouterino sigue siendo una enfermedad de la pobreza, su frecuencia y mortalidad más altas ocurren en los estados del sur de México, particularmente en área rural, donde se ha cuantificado un riesgo dos veces mayor de mortalidad en comparación con áreas urbanas.

El cáncer cervicouterino afecta principalmente a las mujeres de medio socioeconómico bajo y a los factores que con esto se relacionan como baja escolaridad, desempleo, residencia en áreas rurales y la falta de acceso a los servicios de salud.

Los factores de riesgo, que se han documentado para cáncer cervicouterino son: baja escolaridad, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, inicio de vida sexual temprana, múltiples parejas sexuales, multiparidad y uso de anticonceptivos orales. Se ha mencionado que existen otros determinantes de progresión a cáncer cervicouterino, entre estos se incluye: tipo viral oncogénico, persistencia de la infección, carga viral por unidad celular, factores genéticos, el sistema inmune del paciente, virus de inmunodeficiencia humano (VIH), otras enfermedades asociadas y medicamentos que causen inmunosupresión que favorezcan su degeneración.

- Comportamiento sexual: El inicio de la vida sexual a una edad temprana se ha asociado a incremento en el riesgo de hasta 10 veces. Se ha postulado que antes de los 16 años la zona de transformación es más susceptible de infectarse por el virus del papiloma humano con lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino invasor. Otros factores no menos importantes incluyen: múltiples parejas sexuales, tanto de la mujer como de su pareja, las relaciones sexuales con prostitutas, el cáncer de pene y el antecedente de verrugas genitales.
- Uso de anticonceptivos orales: Este factor es algo controversial, sin embargo en algunos estudios se ha determinado que es un factor de riesgo independiente de la actividad sexual.
- Historia reproductiva: En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología se encuentra un riesgo incrementado en las multíparas de hasta 6.5 veces en relación con las nulíparas.

- **Tabaquismo:** Se ha detectado productos relacionados con el tabaco en el moco cervical los cuales afectan mediante dos mecanismos, disminuyendo la inmunidad local por afección de la actividad de las células presentadoras de antígeno tipo Langerhans y por efecto carcinógeno directo de los productos del tabaco principalmente las nitrosaminas.
- **Factores nutricionales:** Las deficiencias de Vitamina A, C y E, así como la desnutrición se han asociado a una inmunidad no competente lo cual puede favorecer la infección por virus del papiloma humano.
- **Inmunosupresión:** La alteración en el sistema inmune se ha asociado a un incremento en el riesgo de padecer cáncer cervicouterino invasor. Esta relación es evidente en las pacientes con VIH las cuales presenta un aumento en la incidencia de lesiones preinvasoras e invasoras. De igual manera, se ha observado un aumento en la incidencia de estas lesiones en pacientes inmunosuprimidas que recibieron trasplante renal y en pacientes con enfermedades de la colágena y leucemia.

Etiopatogenia

La identificación del virus de papiloma humano como la causa principal y necesaria del cáncer cervicouterino y el consecuente desarrollo de pruebas moleculares y de vacunas profilácticas para la detección y prevención de esta infección abrieron nuevas perspectivas para la prevención y el control del cáncer cervicouterino. Se ha descrito que la fracción atribuible al VPH en cáncer cervicouterino es cercana al 100% y en la actualidad se reconoce su atribución con los cánceres anogenitales, incluidos el ano, la vulva, la vagina y el pene. También se atribuye su participación en cánceres de cabeza y cuello, particularmente en cáncer orofaríngeo. Cerca del 80% de las mujeres jóvenes que contraen VPH presentan infecciones transitorias que se resuelven en el espacio de 12 a 18 meses en la mayoría de los casos vuelven a la normalidad en plazos relativamente cortos o no progresan a formas más graves. En cambio, es mucho más probable que la NIC de alto grado se convierta en cáncer invasor, aunque también algunas de estas lesiones persisten como tales o retroceden. El intervalo medio para que los precursores progresen a cáncer invasor va

de 10 a 20 años. La probabilidad acumulada para todos los grados de NIC estudiados tanto por citología como por histología es de 45% de regresión, 31% de persistencia y 23% de progresión. Las tasas de progresión a cáncer invasor en estudios de seguimiento por biopsia de pacientes con carcinoma *in situ* se situaban entre 29% y 36%.

El mecanismo de infección por el VPH ha sido bien estudiado en estos últimos años. El virus entra en el epitelio cervical a través de microlaceraciones que ocurren frecuentemente durante el coito. En el cuello uterino, el tejido metaplásico relativamente delgado es más susceptible a la infección vírica, que el epitelio epidermoide que es más grueso y maduro. Las cuatro fases principales del desarrollo del cáncer cervical son: a) infección del epitelio metaplásico de la zona de transformación por uno o más tipos carcinógenos de VPH; b) persistencia del virus; c) progresión clonal del epitelio infectado de forma persistente hasta el precáncer cervical (NIC 3) y d) invasión. Existen otros factores importantes en la infección por virus del papiloma humano y el desarrollo de cáncer cervical como lo son la actividad sexual y el inicio de vida sexual a edad temprana. Existe la asociación de cofactores que participan en la carcinogénesis del tracto genital inferior y cervical como lo son el tabaco, la infección por otros agentes microbianos, las deficiencias vitamínicas específicas, las influencias hormonales y las inmunodeficiencias. Se ha demostrado que existe un riesgo mayor de desarrollar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado en mujeres positivas al VPH de alto riesgo que fuman o que son fumadoras pasivas. El consumo de tabaco influye en la inmunidad epitelial y reduce la cantidad de células de Langerhans presentadoras de antígenos presentes en el epitelio cervical. El abandono del tabaco favorece a la resolución de lesiones asociadas al VPH seguramente debido a la mejora de la inmunidad celular. La infección por el VPH genital y la neoplasia cervical son más frecuentes en aquellas mujeres que han tenido múltiples parejas sexuales o cuyo compañero ha tenido múltiples compañeras sexuales. La alteración de la integridad epitelial y de la metaplasia reparadora asociada a cervicitis aguda debido a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *virus del herpes simple* o *Trichomonas vaginalis* podría incrementar la susceptibilidad a la infección por el VPH genital. Se ha demostrado un aumento de la NIC en las usuarias de anticonceptivos orales. La deficiencia de ácido fólico,

inducida por los anticonceptivos orales, junto con la reducción del metabolismo de mutagenos, es un mecanismo propuesto para explicar el incremento del riesgo. En mujeres embarazadas se ha visto un aumento en el número y tamaño de los condilomas acuminados debido seguramente al estado de los estrógenos en la maternidad que facilita la replicación del VPH. La deficiencia de vitamina A o β -carotenos en la dieta podría incrementar el riesgo de NIC y cáncer cervical.

El virus de papiloma humano infecta a las células basales, se despoja de su cápside y permanece en el núcleo del huésped separado de su genoma en un estado episomal. Al inicio solo hay replicación local e infección de las células basales vecinas. Puede permanecer en forma latente durante meses o años sin proliferar o expresarse morfológicamente. El material episomal se replica cada vez que la célula se divide, pero no prolifera posteriormente. Cuando existe una supresión del sistema inmune puede estimularse la replicación vírica y la proliferación más allá de la capa basal. A medida que las células epiteliales maduran, migran fuera de la membrana basal hacia la superficie. Al llegar a la capa intermedia el material genético empieza a encapsularse, replicar y proliferar dentro de la célula. Las células intermedias y superficiales tendrán muchos viriones por célula. Morfológicamente las células desarrollaran coilocitos (núcleos alargados, irregulares con un halo perinuclear), el efecto citopático del virus. Para la mayoría de las lesiones de bajo grado esta será su máxima expresión de una infección por VPH, y los efectos citopáticos nunca darán lugar a un verdadero proceso invasivo. La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en: primero una infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo el virus está ahí y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación *in situ* o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH en este punto se puede verificar mediante el uso de un colposcopio que evidencia cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y una posible lesión premaligna. Finalmente

la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles, en esta etapa podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de persistencia o regresión de las lesiones, en el peor de los casos de progresión hacia un cáncer invasor.

Patología

La historia natural de la enfermedad comienza con la infección del virus del papiloma humano, sin embargo debe quedar claro que la infección por sí sola, no es suficiente para inducir carcinoma en una paciente inmunocompetente. La infección por un virus de tipo oncogénico (alto riesgo) más la presencia de cofactores en el proceso de la enfermedad (factores de riesgo) pueden condicionar la carcinogénesis cervical. Dicho proceso inicia con la presencia de células atípicas en el epitelio cervical lo cual es conocido como displasia. Las lesiones displásicas pueden ser leves, moderadas o severas las cuales son consideradas precursoras del carcinoma *in situ* y del carcinoma invasor. Estas lesiones son también llamadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC I, NIC II o NIC III). Es importante mencionar que no todas las lesiones displásicas evolucionan a cáncer, las lesiones con displasia leve tiene una mayor probabilidad de regresar espontáneamente que las lesiones con displasia severa. Así las lesiones NIC I solo progresaran a cáncer invasor en un 1%, mientras que las lesiones NIC III lo harán en más del 15% (Figura 5.1). Una vez que dicha lesión ha traspasado la membrana basal es considerada como carcinoma invasor.

El cáncer cervicouterino, se disemina por vía linfática por los parametrios y ligamentos cardinales y uterosacros, afectando los ganglios en el siguiente orden: parametriales, obturadores, ganglios de la íliaca interna (hipogástrica), íliaca externa, íliaca común, del sacro y ganglios presacrales.

Los sitios más comunes de metástasis (por vía hematológica) a distancia incluyen: ganglios paraórticos, mediastino, pulmón, cavidad peritoneal y hueso. Los ganglios supraclaviculares al momento del diagnóstico se considera metástasis a distancia (Figura 5.2).

Desde el punto de vista histológico entre el 80% y el 90% de los carcinomas son de tipo epidermoide, asociado principalmente al VPH 16 (Figura 5.3 a Figura 5.7); mientras que el 10% al 15% son diagnosticados como adenocarcinoma (Figura 5.8 a Figura 5.11). que se asocia principalmente al VPH 18. Otros tipos menos frecuentes son el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma de células claras.

Cuadro clínico

Las lesiones preinvasoras y las lesiones invasoras en etapa inicial normalmente son asintomáticas (Figura 5.12). La forma más temprana del carcinoma invasor se reconoce histológicamente como carcinoma microinvasor. Son cánceres que no han invadido más allá de 5 mm de profundidad y 7 mm de ancho hacia el estroma cervical subyacente, en esta fase temprana de invasión, el carcinoma cervicouterino puede no causar síntomas ni manifestaciones clínicas y, por consiguiente, se le conoce como carcinoma invasor preclínico (Figura 5.13).

Cuando la paciente presenta algún síntoma, presentan leucorrea de larga evolución que no responde al tratamiento habitual. Las mujeres con cáncer invasor del cuello uterino a menudo tienen como manifestación inicial alguno o varios de los siguientes síntomas: hemorragias intermenstruales, hemorragias poscoitales, menstruaciones más abundantes, fluido transvaginal seropurulento abundante, fétido (de larga evolución y que no responde al tratamiento médico), cistitis recurrente, frecuencia y urgencia miccional, dolor de espalda y en la parte inferior del abdomen. El síntoma clásico del carcinoma invasor es el sangrado intermenstrual en una mujer premenopáusica. En pacientes activas sexualmente es común que refieran sangrado postcoital, que en ocasiones se asocia a dispareunia. Los tumores de gran tamaño pueden infectarse con facilidad y presentan descarga vaginal fétida asociada a sangrado transvaginal.

Los carcinomas invasores en estadios tempranos aparecen como un diminuto botón de células invasoras que han penetrado a través de la membrana basal hasta llegar al estroma subyacente. (Figura 5.14 a Figura 5.17).

En los estadios avanzados, las pacientes pueden presentar cansancio por anemia intensa, uropatía obstructiva, edema de las extremidades inferiores, hematuria, obstrucción intestinal y caquexia (Figura 5.18, Figura 5.19). En la mayoría de las mujeres, la exploración vaginal con espéculo

revela una masa proliferativa ulcerada. También pueden presentarse síntomas relacionados con el sistema digestivo bajo y urinario secundarios ya sea a compresión o a infiltración de los mismos como poliaquiuria, estreñimiento o fístula urinaria o rectal o ambas (Figura 5.20).

Diagnóstico

El diagnóstico de las lesiones preinvasoras y de las lesiones invasoras iniciales se realiza mediante citología y colposcopia. De manera habitual la presencia de una citología anormal en una paciente con un examen físico normal es indicativa para la realización de colposcopia (Figura 5.21). Los hallazgos colposcópicos sugestivos de lesión invasora son: epitelio acetoblanco denso, la presencia de puntilleo, mosaico y vasos atípicos. Ante estos hallazgos es necesario la realización de una biopsia para la confirmación diagnóstica (Figura 5.22).

La historia clínica es esencial como en cualquier patología, poniendo especial interés en los factores de riesgo antes mencionados, así como en síntomas relacionados como la pérdida ponderal y las manifestaciones de anemia. La exploración física deberá incluir el examen ginecológico tanto vaginal como rectal, así como la especuloscopia (Figura 5.23). También es importante realizar énfasis en la palpación del borde hepático y de áreas linfoportadoras como son la ingle y el hueco supraclavicular para descartar enfermedad metastásica. Si durante la exploración física se encuentra una lesión macroscópica a nivel del cérvix es necesario realizar una biopsia y no una citología ya que en estas situaciones la citología produce resultados erróneos (falsos negativos) en hasta un 50% de los casos. De igual manera deberá realizarse biopsia por aspiración de los ganglios sospechosos.

En caso de sospecha o confirmación de cáncer o carcinoma, la paciente debe ser referida a un Centro Oncológico, para recibir el tratamiento adecuado.

Los estudios de laboratorio y de gabinete se encuentran encaminados a identificar el estado del paciente así como para descartar enfermedad extrapélvica. Normalmente se solicita biometría hemática y química sanguínea para valorar su estado hematológico y la función renal respectivamente. En cuanto a los estudios de gabinete se solicita a todas las pacientes una tele de tórax. A las pacientes con una etapa clínica IB2

o mayor se les solicitará una TAC abdominopélvica o Resonancia magnética (Figura 5.24, Figura 5.25) para evaluar el estado de los ganglios pélvicos y retroperitoneales y del hígado. En pacientes con neoplasias en etapa clínica IIIB deberá realizarse además cistoscopia y rectoscopia para descartar invasión a estos órganos, así como urografía excretora.

Estadificación

La estadificación habitualmente es clínica y se encuentra complementada con los estudios de gabinete antes mencionados. La clasificación que se utiliza normalmente es la de la FIGO 2009 (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) y se describe a continuación.

Tabla 5.1

Estadificación Cáncer Cervicouterino, FIGO 2009.

Etapa I	Tumor confinado al cuello uterino
	<p>IA Tumor con invasión diagnosticada por patología (microscopía), con una profundidad máxima de 5 mm, medida desde la capa basal y extensión horizontal menor o igual a 7mm.</p> <p>IA1 Invasión estromal menor o igual a 3mm y extensión horizontal menor o igual a 7mm.</p> <p>IA2 Invasión estromal mayor de 3mm pero menor de 5mm y extensión horizontal menor o igual a 7mm.</p> <p>IB Tumor clínicamente visible, confinado al cérvix o etapas preclínicas mayores al estadio IA.</p> <p>IB1 Lesión clínicamente visible menor o igual a 4cm en su diámetro mayor.</p> <p>IB2 Lesión clínicamente visible mayor de 4cm en su dimensión mayor.</p>
Etapa II	Tumor que se extiende más allá del cuello uterino sin llegar a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina
	<p>IIA Tumor que invade fondos de saco vaginal sin invasión parametrial.</p> <p>IIA1 Tumor menor de 4cm</p> <p>IIA2 Tumor mayor de 4cm</p> <p>IIIB Tumor in invasión parametrial, sin llegar a la pared pélvica.</p>
Etapa III	Tumor se extiende a la pared pélvica y/o involucra el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis, riñón excluido o disfunción renal.
	<p>IIIA Tumor involucra el tercio inferior de la vagina y no se extiende a la pared pélvica.</p> <p>IIIB El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis, riñón excluido o disfunción renal.</p>

Etapa IV	Tumor se extiende fuera de la pelvis o presenta involucro comprobado por biopsia de la mucosa vesical o rectal. El edema buloso no se considera enfermedad metastásica
----------	--

IV A El tumor invade a la mucosa de la vejiga o recta y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera

IVB Metástasis a distancia

*La nueva clasificación de la FIGO 2009, no incluye Etapa 0, carcinoma *in situ*

Tratamiento

El tratamiento será normado de acuerdo a la etapa clínica (estadio de la enfermedad). De manera general las etapas tempranas son susceptibles de tratamiento quirúrgico y las etapas avanzadas son tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante.

En las etapas tempranas el tratamiento ideal es el quirúrgico.

- Etapa IA1

Para aquellas pacientes en EC IA1 pueden tratarse mediante una histerectomía extrafascial (Tipo I) (Figura 5.26) que es el tratamiento estándar, o si la paciente desea conservar la fertilidad puede optarse por la realización de un cono biopsia con márgenes libres de tumor y una vigilancia estrecha, como resultado se obtiene una curación del 99 al 100%

- Etapa IA2-IB1

En el caso de las pacientes con EC IA2 a IB1, se les realiza histerectomía radical tipo III el porcentaje de curación llega a ser de 85% a 90%. Las recurrencias en estas pacientes es del 10% a 25%, las cuales se presentan hasta en el 64% en los primeros 2 años, y los sitios de presentación de recurrencias son: en la pelvis (60%); en la pelvis y a distancia (20%); y solamente a distancia (20%). En algunos centros de cáncer, se está realizando la histerectomía tipo II con los mismos resultados que la tipo III sin impactar en el porcentaje de curación, por tanto debe de considerarse como una opción viable para el manejo de estas pacientes (Figura 5.26)

Existen otras opciones de manejo para estas etapas, por ejemplo, la traquelectomía radical que se reserva para pacientes con deseos de conservar su capacidad reproductiva, con tumores centrales, menores a 2 cm con histología epidermoide y sin permeación vascular linfática (PVL)

Las etapas clínicas IA2 y IB1 se tratan mediante la realización de una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica (Figura 5.27) o en su defecto si la paciente no es susceptible de tratamiento quirúrgico, la opción es radioterapia a la pelvis mediante ciclo pélvico completo que incluye dos técnicas, la teleterapia y la braquiterapia o terapia intracavitaria.

El tratamiento con radioterapia en etapas tempranas tiene el mismo porcentaje de curación que la cirugía, pero con mayor morbilidad tanto a nivel vesical como intestinal. Las dosis empleadas son de 75-85Gy a punto A (dependiendo del estadio), ya sea solo con braquiterapia o combinación de radioterapia externa más braquiterapia, siendo la pérdida de la función ovárica el efecto secundario más importante en aquellas pacientes premenopáusicas, por lo que la trasposición quirúrgica de los ovarios es una alternativa para las pacientes que recibirán esta modalidad de tratamiento.

Debido a que en el 10 a 15% de pacientes tratadas inicialmente con histerectomía tipo III esta no es suficiente, se ha utilizado la radioterapia adyuvante para aquellas con factores de riesgo para recurrencia.

La radioterapia postoperatoria se reserva para aquellas pacientes en riesgo intermedio o alto. Los factores de riesgo que se consideran para recibir tratamiento adyuvante solo con radioterapia (45-50Gy a pelvis total más braquiterapia 30-35Gy en baja tasa de dosis o su equivalencia biológica en alta tasa de dosis) son tamaño del tumor >4cm, permeación vascular linfática positiva y >1/3 de invasión estromal. En caso de existir ganglios positivos, bordes quirúrgicos positivos o invasión a parametrios, se recomienda tratamiento adyuvante con radioterapia (45-45Gy a pelvis total) y quimioterapia concomitantes mas braquiterapia (30-35Gy o su equivalente en alta tasa de dosis).

- Etapa IB2-Etapa IV

A partir de la etapa clínica IB2 en adelante todas la pacientes son tratadas con radioterapia con ciclo pélvico completo más quimioterapia concomitante. Esta última consiste en la administración de dosis semanales durante la fase de teleterapia (5 semanas) con la finalidad de radiosensibilizar al tumor, sin embargo no todas las pacientes son susceptibles de recibir quimioterapia, ya que se utiliza platino como agente radiosensibi-

lizador el cual es nefrotóxico, por lo tanto, si la paciente no es susceptible de recibir quimioterapia solo recibirá radioterapia.

El tratamiento establecido para las etapas localmente avanzadas (Ib2-Ila2-IVa) es la quimio-radioterapia concomitante, siendo el cisplatino el agente radiosensibilizador más utilizado, se ha observado que el tratamiento concomitante de cisplatino y radioterapia presenta mejores resultados tanto en control de la enfermedad con una reducción del riesgo de recurrencia entre el 30 y 50% en comparación con radioterapia únicamente, así como una mejoría en supervivencia global de al menos 6%. El régimen más comúnmente utilizado es el de cisplatino semanal a una dosis de 40mg/m². Con el tratamiento concomitante de radiación y quimioterapia basada en cisplatino, la supervivencia a 5 años se encuentra entre el 60 y 70% para los estadios IIB a IVA y entre 70 y 76% para los estadios más tempranos IB2 y IIA. Existen otros agentes radio-sensibilizadores, tales como: el vinorelvina, que se recomienda para pacientes frágiles y geriátricos, el gemcitabine que se recomienda mayormente en pacientes con daño renal pero en buenas condiciones ya que en geriátricos y/o frágiles produce toxicidad inaceptable especialmente en mucosas y dermatológica.

En etapas localmente avanzadas, en caso de falta de control de la enfermedad, se debe considerar si es enfermedad operable, en este caso la paciente es candidata a exenteración pélvica (anterior, posterior o total) (Figura 5.28 y Figura 5.29).

En pacientes con falta de control de la enfermedad, con recurrencia o progresión, en tumores no resecables, se debe considerar tratamiento con quimioterapia.

Es importante considerar que la paciente con cáncer cervicouterino tiene riesgo de persistencia, recurrencia o progresión de la enfermedad (según la etapa clínica inicial), en todos los casos, la valoración y conducta terapéutica se debe hacer por un grupo multidisciplinario en un centro de cáncer altamente especializado.

Prevención

La recomendación de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana establece que deberá realizarse citología cervical de manera anual a toda paciente una vez que haya iniciado la vida sexual, en especial a las pacientes

entre los 25 y los 64 años de edad, y con factores de riesgo asociados, así como a toda paciente que lo solicite. La citología se deberá reportar de acuerdo al sistema de Bethesda que engloba a la infección por virus del papiloma humano y al NIC I en lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) y al NIC II y NIC III en lesiones intraepiteliales de alto grado (LEIAG). Las pacientes con este tipo de lesiones deberán referirse a una Clínica de Colposcopia para su evaluación y toma de biopsia en caso de ser necesario. Las mujeres con dos citologías anuales negativas se realizará la detección cada 3 años. Las mujeres con muestra citológica inadecuada para el diagnóstico, deberán ser localizadas en un lapso no mayor a 4 semanas, para repetir la prueba.

Las vacunas actuales contra el virus del papiloma humano (VPH) son vacunas profilácticas de partículas similares a virus que constan de proteínas L1 de la cápside del VPH recombinante ensambladas en partículas parecidas a las del virus que no son infecciosas ni oncógenas, producen altos niveles de anticuerpos neutralizantes. Las vacunas no tienen efecto sobre mujeres que ya hayan sido infectadas, no harán que regresen las lesiones ya establecidas. Actualmente existen dos vacunas contra VPH a) Tetravalente (frente a tipos 6,11,16,18) y b) Bivalente (contra tipos 16 y 18 de VPH). Con respecto a la vacuna, se deben consultar las recomendaciones actuales proporcionadas por los laboratorios sobre los riesgos, el costo-beneficio y las recomendaciones para grupos especiales.

La prevención secundaria se debe dirigir a la detección y tratamiento de las lesiones precursoras antes que progresen a cáncer invasor. Se deben utilizar las nuevas tecnologías como las pruebas moleculares para la detección del ADN del VPH, considerando las recomendaciones para su uso en el ámbito clínico.

El cáncer cervicouterino es una enfermedad prevenible, detectable y generalmente curable si se diagnostica en sus estadios iniciales. Se han emitido algunas estrategias para la prevención del cáncer cervicouterino en México: 1) educación para la salud, 2) vacunación contra el VPH de alto riesgo, 3) resección (en casos selectos) de la zona de transformación infectada por VPH de alto riesgo, 4) la detección, el diagnóstico y tratamiento de las lesiones preinvasoras o precursoras (lesión escamosa intraepitelial de alto grado) y 5) vigilancia epidemiológica de las mujeres tratadas.

Lecturas recomendadas

1. Torres Lobatón A, Solorza Luna G, Pimentel Ysla F. Cáncer Cervicouterino. En: Torres-Lobatón A, editor. Cáncer Ginecológico, México: McGraw Hill; 2004, p131-168.
2. Lara-Gutierrez CA, Gutierrez-Uvalle G. Cáncer cervicoterino. En: Medina-Villaseñor EA, Martínez-Macías R, editores. Fundamentos de Oncología, 1ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM; 2009, p. 354-360.
3. Torres-Lobatón A, Gómez-Gutiérrez G. Piñón-Carreras RA, Torres-Rojo A. Ortiz-León JM, *et al.* Cáncer cervicouterino en el Hospital General de México, OD; frecuencia de sus etapas clínicas y su correlación con la edad. Gaceta Mexicana de Oncología GAMO 2007;6(2):28-75.
4. Secretaría de Salud. Programa de acción específico 2007 - 2012. Cáncer cervicouterino. México: Secretaria de Salud, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2012. Disponible en http://www.generosaludreproductiva.salud.gob.mx/images/stones/Programas/Cancer_cervico_uterino/Docs/110801_pae_cacu.pdf
5. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM 014 SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control del cáncer cervicouterino. México: Secretaría de Salud, 2007; 10-14.
6. FIGO Committee on Gynecologic Cancer. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynecol Obstet 2009; 105: 105-106.
7. Edge SB, *et al.* American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010, p.395-402.
8. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010; p. 121-158.
9. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.341-395.
10. Tewari K, Monk BJ. Invasive Cervical Cancer. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012. p51-120.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology, Cervical Cancer V3. 2013. Disponible en: <http://www.nccn.org>.

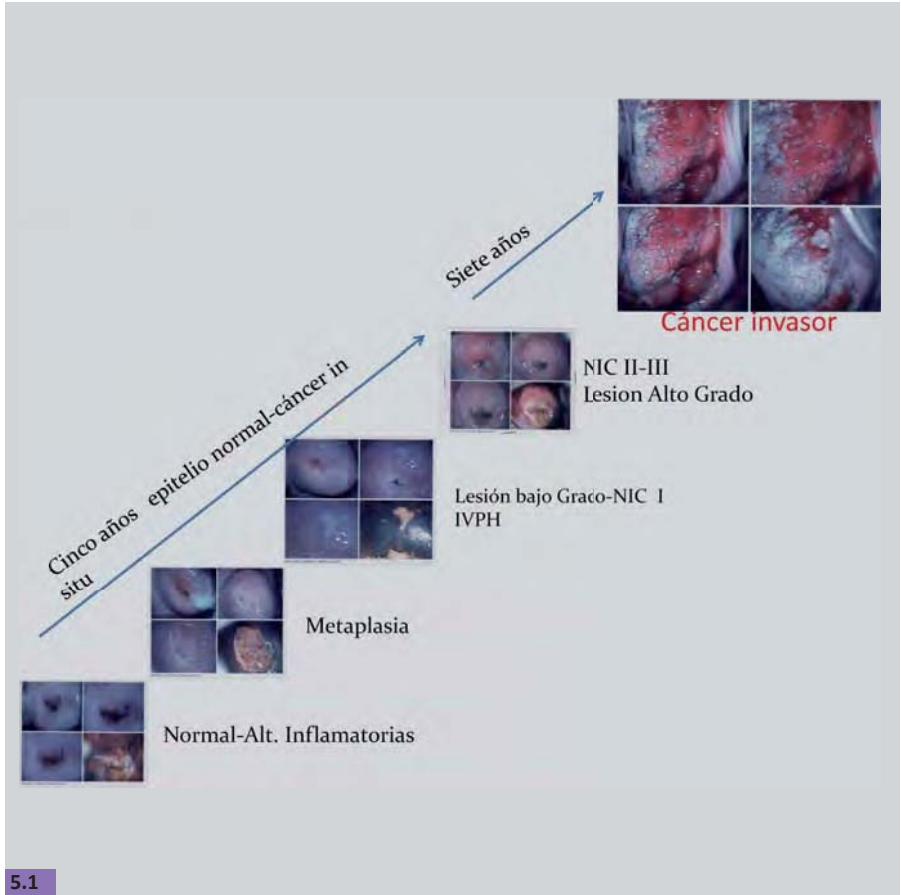
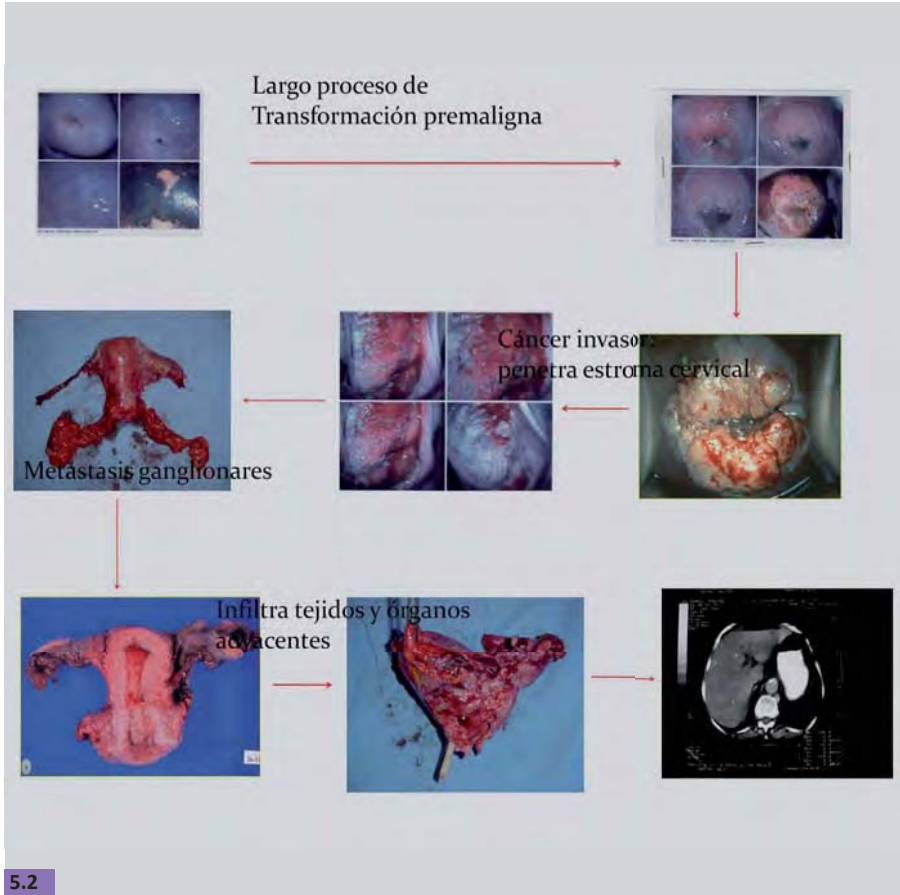


Figura 5.1. Proceso de transformación maligna de NIC a cáncer invasor.



5.2

Figura 5.2. Evolución natural del cáncer cervicouterino.

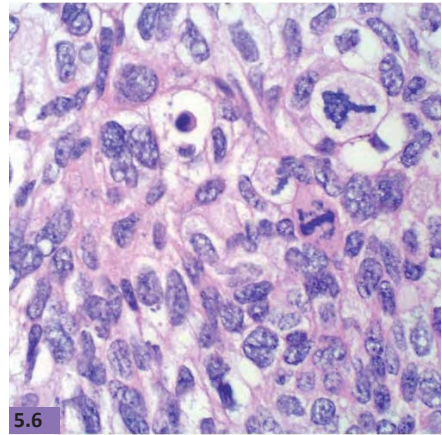
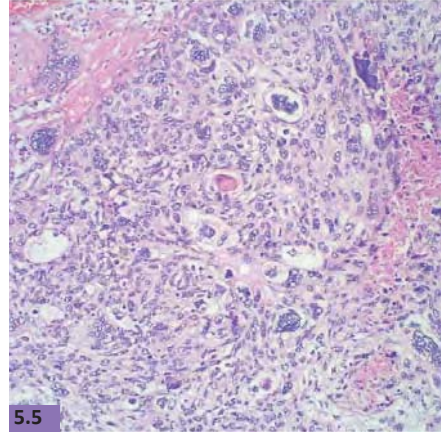
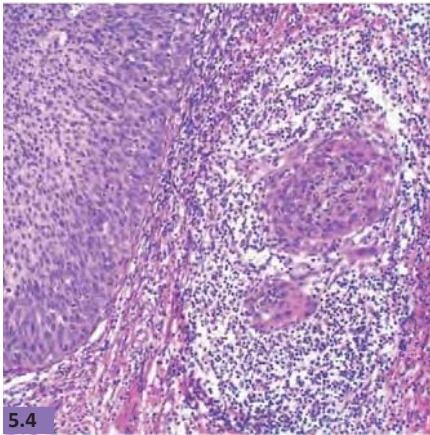
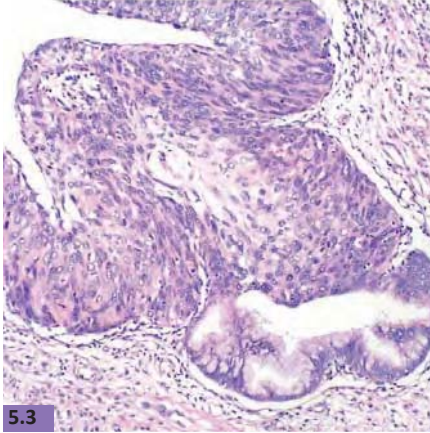


Figura 5.3. Carcinoma epidermoide in situ. Hay extensión a las glandulas endocervicales de las células neoplásicas sin ruptura de la membrana basal. (H-E).

Figura 5.4. Carcinoma microinvasor. Células neoplásicas adyacentes a una glándula con reacción desmoplásica del estroma. (H-E)

Figura 5.5. Carcinoma epidermoide. Células grandes, importante atipia y formación de perlas corneas. (H-E).

Figura 5.6. Carcinoma epidermoide. De células grandes no queratinizante. (H-E).

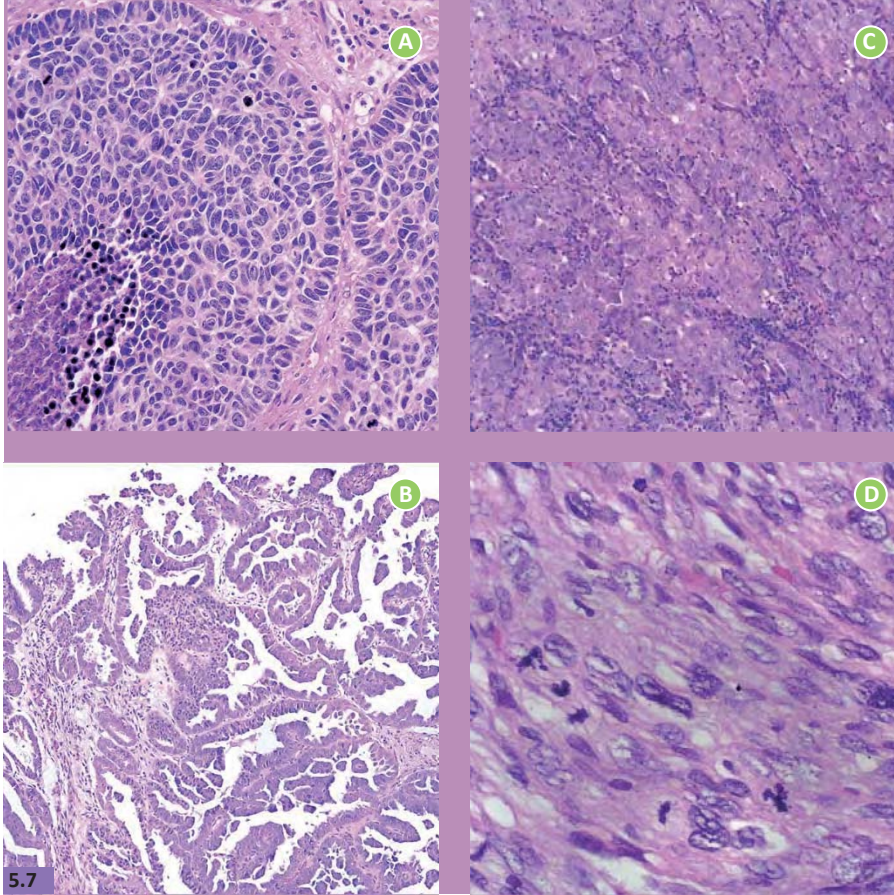


Figura 5.7. A. Carcinoma neuroendocrino de células grandes.

Nidos de células neoplásicas con moldeamiento nuclear y necrosis central. (H-E).

B. Carcinoma papilar seroso: se observa una neoplasia con patrón papilar, marcado pleomorfismo nuclear y presencia de células sueltas exfoliadas. (H-E).

C. Carcinoma tipo linfoepitelioma. Células neoplásicas con importante

atipia, discohesividad, alternado con infiltrado inflamatorio mixto. (H-E).

D. Carcinoma epidermoide de tipo sarcomatoide. Células neoplásicas con importante atipia y actividad mitótica. (H-E).

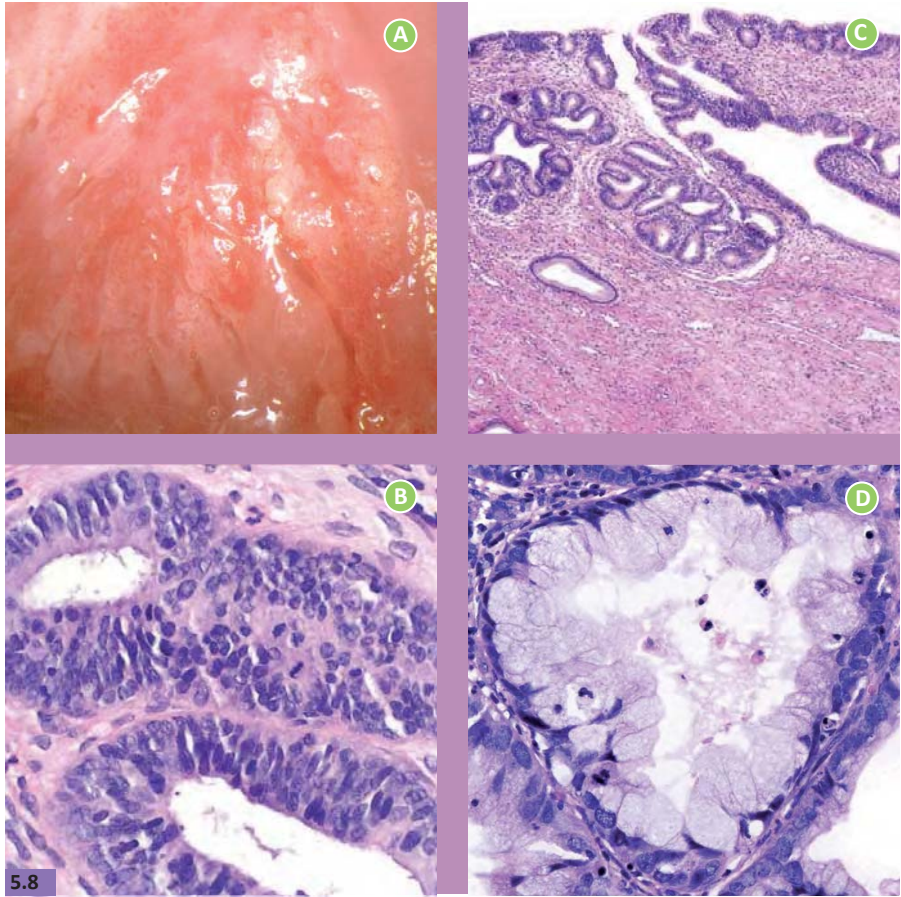


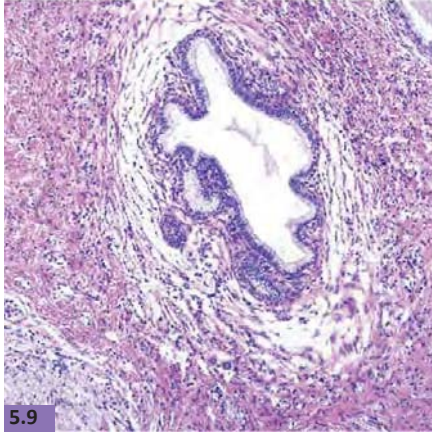
Figura 5.8. Adenocarcinoma.

A. Colposcopia adenocarcinoma *in situ*.

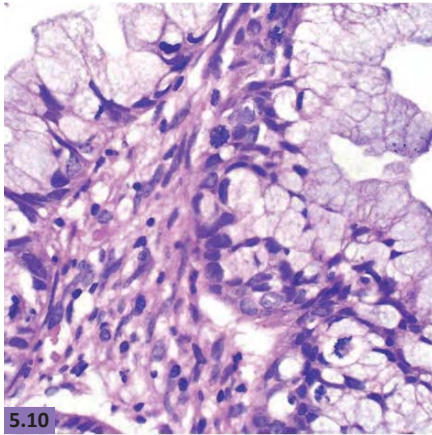
B. Microfotografía adenocarcinoma *in situ*. Epitelio glandular con estratificación, disminución de la mucoproducción e intensa actividad mitótica. (H-E).

C. Microfotografía adenocarcinoma *in situ*. Proliferación glandular compleja limitada a la porción superficial del epitelio. (H-E).

D. Microfotografía adenocarcinoma de tipo intestinal. Presencia de células caliciformes en las glándulas neoplásicas. (H-E).



5.9



5.10

Figura 5.9. Adenocarcinoma microinvasor. Invasión de glándulas al estroma cervical con la presencia de reacción desmoplásica. (H-E).

Figura 5.10. Adenocarcinoma de tipo endocervical. Glándulas endocervicales con estratificación, hiperchromatismo y mucoproducción.

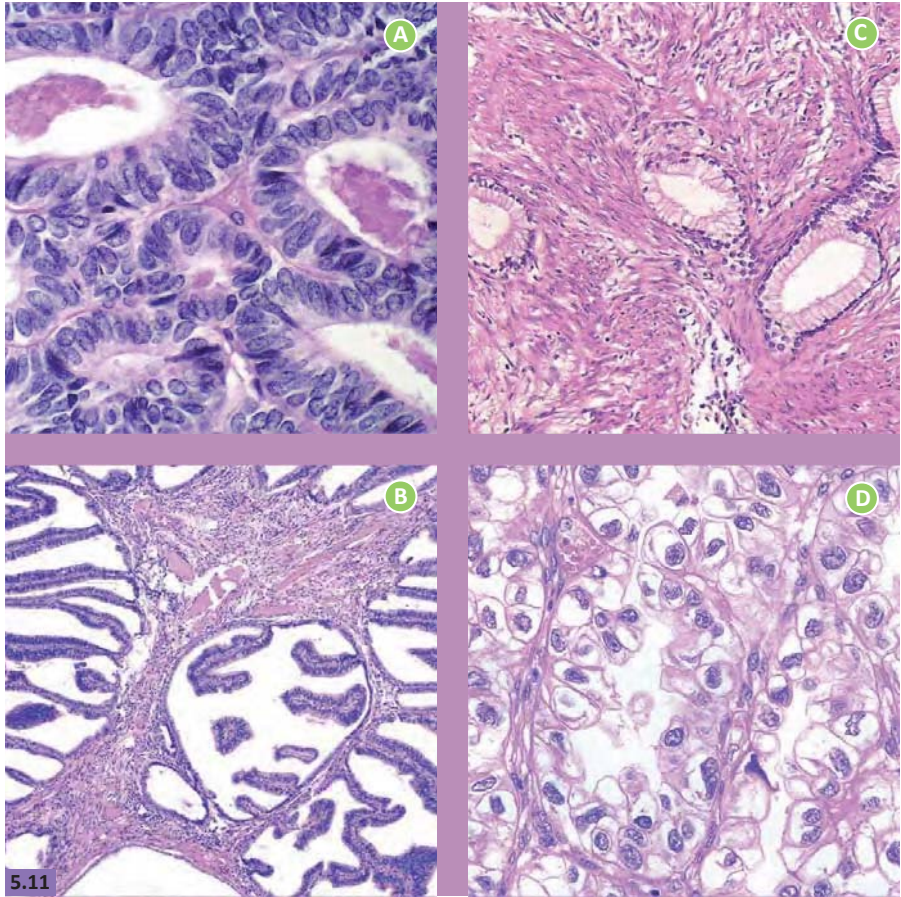


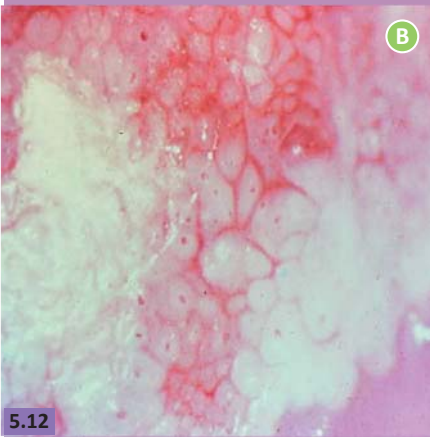
Figura 5.11. Subtipos Adenocarcinoma de cérvix.

A. Adenocarcinoma de tipo endometriode. Glándulas con estratificación y actividad mitótica sin mucoproducción. (H-E).

B. Adenocarcinoma de tipo villoglandular. Tumor constituido por papilas digitiformes revestidas por células neoplásicas pseudoestratificadas con leve atipia nuclear. (H-E).

C. Adenoma maligno. Glándulas endocervicales con invasión profunda al estroma cervical con mínima atipia y reacción desmoplásica del estroma. (H-E).

D. Adenocarcinoma de células claras. Tumor constituido por estructuras papilares y glandulares revestidas por células con aspecto en tachuela y presencia de secreciones eosinófilas densas. (H-E).



5.12

Figura 5.12. Colposcopia lesión de alto grado, la biopsia reporto Cáncer cervicouterino in situ. **A.** Se observa epitelio acetoblanco denso. **B.** Se observa mosaico y puntillero grueso.



5.13

Figura 5.13. Cáncer cervicouterino microinvasor. **A. Colposcopia,** se observa epitelio acetoblanco denso, puntillero grueso y vasos atípicos. **B.** Cono cervical que confirma por patología el diagnóstico de carcinoma microinvasor.

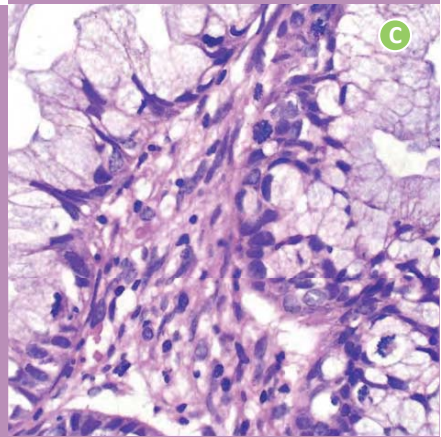
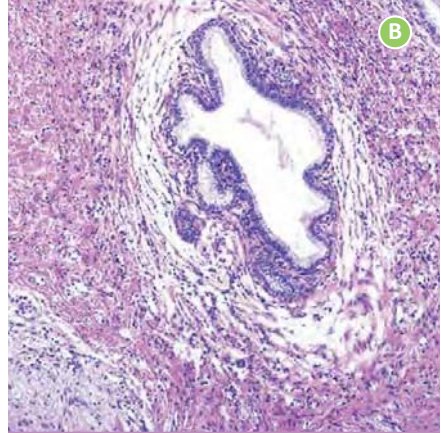


Figura 5.14. Cáncer cervicouterino IB1, tumor clínicamente visible menor de 4cm.

Figura 5.15. A. Colposcopia adenocarcinoma de cérvix.

B. Adenocarcinoma microinvasor. Invasión de glándulas al estroma cervical con la presencia de reacción desmoplásica. (H-E).

C. Adenocarcinoma de tipo endocervical. Glándulas endocervicales con estratificación, hiperplasmatismo y mucoproducción.

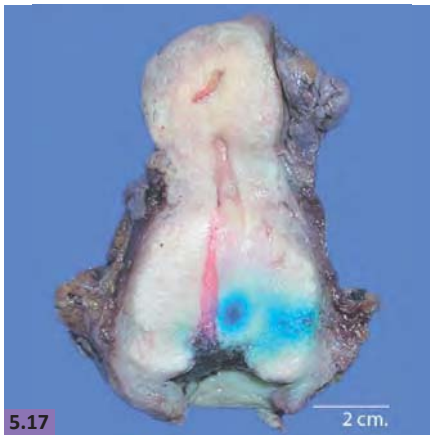
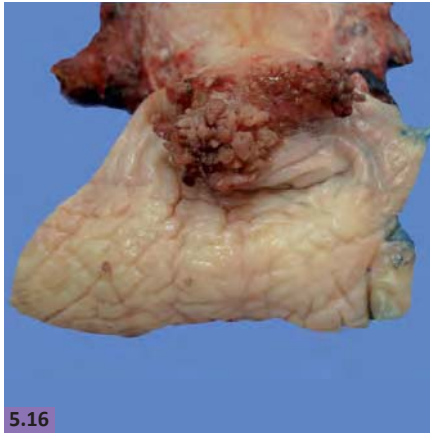


Figura 5.16. Histerectomía por Carcinoma papilar. Aspecto macroscópico del cérvix con la presencia de una neoplasia de aspecto papilar.

Figura 5.17. Carcinoma epidermoide. Superficie de corte del útero en el que se identifica un tumor que infiltra en forma difusa y extensa ambas paredes cervicales.



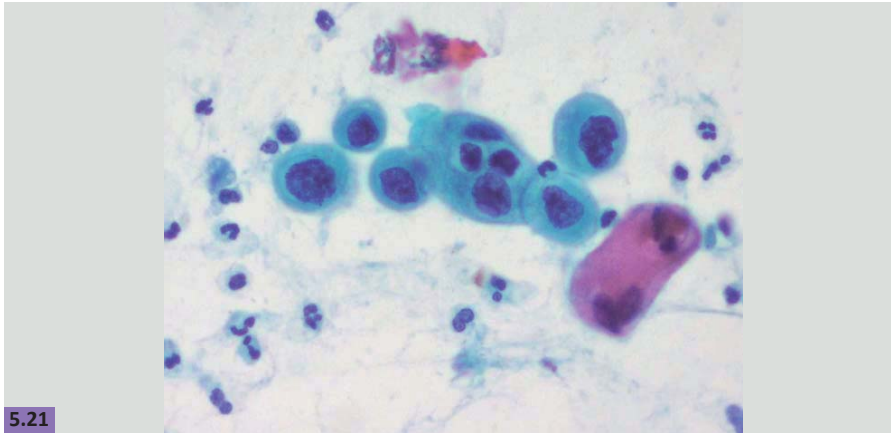
Figura 5.18. Carcinoma epidermoide. Tumor exofítico que reemplaza ambos labios cervicales.



Figura 5.19. Cáncer cervicouterino IB2. Pieza quirúrgica de histerectomía radical, se observa un tumor en cérvix de crecimiento exofítico, diámetro mayor de 4cm, sin invasión de fondos de saco, ni parametrios.



Figura 5.20. Resonancia magnética, Cáncer cervicouterino localmente avanzado. El tumor infiltra la vagina, parametrios y vejiga.



5.21



5.22

Figura 5.21. Citología cervical, lesión intraepitelial de alto grado (LIAG).

Figura 5.22. Colposcopia carcinoma cervicouterino invasor. **A.** Epitelio acetoblancos denso, tejido friable, vasos atípicos. **B.** Se observa lesión acetoblancos densa, vasos atípicos, tejido friable, zonas de necrosis, la biopsia confirma cáncer invasor.

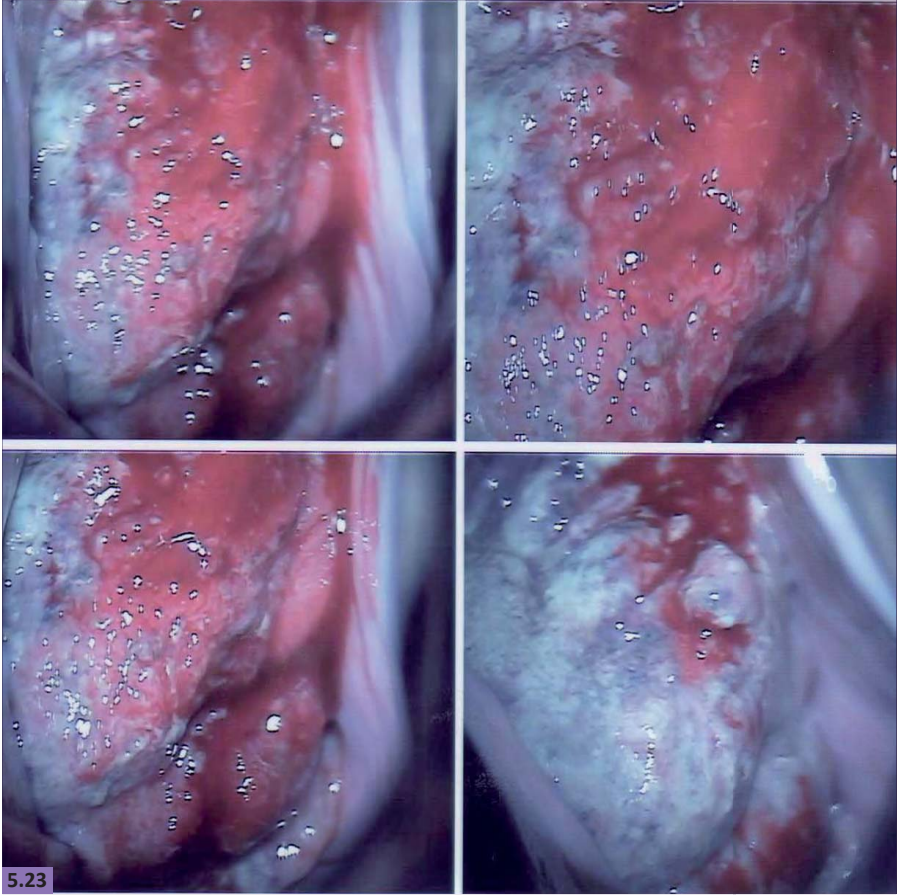


Figura 5.23. Especuloscopia, cáncer cervicouterino invasor. Se observa tumor endocervical, friable, con zonas de necrosis y hemorragia, con secreción sanguinolenta fétida.



Figura 5.24. TAC Abdomen-pélvis.
A. TAC Pélvis, Carcinoma de cérvix EC IB, clínicamente visible confinado al cérvix.
B. TAC Abdomen-pelvis. Cáncer cervicouterino etapa clínica IIB, tumor que invade los parametrios.
C. TAC Abdomen, cáncer cervicouterino etapa clínica IVB, metástasis ganglionares paraórticas.



Figura 5.25. Resonancia magnetica.
A. Corte sagital, cáncer cervicouterino etapa clínica IV, tumor que se extiende a través del estroma cervical que involucra útero, vagina y pared vesical.
B. Corte axial, cáncer cervicouterino EC IV, tumor cervical voluminoso que invade mucosa vesical.

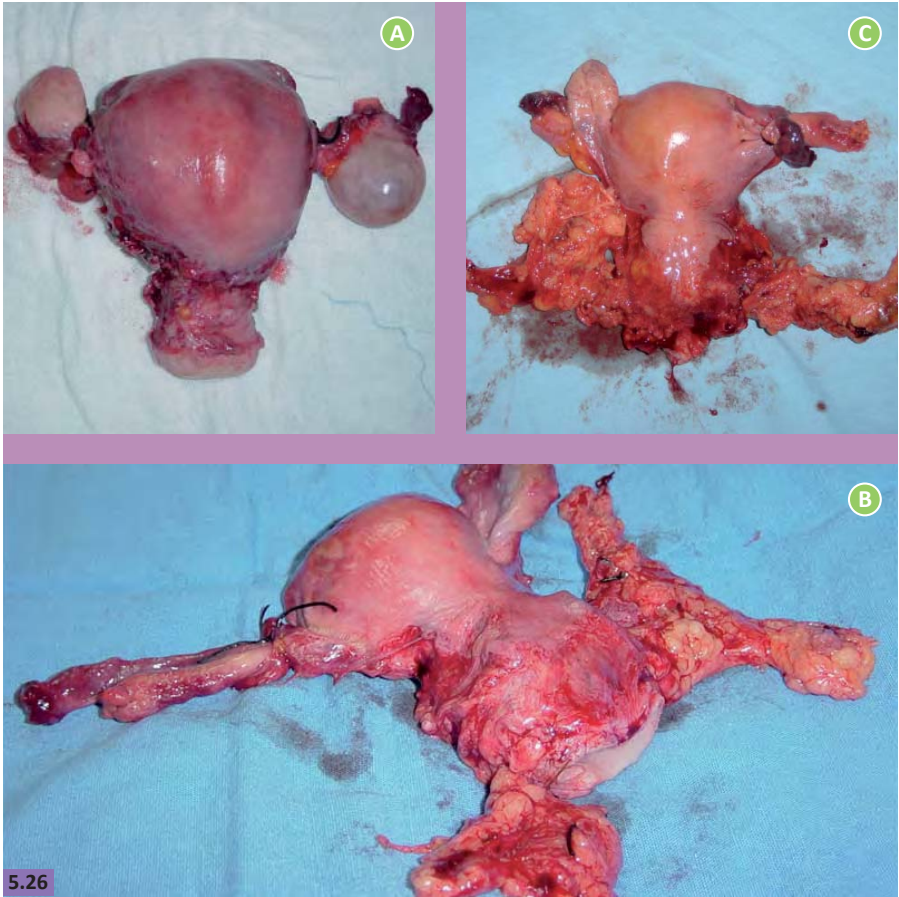


Figura 5.26. Tipos de histerectomía en cáncer cervicouterino. Imagen superior izquierda: Histerectomía extrafascial tipo I. Imagen superior derecha: Histerectomía radical tipo II con linfadenectomía. Imagen inferior: Histerectomía radical clásica tipo III, con linfadenectomía pélvica (disección ganglionar).

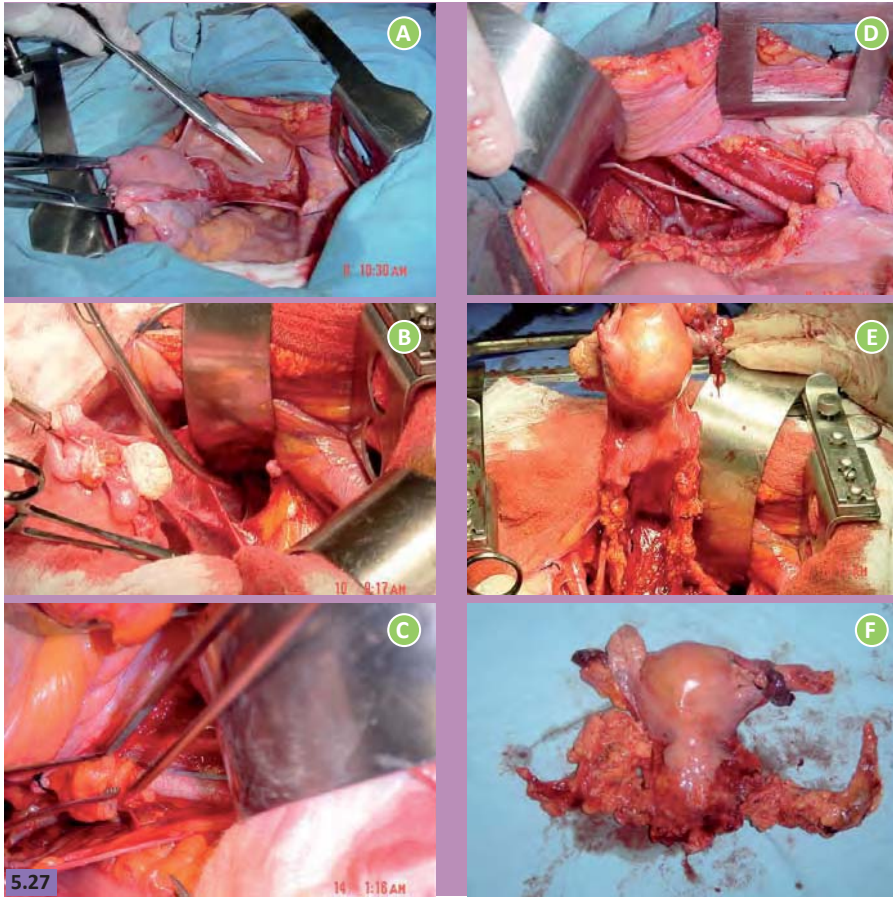


Figura 5.27. Histerectomía radical clásica tipo III con linfadenectomía pélvica (disección ganglionar).

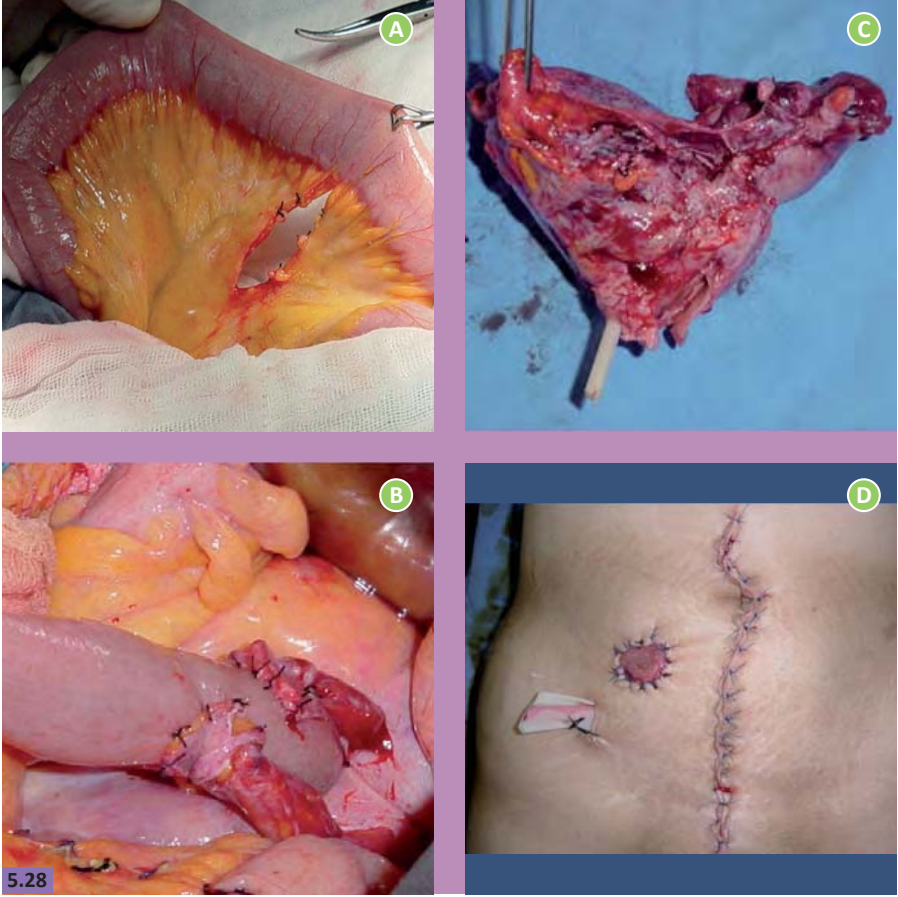
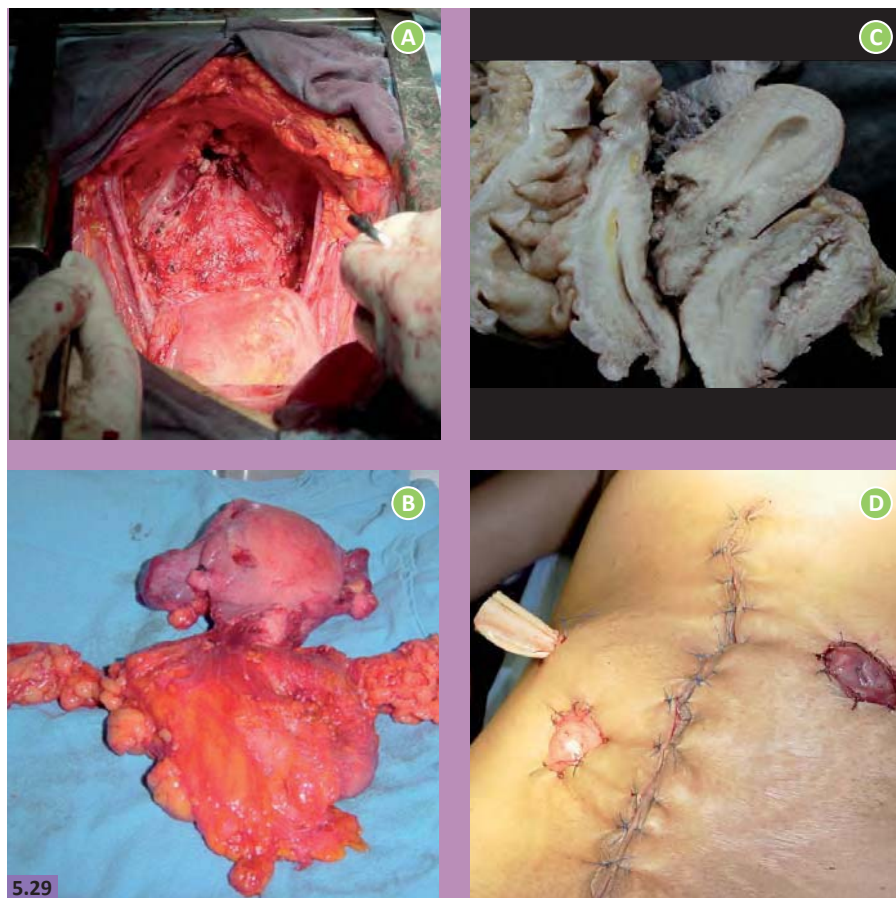


Figura 5.28. Exenteración anterior, por cáncer cervicouterino en recurrencia o progresión de la enfermedad.



5.29

Figura 5.29. Exenteración total, por cáncer cervicouterino en recurrencia o progresión de la enfermedad.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Endometrial Cancer

Emilio José Olaya Guzmán, Nadia Espinosa Pineda,
Miguel Ángel Morales Palomares, Adrian Oscar Ibáñez García,
Jorge Armando Pérez Castro, Citlali Pasillas Bravo.

Definición

Se refiere a la neoplasia que se origina en la capa interna del útero (endometrio), por tratarse de tejido glandular, la estirpe histológica es adenocarcinoma.

Epidemiología

En los Estados Unidos es la neoplasia ginecológica más común con 40,100 casos y 7,470 defunciones, representando el 6% de todos los cánceres en la mujer. En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias de 2001 hubo 1,731 casos con una tasa de 3.4/100,000 mujeres. Este padecimiento ocupa el tercer lugar entre los cánceres del tracto genital femenino en México, sólo superado por el cáncer cervicouterino y el ovario. El riesgo de una mujer de padecer la enfermedad durante toda su vida es de 1:38. La incidencia aumenta constantemente alcanzando su pico a los 70 años.

Etiología

El cáncer de endometrio se ha asociado con numerosos factores de riesgo que incluyen hiperplasia endometrial, exposición exógena a estrógenos, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, menarca temprana, nuliparidad, menopausia tardía, anovulación crónica, y radiación a la pelvis.

En contraste, el tabaquismo y los anticonceptivos orales se asocian a un riesgo menor de presentar cáncer de endometrio.

Hay dos tipos de cáncer de endometrio, los cuales tienen diferentes epidemiología, presentación y comportamiento. (Tabla 6.1)

Patología

Al igual que en otros tumores, se considera que se puede evolucionar de una hiperplasia (antes hiperplasia simple e hiperplasia compleja) con un riesgo para cáncer menor al 2%, a una neoplasia intraepitelial de endometrio de bajo y alto grado (antes hiperplasia con atipias) con un riesgo del 23% al 30% de presentar cáncer de endometrio en los próximos 5 años.

Hay diferentes tipos celulares, el más común es el adenocarcinoma endometriode que está compuesto de elementos epiteliales glandulares malignos y puede mostrar diferentes grados de diferenciación escamosa, desde el adenoacantoma que tiene un componente escamoso benigno hasta el carcinoma adenoescamoso, (Figura 6.1 a Figura 6.7) aunque ahora se les conoce como adenocarcinoma con diferenciación escamosa y el grado se basa en el componente glandular. (Tabla 6. 2)

Signos y síntomas

La mayoría de las mujeres tienen uno o más episodios de sangrado uterino anormal. La gran mayoría son mayores de 50 años, por lo que sería un sangrado posmenopáusico, puede ser solo un manchado o un sangrado profuso, pero en ambos casos si dura más de 7 días: se asocia a cáncer de endometrio. De todas las pacientes con sangrado posmenopáusico, el 15% tiene cáncer de endometrio, si es en la 5ta década es el 9% y si es en la 7ma el número se eleva a 28%.

Estudios para el diagnóstico

Para detectar el cáncer de endometrio, es necesario utilizar una técnica que obtenga una muestra de tejido directamente del endometrio. Las biopsias generalmente se pueden tomar en el consultorio con cánulas que aspiran el tejido y son desechables, o usar la tradicional cánula de Novak, pero algunas mujeres tienen estenosis cervical y requieren dilatación y curetaje en quirófano. Igualmente lo requieren aquellas que

persisten con sangrado posterior a la toma de la biopsia. En ocasiones, la histeroscopia puede ayudar al diagnóstico (Figura 6.8). La sugerencia es que se haga el método más económico y menos invasivo posible de todos los procedimientos disponibles. Si se sospecha compromiso del cuello uterino, se deberá hacer legrado endocervical o biopsia de cérvix. Se toman biometría hemática completa y tiempos de coagulación. Si se tiene alguna enfermedad comórbida, se hacen los estudios pertinentes para evaluar esa enfermedad. Se toma el antígeno CA-125 con histología papilar serosa o de células claras, ya que puede ser útil para monitorear la respuesta clínica.

La prueba de Papanicolaou no resulta confiable para la detección selectiva del cáncer de endometrio, aunque cuando es positiva, se correlaciona con enfermedad de alto riesgo (tumor de alto grado e invasión profunda del miometrio) y con riesgo elevado de enfermedad ganglionar.

El ultrasonido, tomografía computada, resonancia magnética, y cistoscopia y sigmoidoscopia se reservan para evaluar enfermedad extrauterina (Figura 6.9 a Figura 6.12).

Sin embargo, se sugiere el uso del ultrasonido transvaginal o la resonancia magnética para evaluar la infiltración miometrial cuando se opta por un tratamiento conservador de la fertilidad. La sensibilidad y especificidad para encontrarlos en estadio IA es de 87% y 90% respectivamente y para el estadio IB son de 56% y 86%. Sin embargo para los estadios II ambos son del 19%, pero para los estadios III y IV se elevan a 100% y 99% respectivamente.

Diagnóstico diferencial

Se debe hacer con cualquier entidad que cause sangrado uterino anormal. Tratándose del sangrado posmenopáusico, debemos recordar que en México todavía su principal causa es el cáncer cervicouterino, por lo que habrá de descartarlo en primera instancia.

Estadificación

La clasificación actual de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) es quirúrgica, y usa la información obtenida de la cirugía protocolizada que incluye una citología peritoneal, biopsias peritoneales y

de epiplón, histerectomía, salpingo-ooforectomía bilateral, y disección de ganglios pélvicos y paraaórticos (Tablas 6.3 a Tablas 6.5).

Tratamiento

El abordaje inicial de tratamiento es la histerectomía extrafascial (Figura 6.13), debiéndose hacer la cirugía protocolizada para estadificar adecuadamente a las pacientes. El abordaje puede hacerse por vía abdominal, por vía vaginal, o por vía laparoscópica, ésta última con las ventajas de presentar menos complicaciones, una pronta recuperación, menor dolor, y menos costos atribuibles a menor analgesia, estancia hospitalaria y recuperación, especialmente en las mujeres obesas. Se debe incluir las salpinges y los ovarios debido a que están involucrados hasta en el 5% al 10% de los casos. Solamente en mujeres jóvenes, con tumores bien diferenciados y en estadio aparentemente temprano se puede considerar conservar los ovarios.

Hay controversia si al terminar la histerectomía se debe realizar muestreo o disección de los ganglios pélvicos y para-aórticos. Hay quien refiere que el muestreo es suficiente y que no se debe agregar morbilidad, pero aparentemente el hacer una disección formal no aumenta la morbilidad. Por otro lado, el 98% de las pacientes que tiene ganglios para-aórticos positivos, tienen ganglios pélvicos positivos, invasión intraabdominal o invasión al tercio externo del miometrio, de tal manera que solo a esas pacientes se les debería realizar la disección para-aórtica.

Donde no hay controversia es que este tipo de tratamiento lo debe realizar un cirujano (oncólogo o ginecólogo oncólogo) que tenga entrenamiento formal en este tipo de cirugía y que sepa las implicaciones de los hallazgos patológicos en el manejo subsecuente (Figura 6.14).

En pacientes médicamente inoperables, la radioterapia exclusivamente ha demostrado ser un tratamiento bien tolerado y efectivo.

Las pacientes con involucro del cérvix pueden beneficiarse de una histerectomía radical además de la disección ganglionar pélvica y para-aórtica.

No hay consenso respecto a las pacientes que deban recibir tratamiento postquirúrgico con radioterapia, pero de acuerdo a los factores pronóstico para recurrencia, se considera que se beneficiarían todas excepto aquellas de bajo riesgo, es decir, en estadios clínicos IAG1 (usando la nueva clasificación).

Las recurrencias se tratan con radioterapia en aquellas mujeres que no la recibieron previamente. Para cáncer avanzado, se pueden usar progestinas 200 mg de acetato de medroxiprogesterona al día, acetato de megesterol, o paradójicamente, tamoxifeno.

Pronóstico

Los factores pronóstico clásicos para recurrencia son el grado de diferenciación histológico y la profundidad de invasión al miometrio; otros factores pronóstico con significancia estadística son la ausencia de receptores de progesterona y ocho mitosis o más en 10 campos. En los estudios del GOG las pacientes de bajo riesgo fueron aquellas en estadio I sin invasión al espacio vascular, aún así tienen una tasa de recurrencia del 7.7%. En las pacientes de alto riesgo, el factor que tiene mayor tasa de recurrencia es la metástasis a ganglios para-aórticos (40%), para las demás, la tasa es del 25%. Cuando se combinan dos factores de riesgo se eleva a 43% y a 63% si son tres los factores de riesgo (Figura 6.6).

La supervivencia a 5 años para todos los estadios es del 73% siendo desde el 96% para estadios IAG1 hasta el 18% en estadios IVG3.

Prevención

Al llegar a la menopausia, se les debe informar a todas las mujeres acerca de los riesgos y síntomas del cáncer de endometrio y de que le informen a su médico si presentaran cualquier sangrado o manchado inesperado. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que apoye el tamizaje de mujeres asintomáticas, y en cambio si hay en contra del tamizaje.

Las recomendaciones basadas en paneles de expertos se basaron principalmente en los factores de riesgo por separado y en el supuesto beneficio de detectarlo tempranamente en mujeres asintomáticas, y en poblaciones bien definidas. Es importante hacer notar que el tamizaje está dirigido a mujeres asintomáticas. Cualquier mujer que experimente sangrado o manchado se debe someter a una biopsia de endometrio y/u otra prueba diagnóstica.

Lecturas recomendadas

1. Rendón Romano U. Cáncer del endometrio. En: Torres-Lobatón A, editor. Cáncer Ginecológico, México:McGraw Hill; 2004, p 169-179.
2. Olaya-Guzmán EJ. Cáncer de Endometrio. En: Medina-Villaseñor EA, Martínez-Macías R, editores. Fundamentos de Oncología, 1ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM; 2009, p. 361-366.
3. FIGO Committee on Gynecologic Cancer. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105: 105-106.
7. At-A Glance. Corpus Uteri. En: Edge SB, *et al*, editores. American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010, p. 403-409.
8. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2010; p. 159-190.
9. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.396-442.
10. Creasman WT, Scoot Miller D. Adenocarcinoma of the Uterine Corpus. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p51-120.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology, Uterine Neoplasms.V1. 2013. Disponible en: [http://:www.nccn.org](http://www.nccn.org).

Tabla 6.1.

Tipos de cáncer de endometrio	
Tipo I (75%-85%)	Tipo II (15%-25%)
Peri o posmenopausia. Asociado a estrógenos, obesidad, diabetes mellitus, menstruaciones anovulatorias, infertilidad, e hiperplasia endometrial.	Más edad. No se han identificado factores de riesgo. Duración corta de síntomas.
Bien diferenciados. Invasión más superficial.	Poco diferenciados. Asociados a invasión miometrial profunda.
Histología favorable, subtipos: Endometriode, mucinoso, y secretor.	Histología desfavorable, subtipos: Seroso, de células claras, y carcinoma indiferenciado, y el adenoescamoso.
Receptores hormonales (+) Buen pronóstico.	Receptores hormonales (-) Mal pronóstico.

Tabla 6.2.

Tipos histológicos de cáncer de endometrio
1. Endometriode (75%-80%)
1. Adenocarcinoma ciliado.
2. Adenocarcinoma secretorio.
3. Papilar o villoglandular.
4. Adenocarcinoma con diferenciación escamosa.
1. Adenoacantoma.
2. Adenoescamoso.
2. Seroso Papilar uterino (<10%).
3. Mucinoso (1%).
4. Células claras (4%).
5. Células escamosas (<1%).
6. Mixtos (10%).
7. Indiferenciado.

Tabla 6.3.

Definiciones TNM

Categorías TNM/Estadios FIGO 2009 (en números romanos)

Tumor primario (T)

TX: No se puede determinar el tumor primario

T0: No hay evidencia del tumor primario

*Tis/0. Carcinoma in situ (carcinoma preinvasor)**

T1/I El cáncer está limitado al cuerpo del útero.

T1a/IA: tumor limitado al endometrio o invade menos de la mitad del miometrio.

T1b/IB: invasión de la mitad o más del miometrio.

*T2/II: El cáncer invade al tejido conectivo estromal del cuello uterino, pero no se ha extendido fuera del útero.***

T3/III: El cáncer se extiende fuera del útero pero está limitado a la pelvis verdadera.

T3a/IIIA: el tumor invade la serosa y/o anexos (por extensión directa o por metástasis) o hay citología peritoneal positiva.

T3b/IIIB: hay metástasis vaginales (por extensión directa o por metástasis) o involucro de parametrios.

T4/IVA: Tumor que invade la mucosa de la vejiga o el recto y/o extensión directa más allá de la pelvis verdadera (el edema Buloso no es suficiente evidencia para clasificar un tumor como T4).

**La FIGO ya no incluye el Tis.*

*** El involucro glandular endocervical se debe considerar como Estadio I y ya no como Estadio II.*

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: Los ganglios regionales no se pueden determinar.

N0: No hay metástasis a los ganglios regionales.

N1/IIIC1: metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos.

N2/IIIC2: metástasis a los ganglios linfáticos paraaórticos, con o sin ganglios linfáticos pélvicos.

Metástasis a distancia (M)

M=: No hay metástasis a distancia.

M1/IVB: Metástasis a distancia.

Algunas pacientes no se podrán clasificar quirúrgicamente y se tratarán con radioterapia, en tal caso, se deberá aplicar la clasificación de la FIGO de 1971, pero se debe aclarar que se hizo por medio de ese sistema. Idealmente se deben medir lo ancho del miometrio, junto con lo ancho de la invasión del tumor.

Tabla 6.4.

Agrupación por estadios AJCC**Estadio 0***

- Tis, N0, M0

Estadio IA

- T1a, N0, M0

Estadio IB

- T1b, N0, M0

Estadio II

- T2, N0, M0

Estadio IIIA

- T3a, N0, M0

Estadio IIIB

- T3b, N0, M0

Estadio IIIC1

- T1-3, N1, M0

Estadio IIIC2

- T1-3, N2, M0

Estadio IVA

- T4, cualquier N, M0

Estadio IVB

- Cualquier T, cualquier N, M1

*La FIGO ya no incluye el Estadio 0 (Tis)

Los carcinosarcomas deben estatificarse igual que los carcinomas.

Tabla 6.5.

Agrupación de acuerdo al grado de diferenciación del adenocarcinoma

- G1: no más de 5% tienen características de crecimiento sólido no escamoso o no morular.
- G2: de 6% a 50% tiene características de crecimiento sólido no escamoso o no morular.
- G3: más de 50% tiene características de crecimiento sólido no escamoso o no morular.

Notas acerca del Grado Patológico:

- 1. La atipia nuclear notable. Inapropiada para el grado arquitectónico, aumenta un grado por sí misma.
- 2. Los tumores serosos, de células claras, y mesodérmicos mixtos son Grado 3.

Cambios respecto a la clasificación anterior:

La FIGO ya no incluye el Estadio O (Tis)

El involucro glandular endocervical se debe considerar como Estadio I y ya no como Estadio II.

El estadio IIIC se dividió en C1 y C2.

Los carcinosarcomas se deben estadificar igual que los carcinomas.

Algunas pacientes no se podrán clasificar quirúrgicamente y se tratarán con radioterapia, en tal caso, se deberá aplicar la clasificación de la FIGO de 1971, pero se debe aclarar que se hizo por medio de ese sistema.

Idealmente se deben medir lo ancho del miometrio, junto con lo ancho de la invasión del tumor.

Tabla 6.6.

Factores pronóstico (Factores de Sitio-Específico)**No se requieren para estatificar, pero son clínicamente significativos:**

Estadio FIGO: _____

Resultados de la citología peritoneal: _____

Diseción de ganglios pélvicos con el número de ganglios positivos/examinados: _____

Diseción de ganglios para-aórticos con el número de ganglios positivos/examinados: _____

Porcentaje de tipos celulares no endometrioides en tumores de histología mixta: _____

Realización de omentectomía: _____

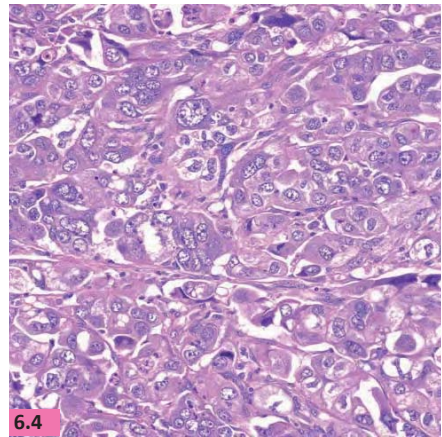
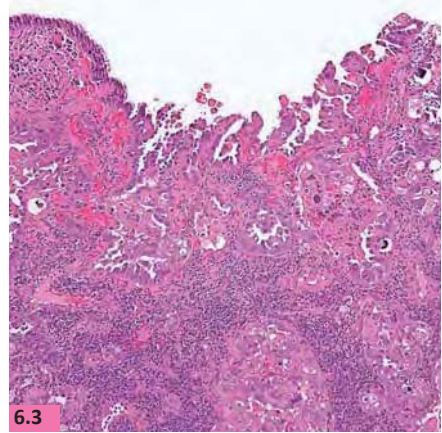
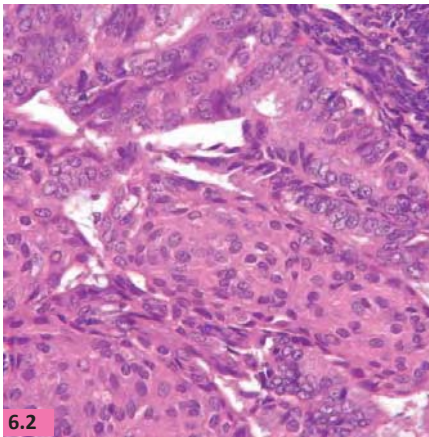
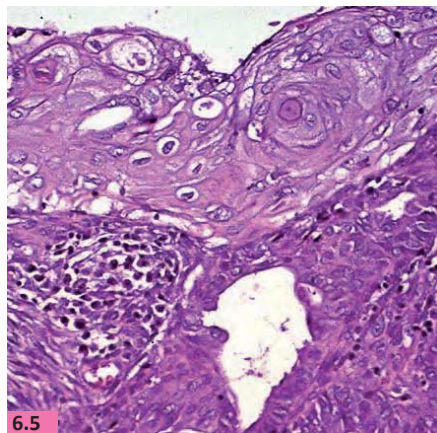


Figura 6.1. Hiperplasia compleja del endometrio. El tejido endometrial ocupa parcialmente la cavidad uterina, es multinodular y de color café claro.

Figura 6.2. Cáncer de endometrio. Carcinoma endometriode.

Figura 6.3. Carcinoma seroso papilar uterino.

Figura 6.4. Carcinoma de células claras de endometrio.



6.5



6.7



6.6

Figura 6.5. Carcinoma adenoescamoso del endometrio.

Corte histológico que muestra, en la mitad inferior un área de adenocarcinoma endometriode; en la porción superior, un área de carcinoma pavimentoso.

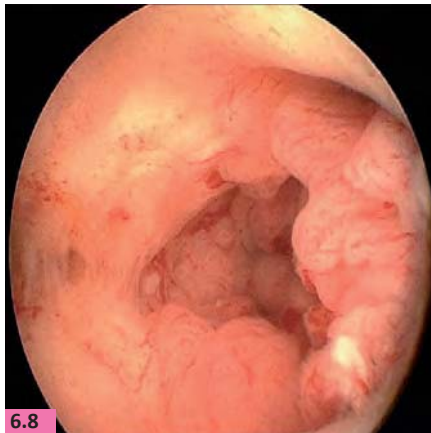
Figura 6.6. Carcinoma del endometrio, estudio patológico,

Útero cortado frontalmente. Se observa un extenso tumor que ocupa

parcialmente la cavidad e infiltra profundamente el miometrio.

Figura 6.7. Cáncer de endometrio, pieza quirúrgica de histerectomía total abdominal.

Tumor que invade todo el miometrio (EC IB de la FIGO 2009), sin involucrar serosa o anexos.



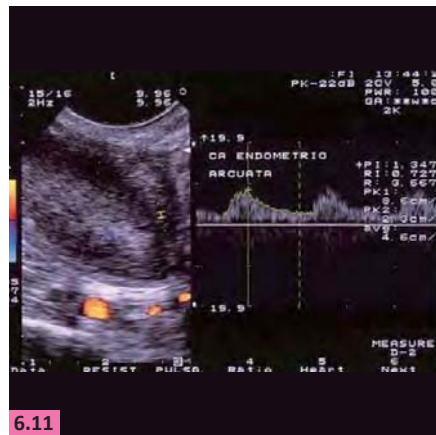
6.8



6.10



6.9



6.11

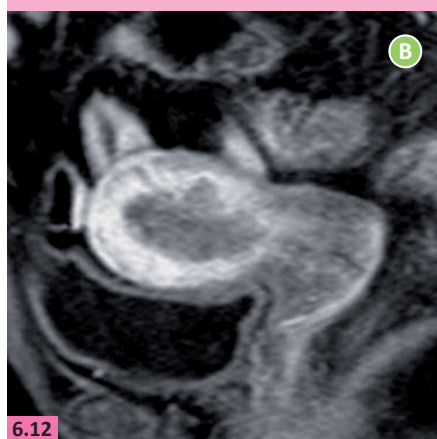
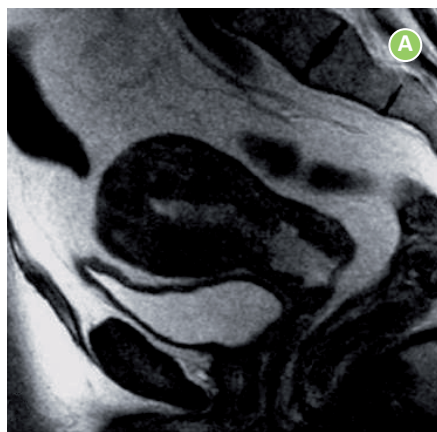
Figura 6.8. Histeroscopia, cáncer de endometrio.

Figura 6.9. Ultrasonido Pélvico. Se observa invasión del endometrio por una masa. Los hallazgos sugirieron cáncer de endometrio, etapa clínica IB (FIGO). El estudio histológico de la histerectomía confirmó adenocarcinoma.

Figura 6.10. Ultrasonido vaginal. Imagen de ecorrefringencia mixta, irregular, de límites imprecisos y con vascularización en

su interior, que corresponde a un carcinoma de endometrio que infiltra miometrio, probablemente estadio IB.

Figura 6.11. Ultrasonido Doppler. Se visualiza dentro de la cavidad uterina un endometrio engrosado, muy irregular, con bordes poco nítidos que debe hacer sospechar crecimiento anormal. Los flujos en arteria arcuata están aumentados, y la señal se capta nítidamente, corresponde a un adenocarcinoma de endometrio.



6.12

Figura 6.12. Resonancia magnética.
A. Tumor de endometrio que invade parcialmente el miometrio EC IA (FIGO).
B. Tumor de endometrio que invade más del 50% del miometrio.

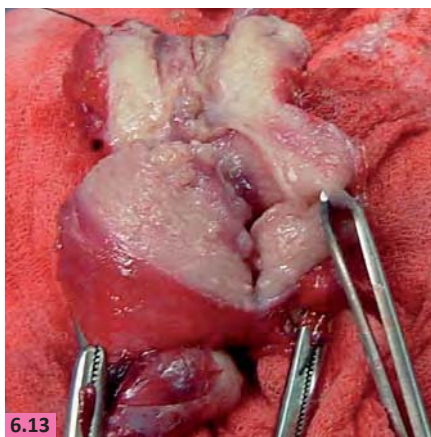


Figura 6.13. Histerectomía extrafascial. Pieza quirúrgica, al corte del útero se observa un tumor del endometrio.

Figura 6.14. Disección de ganglios pélvicos y para-aórticos, en cáncer de endometrio.

SARCOMAS UTERINOS

Uterine Sarcomas

Luis De León Zaragoza, Efraín A. Medina Villaseñor, Rogelio Martínez Macías, Jorge Armando Pérez Castro, Citlali Pasillas Bravo, Alfonso Torres Lobatón, Edgar Román Bassaure.

Definición

Los Sarcomas Uterinos son un grupo de neoplasias malignas, que se originan en los tejidos de origen embriológico mesenquimal en el útero, es decir: el estroma del endometrio, el músculo liso y tejido conectivo o de sostén en el miometrio.

Todos estos tumores, comparten además de su localización en el útero, un comportamiento clínico agresivo, con alta tendencia a la recurrencia y mal pronóstico.

Epidemiología

Esta clase de tumores son poco frecuentes, se estima que comprenden solo el 1% del cáncer ginecológico; y 4 a 9% de los tumores malignos del útero. Su incidencia tiene una tasa de 0.5 a 3.3 casos/100000 mujeres /año.

Etiología

Las mutaciones genéticas en las células de los tejidos mesenquimales del útero, son la causa del desarrollo de estas neoplasias, se tiene caracterizadas deleciones específicas en los brazos largos del cromosoma 10 y 13 (10q21.3 y 13q14.2 – 14.3), que se relacionan con el desarrollo de leiomiomas uterinos, donde se transcriben genes supresores de tumor como PTEN, p53, p16 y RB1.

Así también, la translocación entre los cromosomas 7 y 17 (t7; 17) (p15; q21), que condiciona la fusión de los genes que codifican proteínas para reparación del DNA, llamados “Dedos de Zinc” (JAZF1 y SUZ12), que a su vez están relacionados con el desarrollo de Sarcomas del estroma endometrial.

Sin embargo, muchas otras alteraciones genéticas y los mecanismos que las producen, son poco conocidos en el mecanismo de carcinogénesis de los sarcomas uterinos.

Como factores de riesgo identificados, el antecedente de tratamiento previo con Radioterapia a pelvis, es el factor de riesgo que con mayor frecuencia se documenta en los pacientes con esta clase de tumores, generalmente 10 años después del tratamiento mencionado. Otros factores aparentemente relacionados son la terapia hormonal, principalmente con tamoxifeno, la obesidad y la raza negra, sin embargo, su rol específico no es claro.

Histología

Histológicamente, los Sarcomas uterinos primero fueron clasificados en: Carcinosarcoma o Tumor Mülleriano Mixto Maligno, (40% casos de sarcomas uterinos), Leiomiomasarcoma (40%), Sarcoma del estroma endometrial (10-15%), y Sarcomas indiferenciados (5-10%).(Figura 7.1 , Figura 7.2).

A partir del año 2009, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Comité de la Unión Americana en Cáncer (AJCC), han reclasificado al carcinosarcoma como una variante poco diferenciada del Cáncer de Endometrio (Figura 7.3, Figura 7.4). Sin embargo, por lo reciente de esta nueva asignación, la información científica relacionada con los tumores mesenquimales malignos de útero, e incluso la Clasificación Histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2003, aún incluyen a esta neoplasia como parte del grupo de Sarcomas Uterinos.

Las características histológicas que definen a estas neoplasias, por morfología microscópica son: Pleomorfismo celular marcado, atipia nuclear severa, necrosis, y alto índice mitótico (generalmente mayor a 15 figuras de mitosis /10 campos de alto poder). (Figura 7.5 a Figura 7.7). Todos estos aspectos condicionan el desarrollo de tumores agresivos, generalmente con extensión macroscópica extrauterina y alto índice de metástasis hematógenas (Figura 7.8).

Es importante mencionar, que los diferentes tipos histológicos de sarcomas uterinos, expresan en superficie celular tumoral, marcadores específicos que se detectan mediante estudios de inmunohistoquímica.

Leiomiomas, generalmente expresan: Desmina, Actina de músculo liso, h – Caldesmina, HDCA8 (Expresados por células de músculo liso), otros son CD10, Ki-67 (Marcadores de proliferación celular), y Receptores de estrógenos y progesterona (estos últimos en 40% de los casos).

Sarcomas del estroma endometrial, expresan un perfil similar de marcadores a los previamente descritos, y adicionalmente β -Catenina.

Los Sarcomas indiferenciados, expresan generalmente receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y no expresan receptores hormonales en su superficie.

A pesar de la gran cantidad de pruebas histológicas mencionadas, en ocasiones es extremadamente difícil emitir un diagnóstico preciso, por lo cual en ciertos casos, es necesario realizar técnicas de biología molecular para identificar las mutaciones genéticas específicas, que caractericen a este grupo de neoplasias malignas.

Características clínicas

La presentación clínica de esta clase de tumores, se observa generalmente en mujeres mayores de 40 años, principalmente postmenopáusicas. Los signos clínicos más comúnmente registrados son: Sangrado transvaginal (56%), masa pélvica de crecimiento rápido (54%), y dolor pélvico (22%).

Adicionalmente, una tercera parte de las pacientes presentará signos clínicos sugerentes de extensión tumoral extrauterina, como son: tumoración ovárica, hemorragia de tubo digestivo, y metástasis pulmonares o hepáticas.

Es importante mencionar que hasta un 15% de las pacientes se encuentra asintomáticas, identificando la presencia de tumoración uterina como hallazgo incidental en estudios de imagen indicados por otra enfermedad. En forma menos común (5%), el cuadro clínico de presentación debuta como un hemoperitoneo por ruptura tumoral hacia la cavidad abdominal.

Diagnóstico

Los estudios de laboratorio para el diagnóstico de Sarcomas uterinos son de utilidad limitada, ya que no existen Marcadores tumorales específicos para esta clase de lesiones. La principal aplicación de estos estudios, se encuentra en el estudio de las condiciones generales de la pacientes, es decir alteraciones en Biometría hemática secundarias a anemia (Sangrado transvaginal), elevación de azoados en sangre de relación postrenal (Compresión de uréteres o vejiga urinaria por tumoración uterina), o presencia de alteración en pruebas de funcionamiento hepático (metástasis hepáticas).

Los estudios de gabinete que pueden indicarse a una paciente con sospecha diagnóstica de este grupo de tumores son:

- Ultrasonido pélvico, (Sensibilidad 96%, Especificidad 85%), estudio inicial en la mayoría de los casos, útil para la evaluación del tumor primario e hígado en busca de metástasis (Figura 7.9-7.12). De encontrar una tumoración uterina sospechosa de malignidad (Lesión de bordes irregulares, con extensión fuera del útero, de ecogenicidad heterogénea y reforzamiento vascular con aplicación de Doppler), se solicita en siguiente instancia:
- Tomografía Axial Computada Abdomen y Pelvis, (Sensibilidad 98%, Especificidad 90%), estudio útil para evaluar extensión local y regional de la lesión, que permite tomar decisiones de tratamiento en función de la relación de tumoración con órganos adyacentes, metástasis ganglionares y hepáticas.(Fig. 7.13, Figura 7.14).
- Resonancia Magnética Nuclear (Sensibilidad 99%, Especificidad 92%), indicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hipersensibilidad a medio de contraste yodado que se utiliza en la Tomografía. Es superior para evaluar los tejidos blandos / vasculares, y la relación de la tumoración con los órganos adyacentes (Criterios dudosos de resecabilidad), sobre todo en las secuencias T2 (Figura 7.15).
- Tomografía con emisión de positrones o PET-CT, (Sensibilidad 98%, especificidad 77%), estudio con beneficio en el estudio de pacientes con sospecha de recurrencia tumoral en pelvis o a distancia, en que los otros estudios de imagen o biopsias, no son concluyentes.

El medio de contraste utilizado es el 5-FDG, y los valores de SUV_{max} superiores a 2.5 se consideran secundarios a actividad tumoral (Figura 7.16).

- Debido a que un porcentaje significativo de pacientes se presenta con sangrado transvaginal (56%), siempre que sea posible, debe realizar un biopsia de endometrio por curetaje, procedimiento que su vez proporcionará un diagnóstico histopatológico específico.

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial a considerar es el de Leiomiomatosis uterina (Figura 7.17-Figura 7.18), estimando que aproximadamente 0.5% de las histerectomías indicadas por este último diagnóstico, darán un reporte histopatológico definitivo de Sarcoma uterino.

Asimismo, es relativamente común la invasión ovárica por esta clase de tumores malignos, principalmente en los sarcomas del estroma endometrial. Por ello, si se identifican elementos neoplásicos malignos del estroma endometrial en un tumor ovárico, es muy importante para el área de Patología, la revisión exhaustiva del útero para descartar que la lesión tenga su origen de un sarcoma uterino.

Las pacientes que debutan clínicamente con metástasis pulmonares o hepáticas, deben ser sometidas a estudios que consideren tumores malignos en otros órganos que se comportan de manera similar (Cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer ovárico y melanoma, entre otros).

Estadificación

En los Sarcomas uterinos, la Estadificación y por ende el establecimiento del pronóstico de la paciente, se establece al momento de realizar la Cirugía inicial, o bien, si el caso no es llevado a tratamiento quirúrgico, se basa en los estudios de imagen y se asigna antes de iniciar tratamiento con radioterapia o quimioterapia.

Se utiliza la Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) para asignar la etapa clínica, vigente a partir del año 2009 (Tabla 7.1).

Tabla 7.1.**Estadificación Leiomiomas y Sarcomas del estroma endometrial, FIGO 2009.**

ETAPA	DEFINICION
I	Tumor limitado al útero
IA	Tumor de 5cm o menor en su diámetro mayor
IB	Tumor de 5cm o más en su diámetro mayor
II	Tumor que se extiende más allá del útero, sin salir de la pelvis
IIA	Tumor que involucra anexos (Ovarios y/o tubas uterinas)
IIB	Tumor que involucra otros órganos pélvicos
III	Tumor que infiltra tejidos u órganos intra abdominales
IIIA	Un solo sitio / órgano afectado
IIIB	Más de 1 sitio / órgano afectado
IIIC	Metástasis a Ganglios linfáticos
IV	Enfermedad metastásica
IVA	Infiltración de recto o vejiga urinaria
IVB	Metástasis a distancia (pulmonar, óseo, etc.)

Observaciones:

No se ha desarrollado una clasificación para estadificar el Sarcoma poco diferenciado del útero. El Carcinosarcoma uterino, ya no forma parte del grupo de los Sarcomas uterinos, y se debe estadificar de acuerdo a la Clasificación de Cáncer de Endometrio.

Tratamiento

Siempre que las condiciones clínicas de la paciente (estado funcional ó comorbilidades asociadas), y la extensión local-regional de la tumoración lo permitan, (Ausencia de criterios de irreseabilidad: Invasión de raíz de mesenterio, columna vertebral o múltiples metástasis hepáticas), el tratamiento inicial debe ser quirúrgico. El procedimiento consiste en realizar una Laparotomía exploradora y seguido a esto realizar una Histerectomía Extrafascial, si la paciente es premenopáusica y no existe afectación macroscópica de los ovarios (EC I), se pueden conservar los mismos, ya que en series recientes, se ha establecido que conservar los ovarios, no afecta la sobrevida global de las pacientes, es importante recalcar que este subgrupo de pacientes representa la minoría de los casos. Respecto a la indicación de la Linfadenectomía regional de rutina (pélvica

o para aórtica), en general no se considera indicada, pues se considera que los sarcomas uterinos tienen bajo potencial metastásico ganglionar (6 al 10%), por lo cual, sólo se reserva en casos de afección ganglionar evidente durante la cirugía. Otros focos de enfermedad metastásica intra abdominal, deben ser resecados siempre que la relación riesgo –beneficio del caso lo permita.

Posterior a la Cirugía, las estrategias de tratamiento adyuvante son poco claras, debido a la rareza de esta clase de tumores, y su alta tendencia a la recurrencia. En general, es recomendable utilizar Hormonoterapia (Tamoxifeno, inhibidores de aromatasa o medroxiprogesterona), siempre que el tumor exprese receptores de estrógenos y progesterona. La Radioterapia se indica en Sarcomas del Estroma Endometrial a partir de la Etapa clínica II y en los Leiomiomas en cualquier etapa clínica. La Quimioterapia se considera como Adyuvancia únicamente en los leiomiomas de cualquier etapa clínica, y el esquema de tratamiento debe contener el fármaco Doxorubicina, que es el más activo en esta clase de tumores. La combinación de Gemcitabina y Docetaxel también ha mostrado efectividad. El tratamiento en la Etapa clínica IVB es en base a Quimioterapia + radioterapia paliativos. La terapia blanco en base a antiangiogénicos o inhibidores de m-TOR, aún se encuentran en fase de estudio, y no son tratamiento estándar en esta clase de neoplasias malignas.

Complicaciones

Las complicaciones descritas en Sarcomas uterinos, son por efectos del tumor (Insuficiencia renal o intestinal por compresión o infiltración, insuficiencia cardíaca por anemia severa, o bien, insuficiencia hepática o respiratoria por metástasis hematógenas), ante lo cual es necesaria recalcar la importancia del tratamiento quirúrgico, cuyo objetivo es la remoción de toda enfermedad visible, como pilar de tratamiento en los tumores malignos de ésta índole. Las complicaciones descritas por el tratamiento son las mismas que se describen en los rubros de toxicidad por Radioterapia o Quimioterapia.

Pronóstico

El pronóstico de las pacientes con Sarcomas uterinos es malo en general, con un alto índice de recurrencia (50 al 70%), generalmente a distancia

(pulmonar) o en cúpula vaginal. El leiomiomasarcoma y el sarcoma indiferenciado son las variantes más agresivas, con sobrevida a 5 años posterior al tratamiento de apenas 50% en EC I, 25% en EC II y 0% en EC III y IV. Los Sarcomas del Estroma endometrial muestran un curso clínico más indolente con sobrevida a 5 años de 95% en ECI, 50% en ECII y menor al 10% en ECIII y IV.

Escrutinio

La detección temprana no está descrita en esta clase de tumores, debido a su baja incidencia.

Lecturas recomendadas

1. D'Angelo EM, Prat JM. Uterine sarcomas: A review. *Gynecologic Oncology* 2010; 116: 131 – 139.
2. Nam JH, Park JY. Update on treatment of uterine sarcomas. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010; 22: 36-42.
3. Amant FR, Coosemans AN, Debiec-Richter MA, Timmerman RI, Vergote IG. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncology* 2009; 10: 1188-98
4. Tavassoli FA, Devilee P Eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of breast and female genital organs. IARC Press. Lyon 2003
5. Greer BE, et al. Uterine neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2011
6. Edge ST, et al. Corpus uteri Chapter 36. En: *AJCC Cancer Staging Manual* 7th Ed. Springer 2010 p. 403-18.
7. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO Staging of uterine sarcomas. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 104: 179.
8. Zagouri FL, et al. Treatment of early uterine sarcomas: Disentangling adjuvant modalities. *World Journal of Surgical Oncology* 2009; 7: 38-48
9. Inhem M, Mahner S, Jänicke F, Schwarz J. Current treatment options in uterine endometrial stromal sarcoma: Case report and review of literature. *International Journal in Gynecologic Cancer* 2007; 17: 957-63.

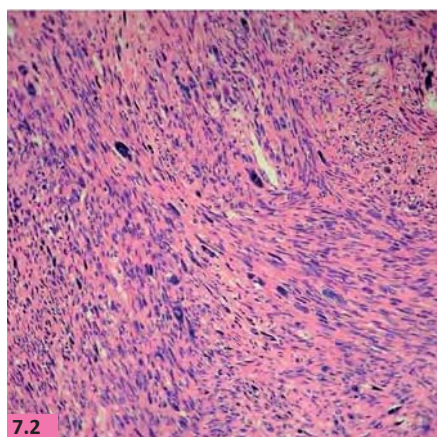


Figura 7.1. Leiomiomasarcoma. Tumor que afecta gran parte del cuerpo uterino, de contorno mal definido, con extensas zonas de necrosis y hemorragia.

Figura 7.2. Leiomiomasarcoma. Neoplasia muy celular, conserva el patrón fascicular y está constituida por células con gran pleomorfismo. (H-E).

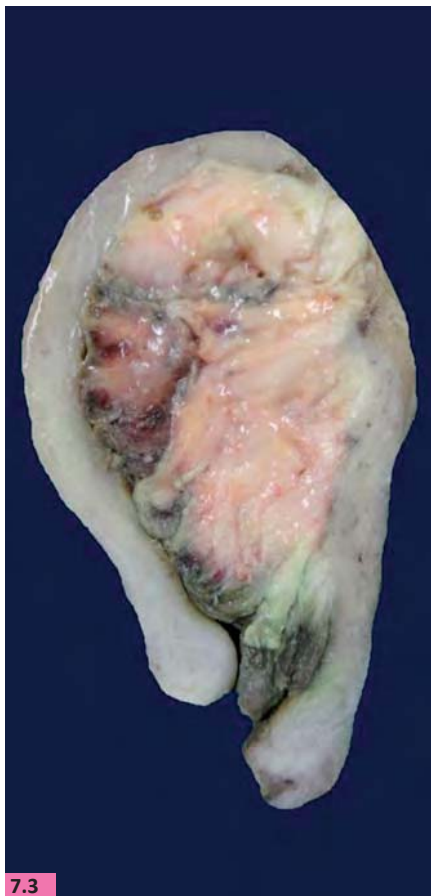
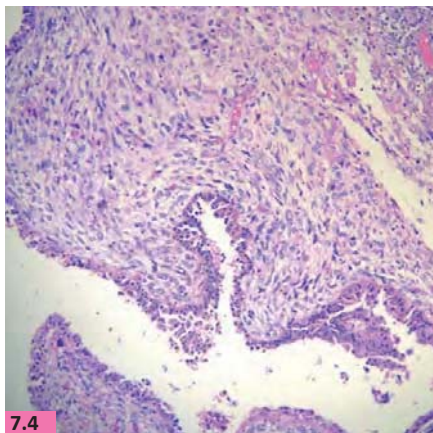
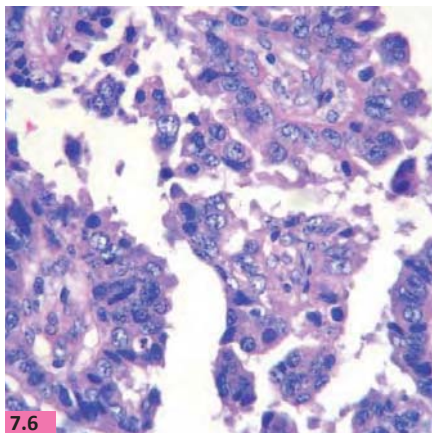


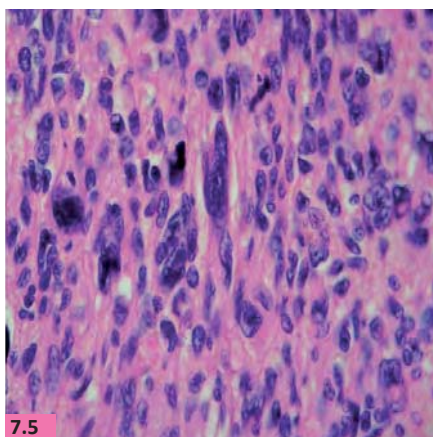
Figura 7.3. Carcinosarcoma (tumor mixto maligno). Masa polipoide que afecta hasta el canal endocervical, muestra aspecto cerebroide y áreas de necrosis. A nivel del fondo se observa infiltración total del miometrio.



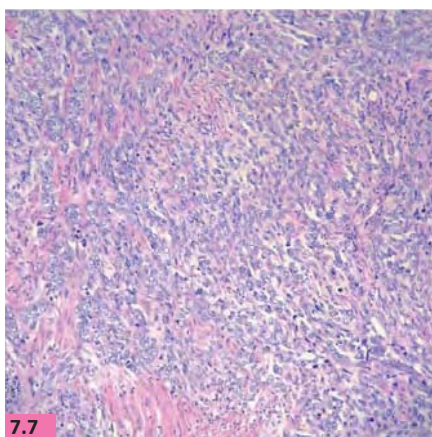
7.4



7.6



7.5



7.7

Figura 7.4. Carcinosarcoma.

La neoplasia está constituida por un componente epitelial maligno (adenocarcinoma) y un componente mesenquimatoso maligno (sarcoma). (H-E).

Figura 7.5. Leiomyosarcoma.

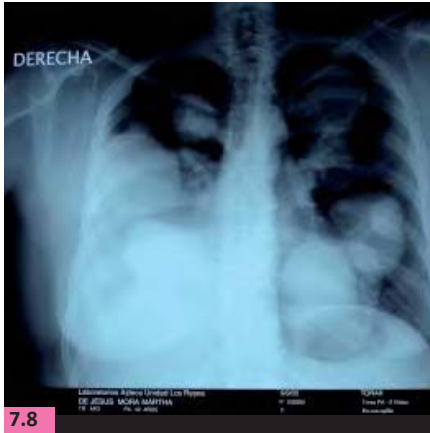
Las células muestran gran atipia, se observan núcleos pleomórficos, fusiformes y epitelioides. (H-E).

Figura 7.6. Carcinosarcoma.

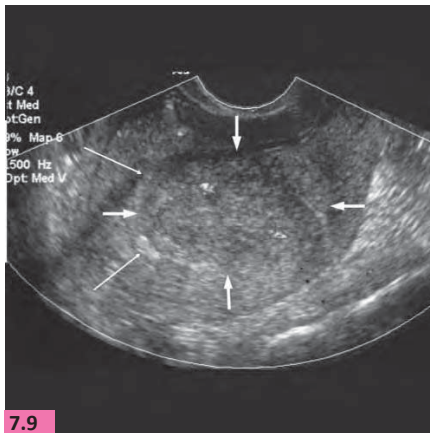
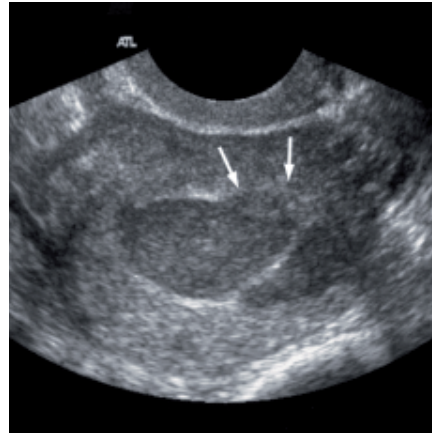
El componente epitelial lo constituyen papilas bordeadas por células columnares que muestran núcleos con atipia intensa. (H-E).

Figura 7.7. Carcinosarcoma.

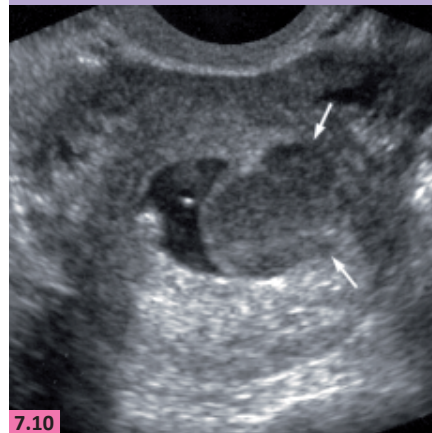
Células mesenquimatosas con atipia intensa y figuras de mitosis. (H-E).



7.8



7.9



7.10

Figura 7.8. Metástasis pulmonares, por Sarcoma del estroma endometrial, Tele de tórax.

Figura 7.9. Sarcoma del estroma endometrial. Ultrasonido pélvico que muestra una masa intramural.

Figura 7.10. Ultrasonido que muestra una masa polipoide que protruye del miometrio hacia la cavidad endometrial. Sarcoma del estroma endometrial.

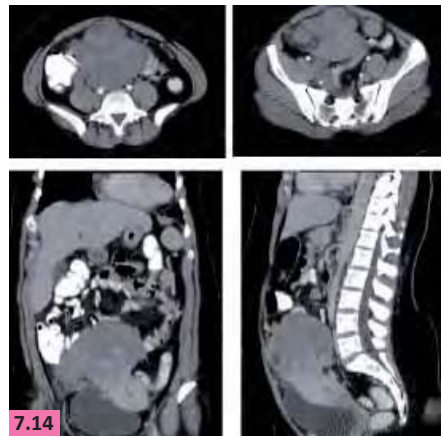
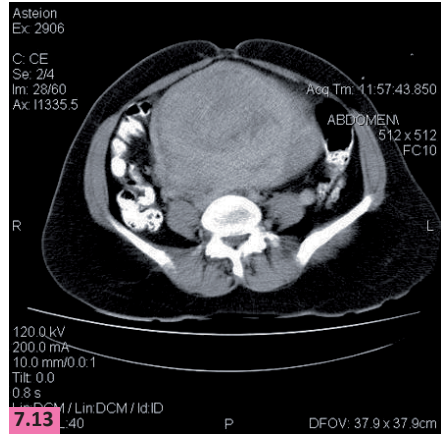
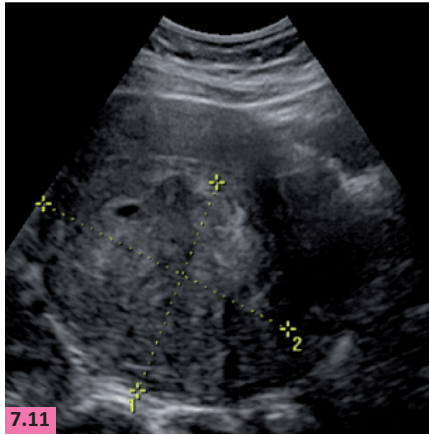
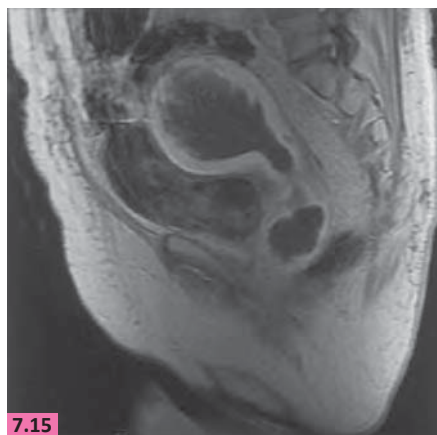


Figura 7.11. Ultrasonido Leiomiosarcoma uterino, asociado a múltiples miomas.

Figura 7.12. Ultrasonido leiomiosarcoma uterino.

Figura 7.13. Tomografía computada, masa predominantemente sólida, diámetro mayor 18cm, sin calcificaciones, homogénea, leiomiosarcoma uterino.

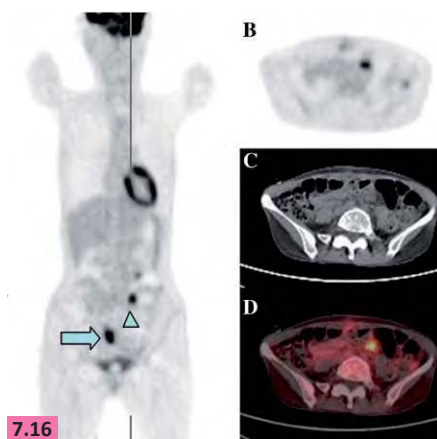
Figura 7.14. Tomografía computada abdomen pelvis, leiomiosarcoma uterino.



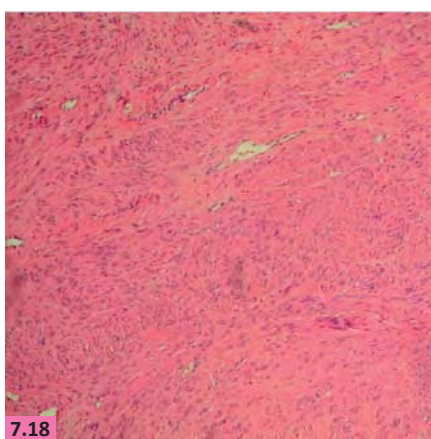
7.15



7.17



7.16



7.18

Figura 7. 15. Resonancia magnética, corte sagital. Sarcoma uterino de alto grado.

Figura 7.16. PET/CT Scan, muestra recurrencia de sarcoma uterino en pelvis y mesenterio.

Figura 7.17. Leiomiomas. Múltiples tumores en el espesor del miometrio y en la serosa del cuerpo uterino.

Figura 7.18. Leiomioma. Tumor constituido por células fusiformes dispuestas en un patrón fascicular. (H-E).

CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Epithelial Ovarian Cancer

Juan Carlos Oliva Posada, Carlos Alberto Lara Gutiérrez,
Edgar Román Bassaure, Dimas Hernández Aten, Efraín A. Medina Villaseñor,
María Irene Rivera Salgado, Rosa María Vicuña González.

Definición

Las neoplasias ováricas pueden derivarse de distintos sitios dentro del ovario. El sitio más frecuente es el epitelio celómico, a las neoplasias derivadas de este sitio se les conoce como neoplasias epiteliales, y constituyen el 90% de todos los tumores malignos del ovario. El 10% restante se deriva, en orden de frecuencia, de las células germinales, de estroma gonadal, del tejido mesenquimatoso inespecífico y neoplasias metastásicas al ovario. En este capítulo solo se abordarán los tumores epiteliales malignos del ovario.

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de ovario es una patología que aunque constituye solo el 5 % de las neoplasias femeninas, es de gran importancia ya que no presenta síntomas bien definidos, aproximadamente dos terceras partes de las pacientes se presentan con enfermedad avanzada, lo que produce una alta mortalidad a pesar de los tratamientos establecidos.

En Estados Unidos se diagnostican alrededor de 25,600 casos nuevos por año y se reportan 14,500 casos de muerte por esta neoplasia. Ocupa el 5to lugar en frecuencia de las neoplasias en la mujer, sin embargo constituye el 23% de todas las neoplasias ginecológicas. En México, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias del año 2000, el cán-

cer de ovario ocupó el segundo lugar entre las neoplasias malignas del tracto genital femenino.

Las neoplasias malignas del ovario se pueden presentar a cualquier edad, sin embargo existe una distribución por edades en cuanto al tipo histológico. En mujeres menores de 20 años, el 60% de las neoplasias son de origen germinal, mientras que en las mujeres postmenopáusicas predominan las neoplasias de origen epitelial, y su frecuencia aumenta conforme aumenta la edad.

Desde el punto de vista geográfico existen variaciones en cuanto a la frecuencia del cáncer de ovario. Se encuentra una mayor frecuencia en países industrializados y una menor frecuencia en países menos desarrollados, sin embargo Japón constituye una excepción, ya que en este país la incidencia es muy baja. Por tal motivo también se ha postulado que la incidencia del cáncer de ovario varía de acuerdo a la raza. Así se ha observado que las mujeres caucásicas tienen una mayor incidencia de esta neoplasia en comparación con las mujeres afroamericanas y asiáticas.

La causa del cáncer de ovario no se conoce, sin embargo existen diversos factores de riesgo que se comentarán a continuación.

- Factores genéticos

Solo del 5 al 10% de estas neoplasias se ha relacionado con algún defecto genético, es decir, la mayoría de estas neoplasias son de tipo esporádico. Se han descrito tres síndromes de predisposición genética:

1. Cáncer de ovario familiar, en el que dos o más familiares de primer o segundo grado presentaron cáncer de ovario.
2. Cáncer de mama-ovario, en el que existen varios casos de cáncer de mama u ovario en familiares cercanos de primer o segundo grado. Estos dos relacionados con mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2 que se localizan respectivamente en los cromosomas 17 y 13.
3. Síndrome de Lynch II que predispone al adenocarcinoma de varios sitios como colon, endometrio, tubo digestivo, mama y ovario.

- Factores dietéticos

Los países mayor consumo de grasa de origen animal tienen mayores índices de cáncer de ovario por lo que se cree que es un factor de riesgo

- Factores ambientales

Se ha reportado la asociación entre el uso de talco y el cáncer de ovario sin embargo no se ha demostrado una relación clara. De igual manera, no existe una asociación clara entre la exposición a radiación ionizante o exposición a virus con el cáncer de ovario.

- Factores ginecológicos

Todos estos factores están relacionados con la teoría de que el epitelio ovárico es sometido a un proceso de trauma y reparación continua con cada ovulación, y que este proceso puede condicionar una mayor probabilidad de mutación espontánea. Por lo que una supresión de la ovulación puede condicionar un factor de protección importante. De tal manera que la nuliparidad, la baja paridad (menos de 2 hijos), la edad avanzada al momento del nacimiento del primer hijo o el uso de inductores de la ovulación constituyen un factor de riesgo, pero el uso de anticonceptivos orales (relacionado al tiempo de uso) constituye un factor protector.

Patología

Entre el 85 y el 90% de los tumores malignos del ovario corresponden a neoplasias derivadas del epitelio que recubre al ovario (Fig. 57-1). Todas estas neoplasias están compuestas por alguna variedad de adenocarcinoma, dentro de las que se encuentran el carcinoma seroso, que es el más frecuente de todos con un 42% (Figura 8.1 a Figura 8.3), el carcinoma mucinoso (12%) (Figura 8.4 a Figura 8.7), el carcinoma endometroide (15%) (Figura 8.8 y Figura 8.9), el carcinoma indiferenciado (17%) y el carcinoma de células claras (6%) (Figura 8.10 a Figura 8.11). El tipo histológico también contribuye al pronóstico, así por ejemplo, la variedad mucinosa y de células claras tienen mal pronóstico. También dentro del pronóstico interviene el grado histológico, que es descrito como bien diferenciado o grado 1, moderadamente diferenciado o grado 2 y mal diferenciado o grado 3. Existen además variedades de las neoplasias antes mencionadas que son clasificadas como tumores de bajo potencial maligno o “borderline”, que como su nombre lo dice tienen un comportamiento menos agresivo (Figura 8.12 a 8.15).

Cuadro clínico

Los síntomas por lo general son muy poco específicos o inexistentes principalmente en etapas iniciales, sin embargo a medida que la neoplasia aumenta de tamaño produce compresión progresiva de las estructuras pélvicas, dando lugar a síntomas como dispepsia, aumento de la frecuencia urinaria y presión pélvica. Cuando el tumor ovárico alcanza un diámetro entre 12 y 15 cm comienza a salir de la pelvis y puede ocasionar aumento del tamaño del abdomen. Durante la exploración ginecológica se pueden identificar masas pélvicas de menor tamaño que si son sólidas, irregulares y se encuentran fijas a la pelvis, deben ser consideradas altamente sospechosas (Figura 8.16) (Tabla 8.1).

Esta neoplasia se disemina principalmente por vía transcelómica y ganglionar por lo que en neoplasias avanzadas podremos encontrar, ascitis (Figura 8.17), infiltración a los tabiques vaginales, derrame pleural principalmente del lado derecho (Figura 8.18), ganglios inguinales metastásicos o implantes en la cicatriz umbilical. Algunas estirpes epiteliales en especial el adenocarcinoma endometroide, pueden manifestarse como hemorragia transvaginal ya que del 12 al 30% de estas neoplasias se relacionan con alteraciones endometriales.

Tabla 8.1.

Características clínicas en tumores pélvicos

Datos clínicos	Benignos	Malignos
Unilateral	***	*
Bilateral	*	***
Sólido	*	***
Móvil	***	*
Fijo	*	***
Ascitis	*	*
Crecimiento	*	***

Diagnóstico

Debido a que los síntomas iniciales son poco específicos la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario (70%) son diagnosticadas en etapas avanzadas (Figura 8.19), por lo que el clínico debe tener un alto índice de sospecha para poder realizar un diagnóstico oportuno, principalmente

en pacientes entre 40 y 70 años de edad con síntomas gastrointestinales vagos y persistentes, que deberá ser complementado con una adecuada historia clínica y examen físico, en búsqueda de masas abdominales o pélvicas, ascitis o crecimientos ganglionares.

La realización de un ultrasonido pélvico confirmará la presencia de un tumor pélvico. Las características ultrasonográficas de malignidad en un tumor anexial son bordes irregulares, la presencia de múltiples patrones ecogénicos (Figura 8.20) y de septos densos múltiples e irregulares. (Figura 8.21).

La Tomografía axial computarizada en pacientes con tumores grandes o en etapas avanzadas es de gran ayuda para determinar la extensión de la neoplasia y la planeación del tratamiento quirúrgico (Figura 8.22 y Figura 8.23).

El diagnóstico definitivo de cáncer de ovario requiere la realización de una laparotomía exploradora que además servirá para realizar la estadificación del paciente (Figura 8.24, Tabla 8.2). Los estudios preoperatorios que deberán solicitarse son: biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, una teleradiografía de tórax, y marcadores tumorales. El más útil de todos, es el marcador tumoral CA 125 que se eleva hasta en un 80% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, excepto en los tumores de tipo mucinoso. Su medición es de ayuda al diagnóstico y al seguimiento de la enfermedad ya que puede evaluar la respuesta al tratamiento y la persistencia o recurrencia de la misma. Una elevación por arriba de 65 U/ml en mujeres postmenopáusicas es predictiva de malignidad hasta en un 75% de los casos, sin embargo este marcador también puede encontrarse elevado en trastornos de naturaleza benigna, principalmente en aquellos casos en donde se encuentre afectado el peritoneo como la enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, peritonitis, apendicitis, pancreatitis, diverticulitis, cirrosis, períodos postquirúrgicos abdominales, Lupus eritematoso sistémico, etc. Otros marcadores que deben solicitarse son CA 19-9 y antígeno carcinoembrionario (ACE), que se elevan en tumores mucinosos, y alfafetoproteína (AFP), deshidrogenasa láctica (DHL) y gonadotropina coriónica humana (hGC) que se elevan en tumor germinales.

Otros procedimientos de utilidad diagnóstica son la citología de líquido de ascitis, de líquido de derrame pleural y de adenopatías sospecho-

sas, que se emplean para establecer la presencia de células malignas y hacer diagnóstico diferencial.

La estadificación de esta patología es quirúrgica y la clasificación que se utiliza normalmente es la de la FIGO 2009 (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (Tabla 8.2).

Tabla 8.2.

Estadificación del Cáncer de Ovario FIGO 2009.

Etapa	Descripción
I	Crecimiento limitado a los ovarios
IA	Un ovario, sin ascitis, cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa
IB	Afectación de ambos ovarios, sin ascitis, cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa.
IC	Uno o ambos ovarios, con tumor en la superficie del ovario o ruptura de la cápsula o ascitis o lavado peritoneal con presencia de células malignas.
II	Extensión pélvica.
IIA	Afectación del útero y/o trompas de falopio
IIB	Afectación de otros tejidos pélvicos
IIC	IIA o IIB con tumor en la superficie del ovario o ruptura de la cápsula o ascitis o lavado peritoneal con presencia de células malignas
III	Implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios inguinales o ganglios retroperitoneales.
IIIA	Limitado predominante a la pelvis verdadera, ganglios negativos, siempre microscópica del peritoneo abdominal.
IIIB	Implantes de peritoneo abdominal menores de 2cm, ganglios negativos.
IIIC	Implantes abdominales mayores de 2cm y/o ganglios retroperitoneales positivos o inguinales
IV	Metástasis a distancia
	Incluyendo metástasis hepáticas parenquimatosas, el derrame pleural debe ser positivo para considerarlo etapa IV.

Tratamiento

La laparotomía exploradora es indispensable para establecer el diagnóstico y la etapa clínica, pero también es considerada como el pilar del tratamiento. El procedimiento de estadificación requiere un cuidadoso procedimiento quirúrgico que es a la vez terapéutico. Este procedimiento es conocido como rutina de ovario e implica:

- Incisión en línea media
- Lavado peritoneal o muestreo de líquido de ascitis
- Exploración sistemática de toda la cavidad abdominal y pélvica, incluyendo la cadena ganglionar retroperitoneal
- Histerectomía con salpingooforectomía bilateral
- Biopsia de toda lesión sospechosa
- Omentectomía infracólica
- Biopsia de ganglios retroperitoneales paraaórticos u pélvicos
- Biopsia de peritoneo parietal en correderas paritocólicas y cúpulas diafragmáticas

Esta rutina es además complementada con los procedimientos quirúrgicos que sean necesarios para lograr la resección completa del tumor, ya que la cantidad de tumor residual tiene valor pronóstico. Se considera una cirugía de citorreducción óptima cuando el tumor residual es menor de 1 cm y una cirugía de citorreducción subóptima cuando el volumen residual es mayor a 1 cm. La sobrevida de las pacientes es mayor mientras menor sea la cantidad de tumor residual, por este motivo la primera cirugía en estas pacientes es de vital importancia y debe ser realizada por un experto en esta área (Cirujano Oncólogo, Ginecólogo oncólogo) (Figura 8.25).

En ocasiones, las pacientes con etapas clínicas avanzadas no pueden ser sometidas de primera instancia a un procedimiento quirúrgico, ya sea por su mal estado general o por una cantidad importante de actividad tumoral que de antemano pronostica que la cirugía de detumorización va a ser subóptima. Estas pacientes son tratadas inicialmente con 3 ciclos de quimioterapia y posteriormente una cirugía de detumorización que es llamada cirugía de intervalo para posteriormente completar el tratamiento con 3 ciclos más de quimioterapia.

La mayoría de las pacientes con cáncer epitelial de ovario requerirán de quimioterapia postoperatoria o adyuvante. La excepción la constitu-

yen aquellas pacientes con una etapa clínica IA o IB con tumores de bajo grado. El tratamiento con quimioterapia consiste en la utilización de 4 a 6 ciclos de paclitaxel en combinación con platino o carboplatino, posterior a lo cual deberán mantenerse en vigilancia con revisiones periódicas que incluirán la exploración física y el marcador tumoral CA 125.

La radioterapia no es una modalidad de tratamiento que se utilice de manera rutinaria en el cáncer de ovario y se encuentra restringida solo a aquellas pacientes que presentan un residuo tumoral menor de 2 cm y que por algún motivo no pueden recibir quimioterapia.

La enfermedad recurrente es aquella que se presenta después de 6 meses haber finalizado el tratamiento con remisión completa de la enfermedad. En estos casos debe de valorarse inicialmente la posibilidad de una cirugía de detumorización que es llamada cirugía de citorreducción secundaria posterior a lo cual deberá ser complementada con una segunda línea de quimioterapia.

Lecturas recomendadas

1. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2010; p. 207-236.
2. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.443-508
3. Escudero de los Ríos P.Neoplasias epiteliales malignas del ovario. En: Torres-Lobatón A, editor.Cáncer Ginecológico, México:McGraw Hill; 2004, p 204-220.
4. Lara Gutierrez CA, et al. En: Medina-Villaseñor EA, Martínez-Macías R, editores. Fundamentos de Oncología, 1ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM; 2009, p. 367-372.
5. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(1):3-4
6. At-A Glance. Ovary and Primary Peritoneal Carcinoma. En: Edge SB, et al, editores. American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010, p. 419-423.
7. Chobanian N, et al. Ovarian Cancer, Surg Clin North Am 2008; 88:285-99.
8. Bhoola S, Hoskins WJ, et al. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006;107:1399-1410.
9. Heisenhauer EL, Salani R, Copeland LJ. Epithelial Ovarian Cancer. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p.283-328.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology, Ovarian Cancer V2. 2013. Disponible en: <http://www.nccn.org>.

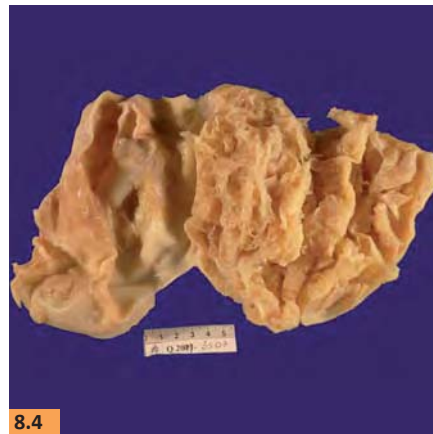
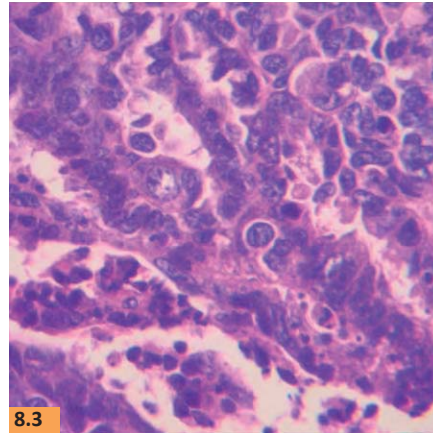
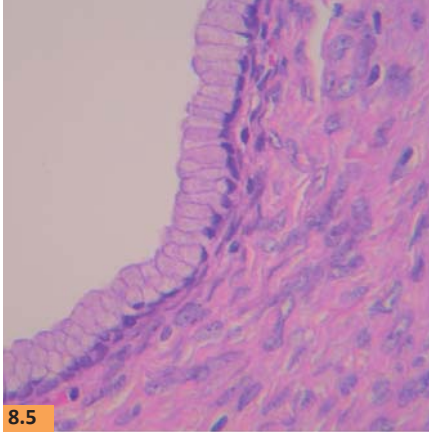


Figura 8.1. Cistadenocarcinoma seroso. Tumor de predominio sólido con superficie externa multipapilar. Se observa la superficie de corte de éste tumor con múltiples estructuras papilares y en el borde inferior se observa un fragmento de epiplón al que estaba adherida la neoplasia.

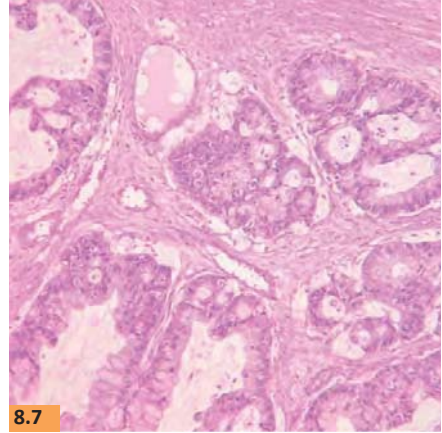
Figura 8.2. Cistadenocarcinoma seroso. Acercamiento de la zona sólida en un tumor quístico multiloculado.

Figura 8.3 Acercamiento de una papila con gran atipia, pleomorfismo y mitosis en las células epiteliales. (H-E).

Figura 8.4. Cistadenoma mucinoso. Superficie de corte de corte de neoplasia de gran tamaño.



8.5



8.7



8.6



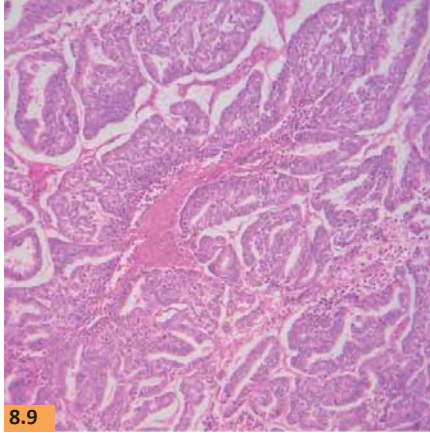
8.8

Figura 8.5. Quística, multiloculada, que contenía material de aspecto mucinoso. Tumor revestido por un epitelio cilíndrico simple de tipo endocervical y estroma fibroso. (H-E).

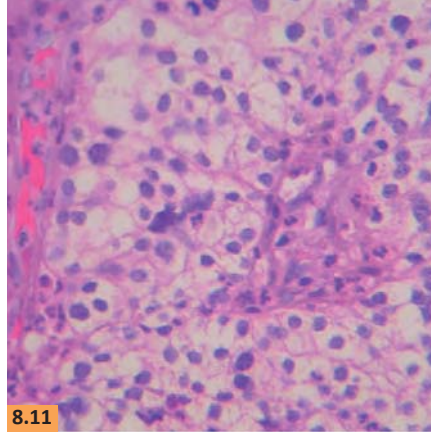
Figura 8.6. Cistadenocarcinoma mucinoso. Neoplasia de gran tamaño comparada con el útero, es quística con papilas en su superficie interna, con áreas sólidas prominentes.

Figura 8.7. Área con papilas complejas, epitelio estratificado e invasión del estroma con un patrón cribiforme. (H-E).

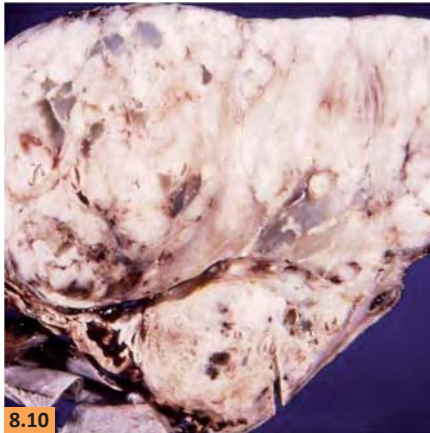
Figura 8.8. Carcinoma endometriode del ovario. Una zona sólida emerge en una cavidad quística.



8.9



8.11



8.10



8.12

Figura 8.9. Adenocarcinoma endometrioide del ovario. Papilas y estructuras glandulares con escaso estroma entre las mismas, revestidas por células cilíndricas estratificadas, con aspecto similar al del carcinoma de endometrio. (H-E).

Figura 8.10. Carcinoma de células claras del ovario. Tumor de aspecto sólido, blanco con áreas mixoides.

Figura 8.11. Carcinoma de células claras del ovario. Áreas sólidas con células de citoplasma claro abundante. (H-E).

Figura 8.12. Tumor seroso límite. Superficie interna que tiene múltiples proyecciones papilares de diferentes tamaños.

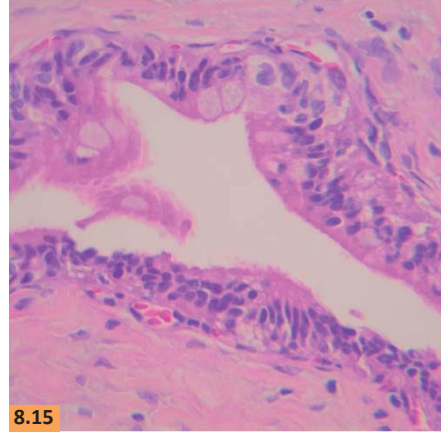
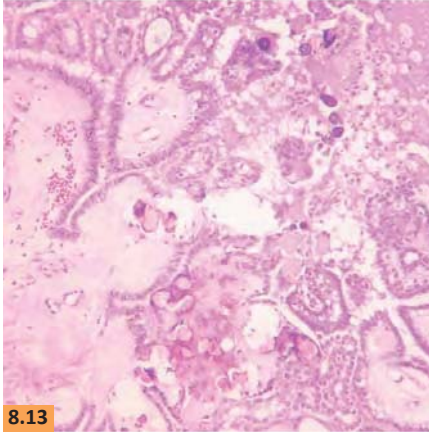
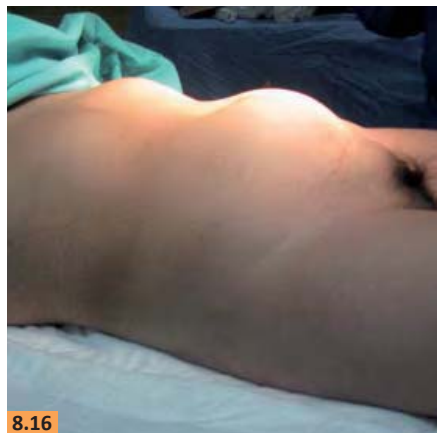


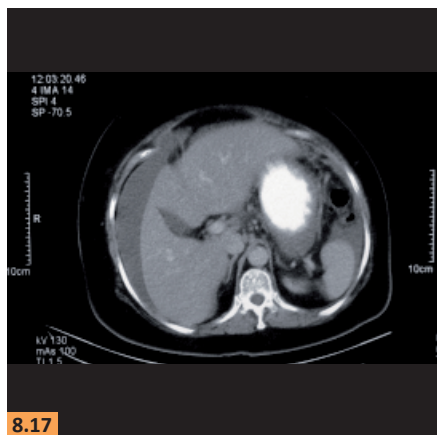
Figura 8.13. Múltiples proyecciones papilares con estroma hialinizado revestidas por células cilíndricas pseudoestratificadas, cuerpos de psamoma y contenido de aspecto proteináceo en las cavidades quísticas. (H-E).

Figura 8.15. Tumor revestido por epitelio cilíndrico estratificado con más de cuatro capas, que alterna células de citoplasma eosinófilo y células caliciformes. (H-E).

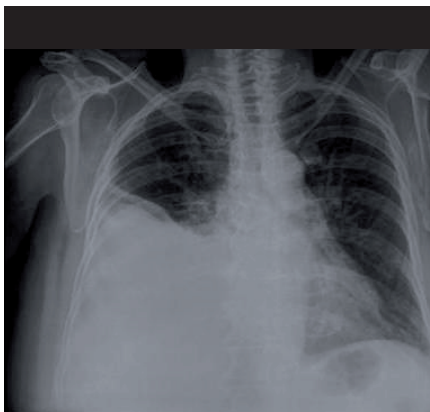
Figura 8.14. Tumor mucinoso limítrofe. Superficie externa lisa, al corte la lesión es multiquística de paredes delgadas que contenía material mucinoso.



8.16



8.17



8.18

Figura 8.16. Tumor pélvico dependiente de ovario, que se palpa a nivel de la cicatriz umbilical, a la palpación indurado, bordes mal definidos, no es posible la movilización, secundario a neoplasia epitelial maligna de ovario.

Figura 8.17. TAC abdomen superior, ascitis por neoplasia maligna de ovario.

Figura 8.18. Derrame pleural derecho por Cáncer de ovario (Síndrome de Meigs).

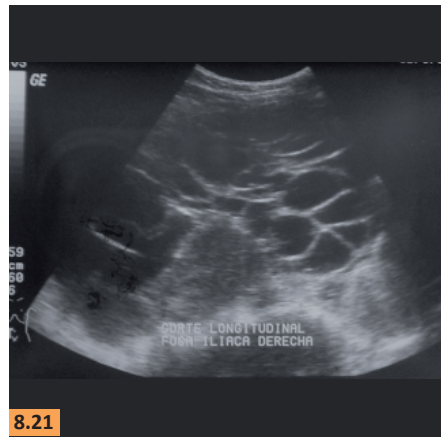
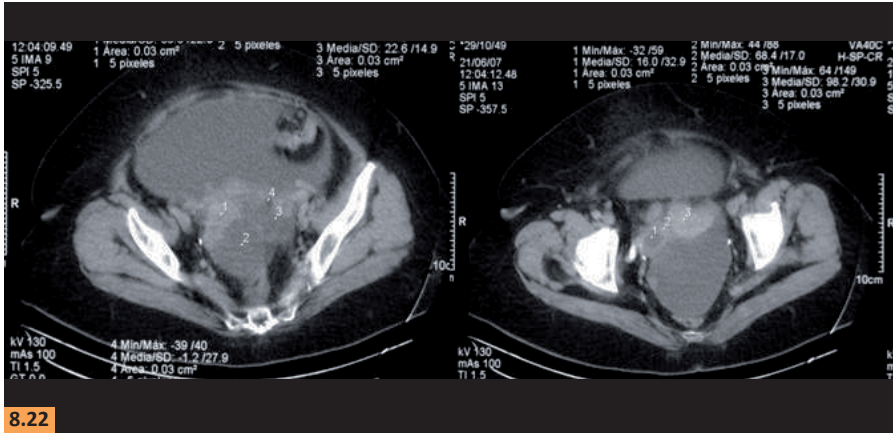


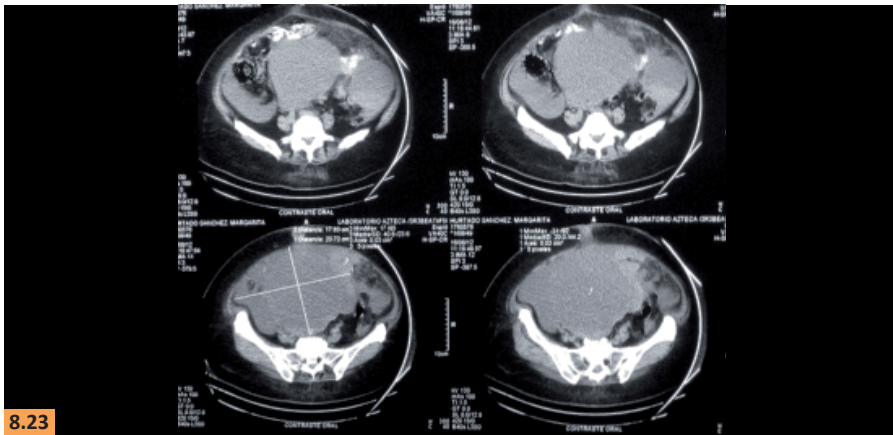
Figura 8.19. Cáncer de ovario avanzado. Neoplasia maligna de ovario, ascitis, implantes peritoneales fuera de la pelvis, ganglios retroperitoneales y derrame pleural positivo para células malignas.

Figura 8.20. Ultrasonido pélvico: lesión quística en pelvis en cuyo interior se observa septos con desplazamiento del útero.

Figura 8.21. Ultrasonido pélvico: tumor anexial con múltiples septos.



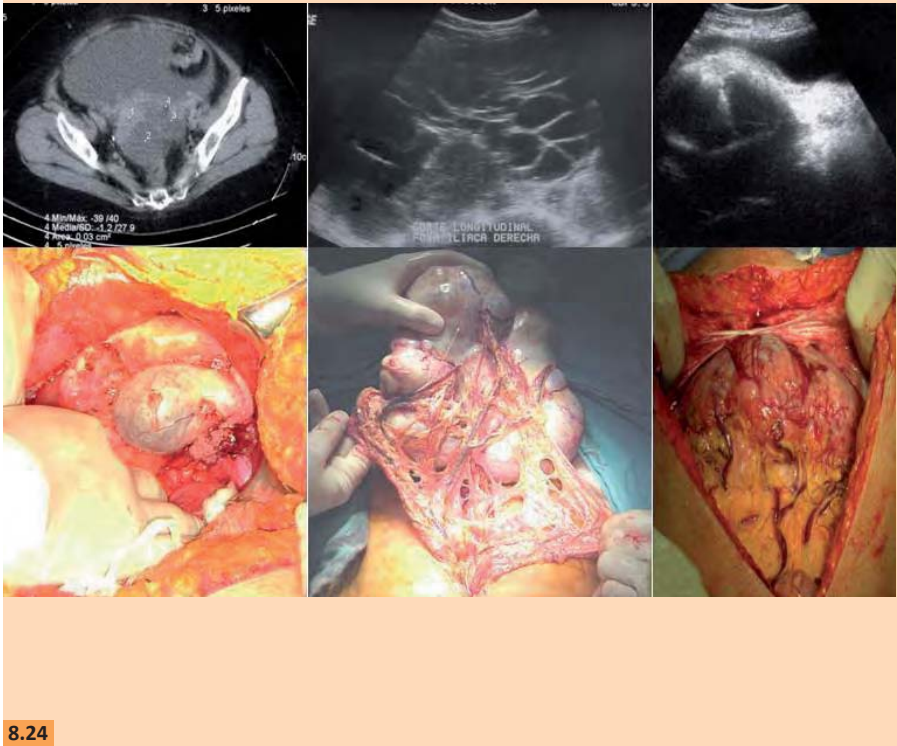
8.22



8.23

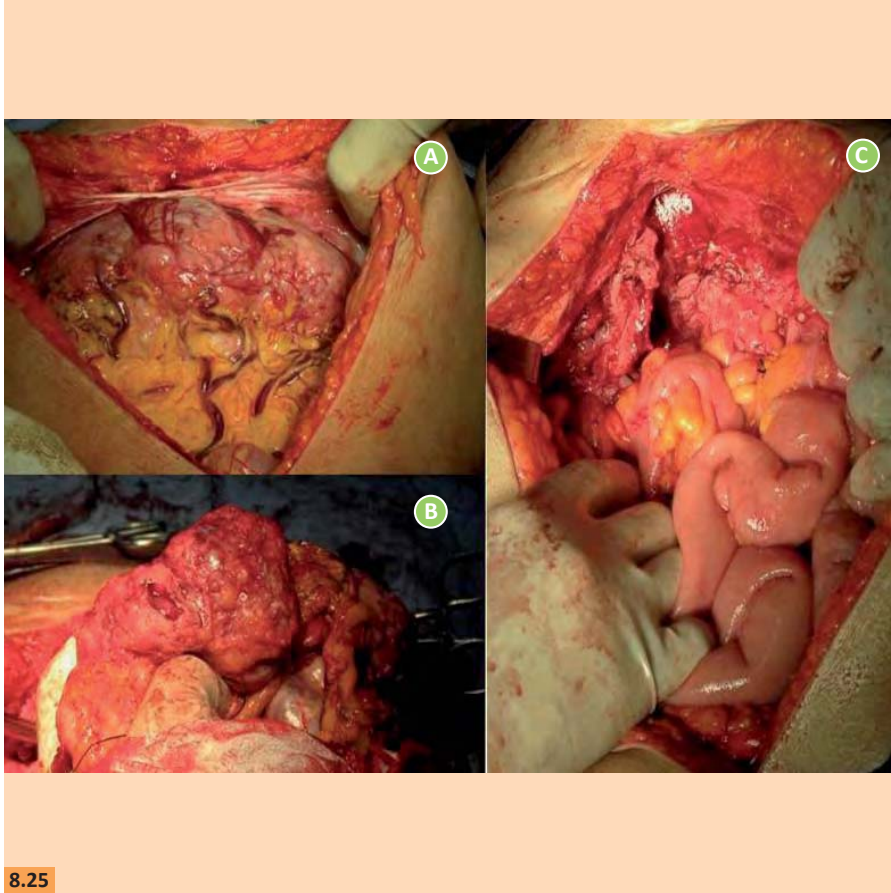
Figura 8.22. Tomografía computada, neoplasia maligna del ovario EC III.

Figure 8.23. Tomografía computada, neoplasia maligna de ovario, se observan implantes peritoneales e incluso infiltra la cicatriz umbilical (Nódulo de la Hermana María José).



8.24

Figura 8.24. Hallazgos quirúrgicos en Cáncer epitelial del ovario. En la parte superior se presenta el estudio de imagen, en la parte inferior los hallazgos quirúrgicos que corresponden al caso.



8.25

Figura 8.25. Cirugía de citorreducción óptima.

A. Tumor de ovario con crecimiento fuera de la pelvis, con implantes en la capsula, ascitis, implantes peritoneales fuera de la pelvis mayores de 2cm, EC IIIC de la FIGO.

B. Cirugía de máximo esfuerzo quirúrgico.

C. En la misma paciente, resultado quirúrgico después de una cirugía de citorreducción óptima.

TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINALES DEL OVARIO

Malignant Germ Cell Ovarian Tumors

Efraín A. Medina Villaseñor, Juan Carlos Oliva Posada,
Edgar Roman Bassaure, Alfonso Torres Lobatón,
María Irene Rivera Salgado, Rosa María Vicuña González.

Definición

Los tumores de ovario de células germinales, incluye diversas neoplasias de distintos tipos histológicos, que derivan de las células germinales primitivas.

Epidemiología y factores de riesgo

Representan del 10-20% de todos los cánceres de ovario, siendo el segundo tipo de tumor ovárico maligno más frecuente. Aunque los tumores de células germinales se producen en todos los grupos de edad (desde la infancia hasta edades avanzadas), el pico de incidencia se ha encontrado en menores de 20 años. El 70% de los tumores de ovario en pacientes menores de veinte años tienen su origen en las células germinales y de ellos el 33% son malignos. Cuanto más joven es la paciente, más probable es que el tumor de células germinales sea maligno.

Se ha reportado que más del 90% de los casos son diagnosticados en menores de 30% (media 19 años). En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias, corresponde al 13.5% de todas las neoplasias malignas de ovario.

No se han definido factores de riesgo para el desarrollo de los tumores germinales, sin embargo se han encontrado alteraciones cromosómicas

de diferente localización así como disgenesia gonadal y sobreexpresión del gen P53.

Del 60 al 75% de los casos están en etapa clínica I al momento del diagnóstico, mientras que aproximadamente el 25% de las pacientes se presentan con un estadio III de la enfermedad.

Anatomía patológica

Desde el punto de vista histológico se distinguen diferentes tipos que constituyen un grupo complejo y heterogéneo de neoplasias, (pueden dividirse en tipo disgerminoma y no disgerminoma). Los tumores de células germinales de ovario, se clasifican de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud en 7 tipos diferentes (entre paréntesis la frecuencia):

Disgerminoma (40%), Tumor de senos endodérmicos (tumor del saco vitelino 22%), Teratoma inmaduro (20%), Carcinoma embrionario (1-3%), Coriocarcinoma (1-3%), Poliembrioma (1-3%), formas mixtas (10-15%), (Tabla 9.1).

Los tumores malignos de células germinales son típicamente unilaterales excepto el disgerminoma que es bilateral en el 10 a 15% de los casos. Estos tumores son de crecimiento rápido y pueden producir marcadores tumorales séricos.

La diseminación del tumor se produce por vía linfática, así como por extensión por la superficie peritoneal. Puede producirse la diseminación hematogena al hígado y a los pulmones, pero habitualmente es muy tardía en el proceso de la enfermedad

Características clínicas

Las pacientes se presentan con dolor abdominal, asociado con una masa pélvica o abdominal de crecimiento rápido. En caso de dolor agudo (10% de los casos) se deben a ruptura, hemorragia, torsión o necrosis del tumor. Los tumores por lo regular son unilaterales, (aunque pueden ser bilaterales del 10-15% en disgerminomas). Los tumores dermoides son frecuentes en el ovario contralateral en tumores del seno endodérmico y teratoma inmaduro. Otros síntomas menos frecuentes son la distensión abdominal, sangrado vaginal y fiebre. Menos frecuentemente se observan alteraciones vesicales, rectales o menstruales. Los disgerminomas representan del 20 al 30% de todos los tumores malignos del ovario que

se diagnostican durante el embarazo. Los carcinomas embrionarios pueden producir estrógenos, dando lugar a pubertad precoz.

Diagnóstico

La evaluación diagnóstica incluye una exploración física detallada, incluyendo exploración ginecológica, para evaluar los anexos (exploración ginecológica y/o rectal según el caso).

Se solicitan marcadores séricos tumorales, (alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana, deshidrogenasa láctica, CA 125, enolasa específica) (Tabla 9.2).

Se solicita ultrasonido pélvico para conocer las características del tumor (Tabla 8.1), es de utilidad la tomografía computada para valorar las zonas ganglionares retroperitoneales y descartar la presencia de metástasis. La tele de tórax se solicita para descartar la presencia de metástasis.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe hacer de cualquier otra patología en los anexos como: quiste simple de ovario, embarazo ectópico, absceso tubo-ovárico, salpingitis.

Estadificación

Estos tumores requieren una estadificación quirúrgica mediante laparotomía exploradora. La estadificación quirúrgica sigue el mismo sistema del cáncer de ovario epitelial (Tabla 8.2). Cuando la paciente ha sido estadificada inadecuadamente, hay dos opciones: a) proceder a una nueva exploración quirúrgica y realizar reestadificación correcta o b) iniciar tratamiento con quimioterapia sin reexploración preoperatoria, para no retrasar el tratamiento con quimioterapia.

Tratamiento

Los tumores germinales de ovario requieren una evaluación quirúrgica, se les debe realizar una laparotomía completa de estadificación similar a la que se realiza en el cáncer epitelial de ovario. La valoración de la pelvis comienza por el ovario afectado. El tratamiento quirúrgico o de estadificación incluye salpingooforectomía unilateral (cuando se desea preservar la fertilidad), citología peritoneal, omentectomía infracólica y

biopsias selectivas de ganglios linfáticos y estructuras abdominales.

La afectación ovárica bilateral es rara (excepto etapas avanzadas y disgerminoma puro), por lo que una salpingo-oforectomía unilateral es todo lo que se debe realizar. Si el ovario contralateral tiene un aspecto anormal, se debe realizar una biopsia intraoperatoria; si es positiva a enfermedad maligna o disgenesia gonadal: se realiza salpingo-oforectomía bilateral.

Los tumores germinales del ovario, se presentan generalmente en pacientes jóvenes, por lo que se debe considerar la fertilidad. En estas pacientes es posible conservar un útero normal y el ovario contralateral incluso en presencia de enfermedad fuera del ovario, dada la quimiosensibilidad de este grupo de tumores.

En mujeres mayores, en las que la fertilidad no se tiene en consideración, debe realizarse una histerectomía total abdominal y salpingo-oforectomía bilateral (HTA-SOB) junto con la resección tumoral.

En pacientes que no fueron operadas con criterio oncológico, se procede a reintervención para una correcta estadificación. Debido a que estos tumores tienen un crecimiento rápido, en ocasiones no requieren reintervención (en cirugías sin criterio oncológico), para no retrasar el tratamiento con quimioterapia.

En lo posible se debe procurar realizar una cirugía citorreductora, debido a que mejora las posibilidades de supervivencia libre de enfermedad.

En general los tumores germinales del ovario son quimiosensibles y se recomienda quimioterapia como tratamiento adyuvante en todos los casos, excepto en tumores etapa clínica I. El esquema de quimioterapia de primera línea es con bleomicina, etopósido y cisplatino, administrando 3 o 4 ciclos en intervalos de 21 días. Se puede utilizar tratamiento de rescate en pacientes que tienen resistencia y/o que tienen recurrencia. La radioterapia puede ser de utilidad en el tratamiento de disgerminomas.

Las pacientes deben tener seguimiento en un centro oncológico, donde tendrán vigilancia periódica. En cada visita se hará examen físico, evaluación con marcadores tumorales, TAC de Tórax, Abdomen-Pelvis y PET (tomografía con emisión de positrones), según el caso.

Pronóstico

Existe recurrencia de disgerminoma cuando el diámetro es mayor de 10 cm o con un índice mitótico elevado.

Los principales factores pronóstico en teratoma inmaduro son el grado tumoral (presencia de elementos neurales inmaduros), extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y volumen de tumor residual.

De forma global, la sobrevivida a 5 años, por etapa del tumor es de 72% para etapa I; 38% para etapa II; 18% etapa III y 0% etapa IV.

Lecturas recomendadas

1. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2010; p. 237-257.
2. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.509-535.
3. Escudero de los Ríos P, Torres Lobatón A. Neoplasias malignas de células germinales del ovario. En: Torres-Lobatón A, editor. Cáncer Ginecológico, México: McGraw Hill; 2004. p.221-232.
4. Lara Gutierrez CA, et al. En: Medina-Villaseñor EA, Martínez-Macías R, editores. Fundamentos de Oncología, 1ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM; 2009, p. 367-372.
5. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(1):3-4
6. At-A Glance. Ovary and Primary Peritoneal Carcinoma. En: Edge SB, et al, editores. American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010. p. 419-423.
7. Baker TR. Tumores de ovario de células germinales. En: Piver MS, editor. Oncología Ginecológica. 2ª ed. Madrid: Marban; 2000. p.35-50.
9. Budus MA, Elkas JC, Rose GS. Germ Cell, Stromal and Other Ovarian Yumors. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012. p.329-356.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology, Ovarian Cancer V2. 2013. Disponible en: <http://www.nccn.org>.

Tabla 9.1.**Tipo histológico de los tumores ováricos de células germinales****I. Tumores de células germinales primigestas**

- Disgerminoma
- Tumor de senos endodérmicos
- Carcinoma embrionario
- Poliembrioma
- Coriocarcinoma no gestacional
- Tumor de células germinales mixto

II. Teratoma básico o trifásico

- Teratoma inmaduro
- Teratoma maduro
 - Sólido
 - Quístico
 - a) Quiste dermoide
 - b) Teratoma fetiforme (homúnculo)

Tabla 9.2.**Características clínicas de los tumores de células germinales del ovario**

Subtipo Histológico	Incidencia (%)	Bilateralidad	Marcador Tumoral				
			AFP	β -hCG	DHL	CA-125	ENE
Disgerminoma	40%	10-15% casos	-	\pm	+	\pm	+
Tumor de senos endodérmicos	22%	Raro; tumores desmoides son frecuentes en ovario contralateral	+	-	\pm	\pm	
Teratoma inmaduro	20%	Raro; tumores desmoides son frecuentes en ovario contralateral	\pm	-	\pm	\pm	+
Carcinoma embrionario	1-3%	Raro	+	+	\pm		
Coriocarcinoma	1-3%	Raro	-	+	-		
Poliembrioma	1-3%	Raro	\pm	\pm	\pm		
Formas Mixtas	10-15%	Es variable	-	\pm	-	\pm	

AFP: Alfafetoproteína. β hCG: Subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana.

DHL: deshidrogenasa láctica. ENE: Enolasa neuroespecífica.

Resultado positivo (+), resultado negativo(-), resultado positivo/negativo (\pm).

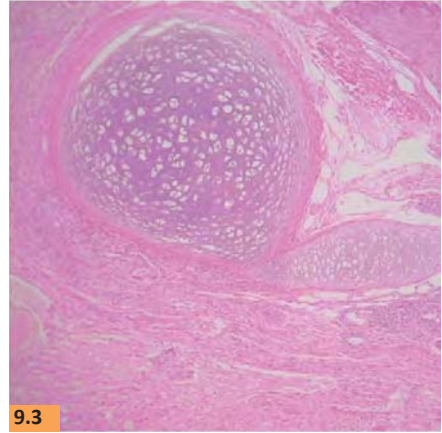
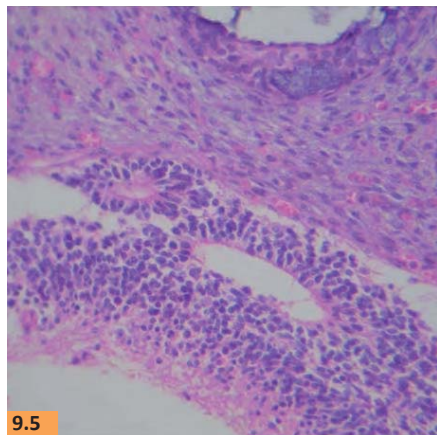


Figura 9.1. Disgerminoma. Superficie de corte sólida multilobulada, homogénea rosa blanquecino, que le da el aspecto cerebroide descrito en éstos tumores.

Figura 9.2. Teratoma maduro. Superficie de corte de lesión quística que contiene material de aspecto sebáceo, tejido adiposo intensamente amarillo, pelos y se preserva ovario residual en la porción inferior.

Figura 9.3. Mezcla de tejidos mesenquimatosos (cartilago maduro, tejido adiposo y músculo liso) con pequeñas glándulas revestidas por epitelio cúbico. (H-E).

Figura 9.4. Teratoma inmaduro. Tumor de aspecto heterogéneo, con áreas sólidas y quísticas. Los nódulos que sobresalen corresponden a tejido adiposo.



9.5

Figura 9.5. Mezcla de mesénquima inmadura, epitelio plano estratificado con células caliciformes y neuroepitelio formando pequeñas rosetas; este componente sirve para gradificar la lesión. (H-E).

Efraín A. Medina Villaseñor, Juan Carlos Oliva Posada,
Miguel Ángel Morales Palomares, María Irene Rivera Salgado,
Rosa María Vicuña González.

Definición

Los tumores ováricos del estroma y los cordones sexuales proceden del estroma gonadal especializado (cordones sexuales) o del mesénquima específico de la cresta genital misma. Como la gónada embrionaria tiene tanto potencial masculino como femenino, los cordones sexuales del estroma pueden formar un tumor de los cordones sexuales-estroma tanto femenino como masculino o ambos. Por lo tanto están incluidos tumores de ovario que contienen células de la granulosa, células de la teca y sus derivados luteinizados, así como células de Sertoli, células de Leydig y fibroblastos que proceden del estroma gonadal. Esta pluripotencialidad está reflejada en la actual clasificación para los tumores de los cordones sexuales.

Epidemiología

Los tumores estromales de los cordones sexuales corresponde del 5 al 8% de todas las neoplasias malignas del ovario, son el tercer tipo más frecuente de tumor de ovario después de los tumores epiteliales y de los de células germinales. La edad de presentación es muy variable de acuerdo con el tipo de tumor (niñas, jóvenes, mujeres pre y posmenopáusicas), cuando se presentan antes de la menarquía se trata de chicas con pubertad precoz.

De forma global el 70% de los casos se presentan en etapa I.

Anatomía patológica

Estos tumores derivan de los cordones sexuales y/o del estroma. Los derivados incluyen: las células de la granulosa, tecales, estromales, de Sertoli, de Leydig y/o células que recuerdan los precursores embrionales de estos tipos celulares (Tabla 10.1) (Figura 10.1 a Figura 10.6).

Estos tumores también se denominan “funcionantes”, debido a que el 85% de los casos sintetizan esteroides (estrógeno, progesterona y corticoesteroides).

- Los tumores de la granulosa son unilaterales, sólidos o con componente sólido-quístico; pueden presentar zonas de hemorragia y microscópicamente tener diferentes patrones (microfolicular, macrofolicular, trabecular, insular, sólido-tubular y difuso). Pueden expresar marcadores de inmunohistoquímica (vimentina, citoqueratina, antígeno EMA).

- Los tumores de Sertoli-Leydig son unilaterales, con patrón sólido, quístico o papilar, microscópicamente pueden tener variantes de lesiones desde bien diferenciadas hasta poco diferenciadas.

El patrón de diseminación metastásica es muy similar al cáncer epitelial del ovario.

El comportamiento de estos tumores se correlaciona con el grado de diferenciación.

Características clínicas

La edad de presentación y los síntomas dependen del tipo histológico, de forma general se presenta un tumor pélvico, dolor abdominal, astenia, adinamia, pérdida de peso, irregularidades menstruales, manifestaciones endócrinas, abdomen agudo secundario a torsión, rotura; hasta 10% de las pacientes son asintomáticas

- Fibromas y fibrosarcomas: son los tipos más frecuentes de tumores estromales de los cordones sexuales, representando el 4% de todas las neoplasias ováricas. La edad media al momento del diagnóstico es de 46 años. Es unilateral en el 90% de los casos y bilateral en el 10%. Los síntomas de presentación son ascitis (50% pacientes en tumores >6cm), aumento del perímetro abdominal, síndrome de Meigs (tumor de ovario, derrame pleural derecho y ascitis), síndrome de Gorlin(síndrome de nevus de células basales: fibromas bilaterales de ovario, nevus de células basales, malformaciones esqueléticas y queratocitosis de las mandíbu-

las). Generalmente son tumores no funcionales, en ocasiones pueden secretar pequeñas cantidades de estrógeno.

- Tumores de células de la granulosa: representan el 1-2% de todas las neoplasias del ovario. Es el tipo de tumores malignos más frecuentes después del fibroma ovárico.

a) El tipo adulto (95% de todos los tumores de la granulosa), secretan cantidades excesivas de estrógenos y en ocasiones testosterona. El pico de incidencia para los tumores de células de la granulosa del adulto está entre los 50 y 55 años de edad, aunque puede aparecer en niñas. Las pacientes pueden presentar menstruaciones irregulares o sangrado postmenopáusico, abdomen agudo (5-10% de los casos, por hemorragia tumoral), ocasionalmente pueden presentar amenorrea. Además de la hemorragia anormal, muchas pacientes tienen dolor abdominal o se encuentran una masa pélvica o abdominal en la exploración física. Se asocia con hiperplasia endometrial en 20% de las pacientes, mientras que el 5-10% finalmente desarrollarán carcinoma endometrial. En el momento del diagnóstico, el 90% de las pacientes se encuentran en estadio I y el 90% son unilaterales.

b) El tipo juvenil (5-10% de todos los tumores de la granulosa), presentan irregularidades de la menstruación, dolor abdominal inespecífico, aumento del perímetro abdominal, pueden presentar abdomen agudo secundario a la rotura y al hemoperitoneo (6%), así mismo presentan sangrado postmenopáusico (raro). En aquellos casos en los que aparecen antes de la pubertad, se presenta pubertad precoz isosexual con desarrollo de las mamas y crecimiento del vello púbico y axilar.

Las patologías asociadas con este tipo de tumores son la hiperplasia endometrial coexistente (5%), carcinoma endometrial sincrónico (6 al 30%), leiomiomas y virilización (por la producción de testosterona).

- Tecomas: La edad media de las pacientes al momento del diagnóstico es de 53 años, el 84% de casos son posmenopáusicas, el 10% son mujeres menores de 30 años. Son tumores bilaterales en 2-3% de los casos. Los síntomas de presentación son alteraciones menstruales, sangrado postmenopáusico. Las patologías asociadas son los leiomiomas, hiperplasia endometrial y cáncer sincrónico de endometrio. Los tecomas también producen estrógenos.

- Tumores de células de Sertoli: La edad promedio es de 27 años, pero puede presentarse a cualquier edad. Estos tumores son unilaterales.

70% de los casos tienen síntomas relacionados con hipersecreción de estrógenos, mientras que el 20% muestran signos de virilización. Pueden producir pseudopubertad precoz isosexual. En muy raras ocasiones puede observarse hiperaldosteronismo con hipertensión e hipercalcemia. Todos están en estadio IA, en caso de que sean pobremente diferenciados, pueden recurrir.

- Tumores de células de Leydig: Se diagnostican entre los 50-70 años (mujeres posmenopáusicas). Aunque pueden desarrollarse a cualquier edad. Son tumores unilaterales. El 80% de los casos producen andrógenos, 10% producen estrógenos y 10% son no funcionales; los síntomas se relacionan con los efectos de la secreción hormonal.

- Tumores de células de Sertoli-Leydig: se diagnostican entre los 25 y 40 años, pero pueden aparecer a cualquier edad, solo el 10% tienen más de 50 años. Son por lo regular unilaterales y es raro que sean bilaterales. La mayoría de estos tumores producen testosterona y algunos pueden secretar alfafetoproteína y estrógenos.

Los síntomas de presentación son virilización (30-50% casos), oligomenorrea seguida de amenorrea. Como consecuencia, se produce atrofia de las mamas y pérdida de las características corporales femeninas, seguido de virilización, calvicie y aumento de tamaño del clítoris. Aunque son raros los signos de estrogenización, si existen consisten en hemorragia uterina irregular en la mujer premenopáusica y hemorragia posmenopáusica. Dos tercios de las pacientes no tienen manifestaciones hormonales y se presentan con dolor abdominal o aumento del diámetro abdominal.

En el momento de la cirugía, el 2% son bilaterales, el 80% están limitados a un ovario (estadio IA) y el 12% están en estadio IC ya sea por rotura de la cápsula o por excrecencias en la superficie externa.

- Ginandroblastoma: Se desarrollan a cualquier edad, son unilaterales, pueden producir andrógenos, estrógenos o ser no funcionantes. Los síntomas se relacionan a la hipersecreción de estrógenos o de virilización secundaria a la producción hormonal. Puede producirse feminización y virilización, porque hay elementos ováricos y testiculares en el tumor.

- Tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares: Se diagnostican entre los 25 y 35 años. Estos tumores pueden estar asociados con síndrome de Peutz-Jeghers, 66% son bilaterales y pueden producir

estrógenos. Cuando estos tumores no están asociados a Peutz-Jeghers, solo en el 40% de los casos se presentan síntomas de hipersecreción de estrógenos. Estos tumores también pueden estar asociados con adenocarcinoma de endocérnix (15% de los casos). En contraste, el 20% de las pacientes tienen metástasis en el momento de la cirugía.

Diagnóstico

Se debe realizar exploración física detallada, incluyendo exploración pélvica. Se deben solicitar estudios de laboratorio básicos, incluyendo marcadores tumorales (suelen ser normales).

Sin embargo, puede resultar elevado el CA-125 e inhibina A y B para tumores de las células de la granulosa. La testosterona se eleva en tumores de Sertoli-Leydig.

Es de utilidad diagnóstica determinación de niveles séricos de estradiol, dehidrotestosterona, testosterona, 17-OH progesterona e hidrocortisona. Se debe solicitar TAC y Ultrasonido para evaluar los ovarios y glándulas suprarrenales.

El legrado de endocérnix se utiliza para evaluar cualquier proceso patológico que pudiera encontrarse.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe hacer de cualquier otra patología anexial benigna como absceso tubarico, quiste de ovario, embarazo ectópico.

Las síntomas relacionados con el ciclo menstrual se deben diferenciar de cualquier otra causa de hemorragia uterina disfuncional.

Los datos de virilización deben descartar cualquier otro padecimiento endócrino.

Estadificación

La estadificación quirúrgica de estos tumores se realiza de acuerdo con el sistema de estadificación del cáncer de ovario epitelial (Tabla 8.2).

Tratamiento

Por lo general la estadificación quirúrgica puede obtenerse mediante laparotomía con fines de estadificación, salpingo-ooforectomía unilateral, (cuando se desea preservar la fertilidad). Junto a la anexectomía se rea-

liza citología peritoneal, omentectomía infracólica, biopsias selectivas de ganglios linfáticos, estructuras abdominales y áreas predeterminadas. Si no se realiza histerectomía al momento de la cirugía, en ocasiones pudiera ser necesario dilatación y biopsia endocervical para evaluar cualquier otro proceso patológico coexistente. Estos tumores son estadificados de acuerdo a los criterios usados para el cáncer epitelial del ovario.

De forma general, el tratamiento quirúrgico de elección para las mujeres jóvenes con estadio I que desean conservar la fertilidad es la ooforectomía unilateral. Al resto de las pacientes con enfermedad en estadio IA se les debe realizar una histerectomía total con salpingo-ooforectomía bilateral (HTA+SOB) y una estadificación quirúrgica apropiada.

En caso de confirmarse un tumor estromático maligno deberá realizarse el procedimiento completo de estadificación quirúrgica, y si hay enfermedad fuera de la pelvis, un procedimiento de citorreducción quirúrgica.

La quimioterapia puede ser el tratamiento más adecuado para la enfermedad avanzada en todos los tumores ováricos del estroma y los cordones sexuales.

La radioterapia pélvica también puede desempeñar un cierto papel en el tratamiento de estas pacientes, sin embargo es controversial su utilidad como coadyuvante para disminuir la probabilidad de recurrencia o para mejorar la supervivencia.

- Tumores de células de la granulosa: En pacientes cuidadosamente estadificadas, no es necesario hacer tratamiento adyuvante. En tumores recurrentes o metastásicos se requiere tratamiento adyuvante con cisplatino, vinplastina y bleomicina.

- Los tumores de los cordones sexuales de origen estromal (tecomas, fibromas) y los de células de Leydig generalmente siguen un curso benigno, siendo la cirugía el único tratamiento disponible.

- Los tumores de células de Sertoli o de tipo granuloso son casi siempre de bajo potencial maligno, casi nunca metastatizan y cuando recidivan suelen hacerlo tardíamente. Las pacientes con un tumor de células de Sertoli mal diferenciado y componente heterólogo y aquéllas con tumores estromales avanzados o recidivantes pueden ser tratadas con quimioterapia adyuvante posoperatoria (bleomicina, etopósido, cisplatino u otra quimioterapia con base en platino).

- Tumores de células de Sertoli-Leydig: en caso de metástasis se administra quimioterapia (cisplatino, vinplastina, bleomicina)

Las pacientes requieren seguimiento similar a los tumores epiteliales malignos del ovario, con examen físico completo, estudios de laboratorio (Ca 125, inhibina A y B para tumores de las células de la granulosa; testosterona para tumores de células de Sertoli-Leydig). Se debe realizar TAC de Tórax, Abdomen y pelvis así como PET.

Pronóstico

La sobrevida a 5 años para los pacientes con tumores de células de la granulosa confinado al ovario (85-90%); cuando existe extensión extraovárica es de 55 a 60%.

En tumores de células de Sertoli o de Leydig pobremente diferenciados, la sobrevida a 5 años es baja.

El resto de los tumores ováricos del estroma y los cordones sexuales, generalmente siguen un curso benigno, con bajo potencial de malignidad.

Tabla 10.1.

Clasificación de los tumores del estroma y de los cordones sexuales

Tumores de las células de la granulosa

- Tipo Adulto
- Tipo Juvenil

Tecomas y fibromas-fibrosarcomas

Tumores estromales con elementos menores de los cordones sexuales

Tumores de células del estroma de Sertoli

- Tumores de células de Sertoli
- Tumores de células de Leydig
- Tumores de células de Sertoli-Leydig

Ginandroblastomas

Tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares

Tumores no clasificados

Lecturas recomendadas

1. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010; p. 237-254.
2. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.509-535.
3. Escudero de los Ríos P. Tumores ováricos del estroma y los cordones sexuales.. En: Torres-Lobatón A, editor. Cáncer Ginecológico, México: McGraw Hill; 2004. p.233-238.
4. Lara Gutierrez CA, *et al.* En: Medina-Villaseñor EA, Martínez-Macías R, editores. Fundamentos de Oncología, 1ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM; 2009, p. 367-372.
5. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(1):3-4
6. At-A Glance. Ovary and Primary Peritoneal Carcinoma. En: Edge SB, et al, editores. American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010. p. 419-423.
7. Piver MS. Tumores de ovario de los cordones sexuales-estroma. En: Piver MS, editor. Oncología Ginecológica. 2ª ed. Madrid: Marban; 2000.p 61-70.
9. Budus MA, Elkas JC, Rose GS. Germ Cell, Stromal and Other Ovarian Yumors. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p.329-356.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology, Ovarian Cancer V2. 2013. Disponible en: <http://www.nccn.org>.

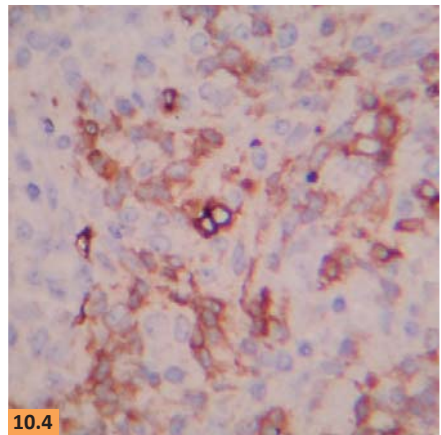
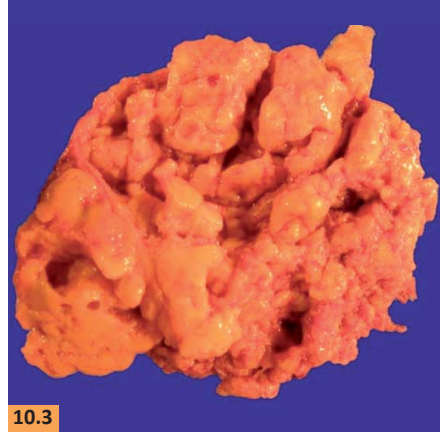
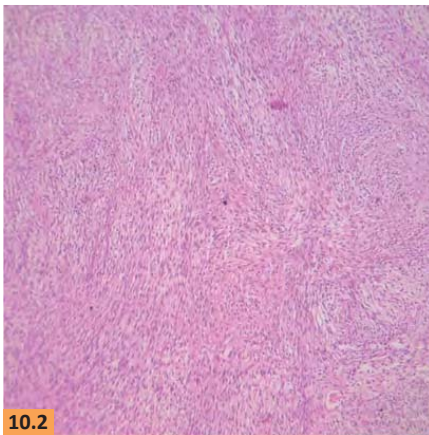
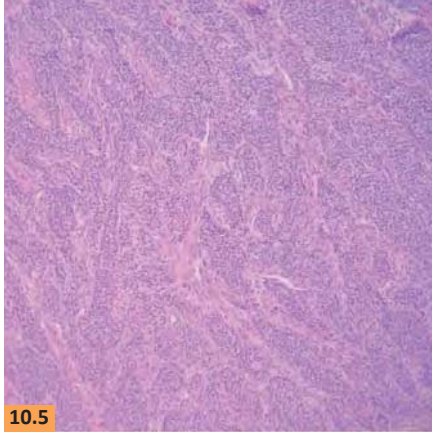


Figura 10. 1. Fibroma. Tumor sólido, homogéneo, firme, trabeculado y bien delimitado similar a un leiomioma uterino.

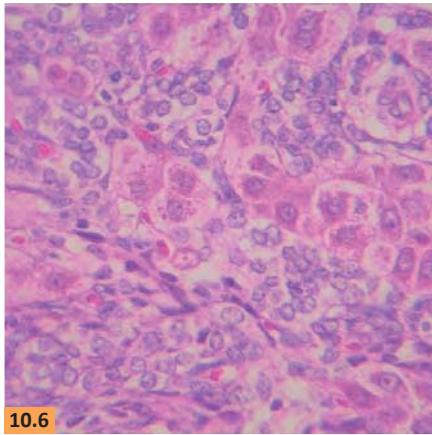
Figura 10.2. Tumor fusocelular con patrón estoriforme, sin necrosis. (H-E).

Figura 10.3. Tumor de células de la granulosa. Tumor sólido amarillo naranja de superficie externa lisa, que al corte presenta retracción de la cápsula y eversión del tejido neoplásico.

Figura 10.4. Tumor de células de la granulosa. Positividad para inhibina-a.



10.5



10.6

Figura 10.5. Tumor de células basófilas con patrón trabecular. (H-E).

Figura 10.6. Tumor de células de Sertoli Leydig de tipo intermedio. Neoplasia sólida basófila con cordones de células eosinófilas grandes de abundante citoplasma que corresponden a las células de Leydig. (H-E).

CÁNCER PRIMARIO DE PERITONEO

Primary Peritoneal Cancer

Efraín A. Medina Villaseñor, Rogelio Martínez Macías,
Ismael Quezada Adame, Pedro Antonio Oliver Parra,
Elvia Neyra Ortiz, Jorge Armando Pérez Castro.

Definición

El carcinoma primario de peritoneo es una entidad patológica de origen mulleriano, que se caracteriza por una carcinomatosis anormal de la cavidad peritoneal con involucro mínimo o negativo de los ovarios. Es similar al carcinoma seroso papilar de ovario en la presentación clínica, apariencia histológica y respuesta al tratamiento.

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia del carcinoma primario de peritoneo se desconoce realmente. Se calcula que el 10% de los casos diagnosticados como cáncer de ovario son realmente cáncer primario de peritoneo, en base a esto se estima que en E.U. ocurren 2000 casos al año. Aproximadamente el 18% de las laparotomías por cáncer de ovario corresponden a cáncer primario de peritoneo. El cáncer primario de peritoneo ocurre casi exclusivamente en mujeres, aunque se han documentado muy pocos casos en el hombre. Se presenta en edades más avanzadas a diferencia del cáncer de ovario (64 vs 55 años). Se ha mencionado que las mujeres con cáncer primario de peritoneo tienen una menarca más temprana, mayor número de embarazos e incidencia baja de antecedentes familiares positivos para cáncer ginecológico. Ningún estudio muestra diferencias significativas con relación a la raza, nivel socioeconómico, tabaquismo, anticonceptivos orales o terapia

de reemplazo hormonal. Las mujeres con mutaciones del gen BRCA1 tienen riesgo aumentado para desarrollar cáncer primario de peritoneo. Se desconoce el riesgo para mujeres con mutaciones BRCA2.

Patología

La apariencia macroscópica del carcinoma primario de peritoneo es similar a la etapa avanzada de cáncer epitelial de ovario, excepto en que los ovarios son de tamaño normal con implantes tumorales mínimos o negativos en la superficie de los ovarios. Típicamente se encuentran implantes tumorales extensos en el peritoneo abdominal y pélvico, ascitis, engrosamiento del epiplón por extensión tumoral (“omental cake”), implantes diafragmáticos y derrame pleural (Figura 11.1).

La definición más aceptada de carcinoma primario de peritoneo es la adoptada por el *Gynecologic Oncology Group* (GOG) que los define de la siguiente manera:

1. Ambos ovarios deben ser fisiológicamente de tamaño normal, o aumentados de tamaño por un proceso benigno.
2. La afectación de los sitios extraováricos debe ser mayor que la presentada en la superficie de cualquier ovario.
3. Microscópicamente, el componente del ovario debe ser uno de los siguientes:
 - No existente.
 - Confinado a la superficie epitelial del ovario sin evidencia de invasión cortical.
 - Afectando la superficie epitelial del ovario y estroma cortical adyacente, pero con ningún implante tumoral menor de 5 x 5 mm.
 - Tumor menor de 5 x 5 mm en el ovario, asociado o no a implante superficial.
4. Las características histológicas y citológicas del tumor deben ser predominantemente del tipo seroso, el cual es similar o idéntico al adenocarcinoma seroso papilar del ovario de cualquier grado.

La histología del carcinoma primario de peritoneo es usualmente indistinguible del carcinoma seroso papilar del ovario. Tiene un patrón papilar predominante, y frecuentemente contiene cuerpos de psamoma. Es común la necrosis y reacción desmoplásica. Los tumores son frecuentemen-

te de alto grado, con células atípicas, nucléolo prominente y cuenta mitótica elevada. Aunque la histología serosa papilar representa más del 90% de las neoplasias peritoneales, existen reportes de histología endometriode, tumores mucinosos extraováricos, tumores mullerianos mixtos primarios de peritoneo y sarcomas del estroma endometrial de peritoneo.

Los estudios de inmunohistoquímica son similares al cáncer de ovario: positivos a citoqueratina, antígeno de membrana epitelial (EMA), CA 125, p53, S100, Ber-EP4, y B72.3. También se han encontrado elevados los marcadores tumorales HER2/NEU y Ki-67. Pero presentan niveles bajos en la expresión del antígeno carcinoembrionario (CEA), receptores de estrógeno (ER) y receptores de progesterona (PR).

El carcinoma primario de peritoneo se disemina principalmente de forma transperitoneal, sin embargo se ha encontrado metástasis linfáticas y hematógenas. Los principales sitios de extensión tumoral en orden de frecuencia son epiplón (98%) (Figura 11.2), ovarios (95%), peritoneo pélvico (93%), peritoneo abdominal (88%) (Figura 11.3), diafragma (84%) (Figura 11.4), ascitis maligna (80%), ganglios linfáticos paraaórticos (20%), cavidad pleural (17%) y parénquima hepático (10%).

Cuadro clínico

La presentación clínica para mujeres con cáncer primario de peritoneo es igual al que presentan las pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado. Los síntomas más comunes son dolor abdominal (65%), distensión abdominal (51%), cambios en el hábito intestinal (30%), dispepsia (20%), náusea/vómito (9%), frecuencia urinaria (6%) y plenitud posprandial. En el 80% de los casos, el paciente puede presentar oclusión intestinal. Únicamente 6% de los casos son asintomáticos. En la exploración física, aproximadamente 50-80% de los pacientes tienen evidencia de ascitis, 30% presentan tumor abdominal palpable o tumor pélvico. El marcador tumoral CA-125 se encuentra aumentado en más del 90% de los pacientes. (Figura 11.5).

Estadificación

El carcinoma primario de peritoneo no tiene un sistema de estadificación distinto, por lo que para su estadificación se utiliza el sistema de la FIGO para cáncer de ovario (Tabla 8.2).

Diagnóstico y evaluación preoperatoria

El diagnóstico debe ser realizado después de una evaluación cuidadosa de la pieza quirúrgica, inicialmente puede ser indistinguible del carcinoma ovárico epitelial. El diagnóstico preoperatorio normalmente es cáncer de ovario. Se debe realizar una historia clínica completa, exploración física que evaluará la extensión de la enfermedad en la pelvis, posible infiltración rectal, ascitis, “*omental cake*” y derrame pleural (Figura 11.6). Los estudios de gabinete deben incluir radiografía de tórax para descartar metástasis, derrame pleural y evaluar el riesgo anestésico. El ultrasonido pélvico y la TAC abdomen/pelvis son de utilidad para evaluar la extensión de la enfermedad. Los estudios de laboratorio deben incluir biometría hemática completa, tiempos de coagulación, electrolitos séricos, evaluación de la función renal y hepática, marcador tumoral CA 125.

Los hallazgos más frecuentes por TAC en Cáncer primario de peritoneo son:

Ascitis (80%), involucro de epiplón (78%), engrosamiento peritoneal (61%), engrosamiento anormal del sigmoides (28%), derrame pleural (30%), ovarios de tamaño normal (Figura 11.7 a Figura 11.9).

Tratamiento

- El tratamiento quirúrgico es idéntico al empleado en cáncer de ovario. La exploración quirúrgica es importante para establecer el diagnóstico y realizar una cirugía de citorreducción. El objetivo del tratamiento quirúrgico es realizar una cirugía de citorreducción óptima. La cirugía debe incluir histerectomía con salpingooforectomía bilateral. Se realiza omentectomía porque se encuentra infiltración tumoral en 80-100% de los pacientes. En caso de adenopatías macroscópicas pélvicas y paraaórticas se realiza disección ganglionar. La resección de implantes peritoneales y diafragmáticos se realiza frecuentemente por citorreducción. La resección intestinal y esplenectomía sólo están indicadas para prevenir obstrucción intestinal y asegurar una citorreducción óptima. Pueden ser necesarias resecciones orgánicas múltiples, anastomosis en intestino delgado, resección parcial vesical c/s esplenectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica formales, peritonectomía parcial en algunos casos, todo ello incluso en la cirugía primaria etapificadora. Si al inspeccionar la cavidad peritoneal se considera que la cirugía resulta incompleta, ni

siquiera subóptima, es preferible tomar una biopsia, lo que permitirá un posoperatorio con recuperación rápida, para que la paciente inicie tratamiento con quimioterapia de inducción, y posteriormente, se le someta a una laparotomía de intervalo.

● *Quimioterapia de primera línea*

Se administra quimioterapia neoadyuvante similar al cáncer de ovario, para disminuir el volumen tumoral, la posibilidad de realizar cirugía de citorreducción óptima es mayor y disminuye la morbilidad quirúrgica. Se ha encontrado que los agentes quimioterapéuticos para cáncer primario de peritoneo son los que han mostrado eficacia para cáncer de ovario epitelial avanzado. El esquema más utilizado es a base de cisplatino, sin embargo, las recomendaciones actuales incluyen la combinación de taxanos con carboplatino (carboplatino/paclitaxel).

● *Terapia Intraperitoneal*

La terapia intraperitoneal es utilizada en pacientes con un bajo volumen residual de la enfermedad posterior a la cirugía de citorreducción. En este tipo de pacientes se debe colocar un catéter intraperitoneal en la cirugía inicial. La terapia intraperitoneal se usa en combinación con la quimioterapia intravenosa para obtener mejores resultados.

● *Radioterapia*

La radioterapia abdominal no se incluye como una opción para el tratamiento inicial y de consolidación en pacientes con carcinoma primario de peritoneo. La radioterapia se utiliza como tratamiento paliativo en pacientes con enfermedad recurrente para controlar los síntomas.

Supervivencia

El cáncer primario de peritoneo es una patología letal, con una supervivencia menor al cáncer de ovario. El tiempo promedio es de 7-24 meses, la tasa de supervivencia a 5 años es de 0-22%, en la mayoría de los casos no se completa una cirugía de citorreducción óptima. Se menciona una mejoría en el tiempo de supervivencia en pacientes con citorreducción óptima más quimioterapia adyuvante con platino.

Lecturas recomendadas

1. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2010; p. 207-236.
2. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.443-508.
3. Medina-Villaseñor EA, Quezada-Adame I, et al. Cáncer primario de peritoneo. Gac Mex Oncol GAMO 2009; 8: 5-11.
4. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(1):3-4
5. At-A Glance. Ovary and Primary Peritoneal Carcinoma. En: Edge SB, et al, editores. American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010, p. 419-423.
6. Heisenhauer EL, Salani R, Copeland LJ. Epithelial Ovarian Cancer. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p.283-328.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology, Ovarian Cancer V2. 2013. Disponible en: [http://:www.nccn.org](http://www.nccn.org).

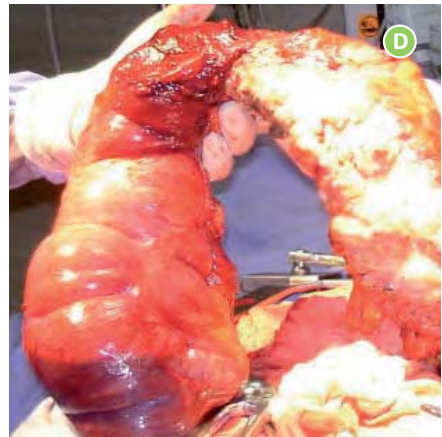
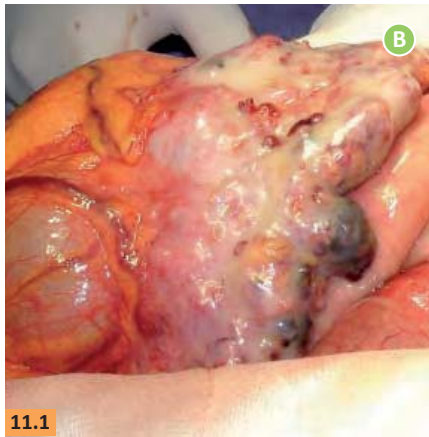
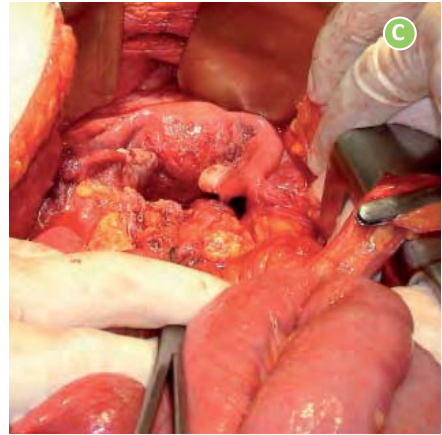
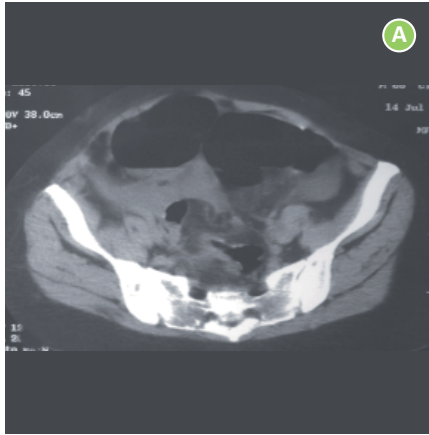


Figura 11.1. Cáncer primario de peritoneo. Paciente con oclusión intestinal. **A. TAC Abdomen,** dilatación de asas intestinales por carcinomatosis. **B. Infiltración tumoral a epiplón mayor** “*omental cake*”. **C. Ovarios de aspecto macroscópico normal.** **D. Engrasamiento de epiplón** por infiltración tumoral “*omental cake*”.

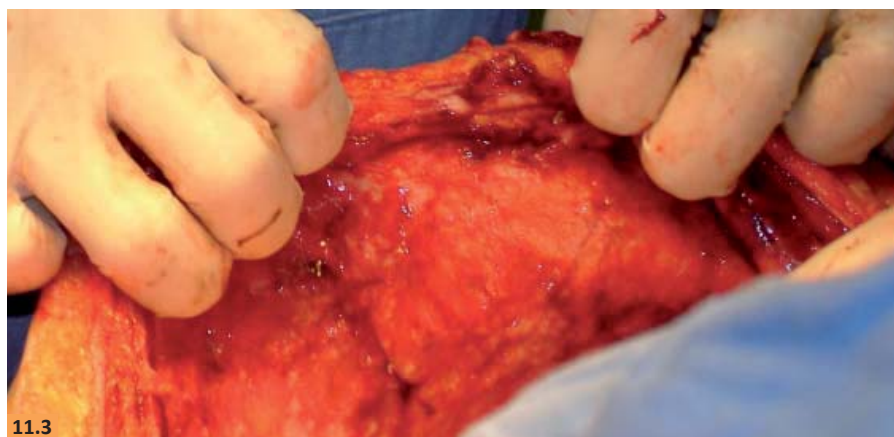


Figura 11.2. Extensión tumoral a epiplón.

Figura 11.3. Implantes tumorales en peritoneo parietal.

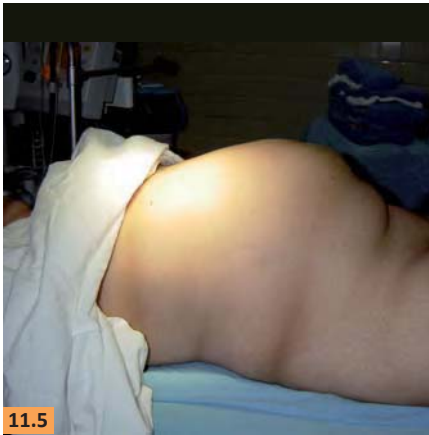
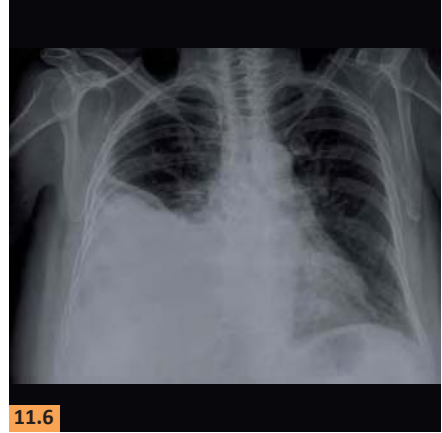
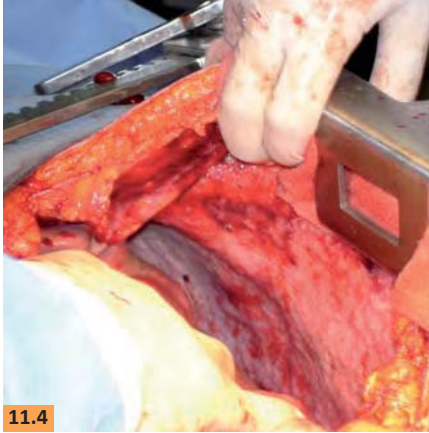


Figura 11.4. Extensión tumoral a diafragma.

Figura 11.5. Distensión abdominal por tumor abdominal palpable, carcinomatosis peritoneal y ascitis a tensión.

Figura 11.6. Derrame pleural por carcinoma primario de peritoneo.

Figura 11.7. Tomografía computada, carcinoma primario de peritoneo: ascitis, implantes peritoneales, ovarios de aspecto normal.

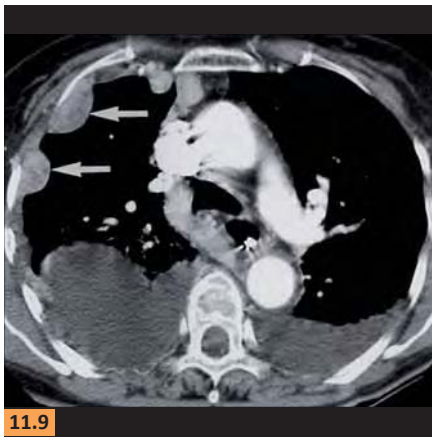
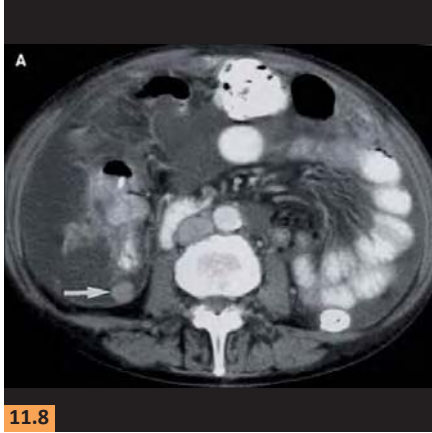


Figura 11.8. Implantes peritoneales y ascitis. Tomografía computada de abdomen-pelvis.

Figura 11.9. Metástasis pleurales y derrame pleural. Tomografía computada de tórax.

CARCINOMA VULVAR

Vulvar Carcinoma

Alfonso Torres Lobatón, Edgar Román Bassaure, Dimas Hernández Aten,
Miguel Ángel Morales Palomares, Juan Carlos Oliva Posada,
Efraín A. Medina Villaseñor, Patricia Barrón Rodríguez.

Definición

Se llama neoplasia maligna de la vulva al tumor maligno, generalmente de origen epitelial, que se presenta de forma primaria en la vulva y que es invasor cuando ha producido rotura de la membrana basal.

Epidemiología

El cáncer de vulva es una neoplasia relativamente rara, corresponde al 3-5% de las neoplasias genitales femeninas y representan menos del 1% de todos los tumores malignos de la mujer.

En México se ha calculado que el cáncer de vulva representa el 1.9% de los casos nuevos y 0.9% de las defunciones por cáncer del tracto genital femenino. El cáncer invasor suele aparecer en mujeres en el séptimo u octavo decenio de la vida, se calcula que cerca del 15% de las mujeres afectadas por esta patología son menores de 40 años.

Etiología

Es una patología multifactorial, relacionada con el envejecimiento, los factores asociados son diabetes, obesidad, hipertensión arterial.

La relación de la forma invasora con la distrofia vulvar y la neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) es controvertida. Por lo general la NIV se considera de bajo potencial maligno, sin embargo en pacientes ancianas

o inmunosuprimidas con toda probabilidad avanzara hasta enfermedad invasora.

Los siguientes factores de riesgo, han demostrado favorecer el desarrollo de cáncer vulvar: Edad mayor de 65 años, bajo nivel socioeconómico, baja escolaridad, tabaquismo, trabajo en lugares relacionados con el vestido, obesidad, frotis citológicos anormales (Papanicolaou) inmunosupresión, diabetes mellitus, antecedente de infección de transmisión sexual, verrugas genitales, (la asociación de tabaquismo y verrugas aumenta 35 veces el riesgo), la inflamación crónica, las distrofias vulgares, y la leucoplasia.

El vínculo entre los cánceres cervicouterino, vaginal y vulvar sugiere un origen común y se ha encontrado un riesgo muy incrementado en relación con múltiples compañeros sexuales. Se ha identificado DNA de virus de VPH en 20 a 60% de los canceres de vulva invasor. El grupo de pacientes con reacción positiva para el virus del papiloma se caracteriza por una menor edad, consumo más intenso de tabaco y presencia de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV).

Se han sugerido dos tipos distintos de cáncer vulvar. Uno se presenta sobre todo en jóvenes y se relaciona a VPH y tabaquismo y se puede asociar con NIV basaloide o verrugoso. El otro tipo se observa en especial en mujeres añosas y no tiene relación con el tabaquismo ni con el VPH y la NIV concomitante es rara. Pero muestra una incidencia alta a su asociación con lesiones distróficas.

Patología

- Carcinoma de células escamosas: Neoplasia maligna más común en este sitio, comprende del 80 al 85% de los casos, sus subtipos histológicos son: queratinizante, no queratinizante, basaloide, verrugoso, condilomatoso y acantolítico (Figura 12.1 a Figura 12.4).

Puede ser invasor o microinvasor; y por definición para ser microinvasor deberá ser unifocal medir menos de 2 cm. de diámetro, tener una profundidad de invasión no mayor a 1 mm. y no causar afección del espacio linfovascular.

La profundidad de invasión se mide desde la unión epitelio-estroma de la papila dérmica adyacente más superficial al punto más inferior de penetración.

- Carcinoma verrugoso: Variedad rara del tumor epidermoide representado clínicamente como un crecimiento exofítico que semeja al condiloma acuminado. Localmente destructivo y aparatoso, pero que raras veces metastatiza, se ha vinculado al VPH tipo 6 (Figura 12.5).

- Carcinoma de células basales: Es un tumor infiltrante constituido por células similares a las basales de la epidermis. Se denomina carcinoma adenoideo de células basales cuando tiene elementos similares a las glándulas. Y se denomina carcinoma basoescamoso cuando se observan células escamosas infiltrantes.

- Enfermedad de Paget: Se caracteriza por la presencia de células glandulares atípicas intraepiteliales, estas pueden invadir la dermis, o una proliferación intraepitelial de células glandulares atípicas acompañadas de adenocarcinoma invasivo. Esto puede ocurrir en 10 a 25% de los casos y el adenocarcinoma se puede originar de los apéndices cutáneos subyacentes, o de la glándula de Bartholin, acusa de enfermedad de Paget invasora.

- Carcinoma de glándulas de Bartholin: Estos tumores rara vez se presentan en mujeres menores de 40 años. Se desarrollan en lo más profundo de la glándula por lo que la detección temprana es difícil, es por eso que el 20% de las mujeres tienen metástasis ganglionares inguinales al momento del diagnóstico. El adenocarcinoma (Figura 12.6 a Figura 12.8) y el carcinoma de células escamosas comprenden el 80% de estos carcinomas. El adenoideo quístico, constituye el 15%, el adenoescamoso y el de células transicionales 5% cada uno.

Las características del carcinoma para asignarle un origen en la glándula de Bartholin es: 1) surgir en el sitio de localización de la glándula de Bartholin, 2) ser histológicamente compatible con una neoplasia primaria de esta glándula. 3) No ser metástasis de otro primario.

- Melanoma maligno: Este representa el 10% de los cánceres vulvares y constituye la segunda neoplasia más frecuente de la vulva. Una tercera parte de estos casos ocurre en mujeres menores de 50 años. Clínicamente la lesión se manifiesta nodular, pigmentada y levantada (Figura 12.9 y Figura 12.10). Pero 10% de los melanomas pueden ser amelánicos y semejar un carcinoma escamoso.

- Sarcomas: Estos son tumores infrecuentes los cuales representan menos del 1% de los tumores vulvares siendo el leiomioma el que se ha observado con mayor incidencia (Figura 12.11 a Figura 12.16).

Patrones de diseminación

El cáncer vulvar se disemina por las siguientes vías:

- Extensión directa, afectando estructuras adyacentes, como la vagina, la uretra y el ano.
- Embolización linfática hacia ganglios regionales.
- Diseminación hematológica a sitios distante que incluyen pulmones, hígado y hueso.

El patrón de drenaje linfático suele ocurrir hacia los ganglios linfáticos inguinales, que se localizan entre la aponeurosis de Camper y la fascia Lata. A partir de estos ganglios inguinales superficiales, la enfermedad se disemina hacia los ganglios femorales. El ganglio de Cloquet es el más cefálico de este grupo de ganglios (femorales) y constituye el último ganglio a través del cual todo el drenaje inguinal debe pasar en su trayecto hacia los ganglios pélvicos.

Se ha informado una frecuencia global de metástasis a ganglios pélvicos de casi el 9%, y cerca del 20% de las pacientes con ganglios inguinales positivos tendrán ganglios pélvicos positivos.

La valoración clínica de las metástasis en los ganglios linfáticos es inexacta en el 20 al 30% de ellos.

Estadificación

La *Internacional Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) adoptó en 1969 un sistema de clasificación clínica por etapas con base a la correspondiente TNM. El sistema se basa en la valoración clínica del tumor primario y los ganglios linfáticos regionales, así como una búsqueda limitada de metástasis distantes. Como se menciona en el pasado la valoración clínica de los ganglios linfáticos es imprecisa por lo que en 1988 se introdujo la clasificación quirúrgica por etapas la cual sufrió su última modificación en 2009.

Tabla 12.1.**Estadificación Cáncer de vulva FIGO 2009**

Etapa	Características
IA	Tumor limitado a vulva o vulva y el perineo, diámetro < 2cm, invasión de estroma <1mm, ganglios negativos.
IB	Tumor limitado a la vulva o vulva y el perineo, diámetro >2cm o con invasión de estroma >1mm, ganglios negativos.
II	Tumor de cualquier tamaño que afecta estructuras adyacentes (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de vagina o ano), ganglios negativos.
IIIA	Tumor de cualquier tamaño con ganglios inguinales-femorales positivos. (i) 1 ganglio metastásico mayor o igual a 5mm. (ii) 1-2 ganglios metastásicos, o menor de 5mm.
IIIB	(i) 2 o más ganglios metastásicos mayores o iguales a 5mm. (i) 3 o más ganglios metastásicos menores de 5mm.
IIIC	Ganglios positivos con diseminación extracapsular.
IVA	(i) Tumor que invade otras estructuras regionales: 2/3 superior de uretra, 2/3 superior de vagina, mucosa vesical, mucosa rectal o que esta fijo al hueso. (ii) Ganglios inguino-femorales fijos o ulcerados
IVB	Cualquier metástasis a distancia, incluyendo ganglios pelvicos.

Características clínicas

Más del 50% de las pacientes se presentan con prurito de larga evolución y una lesión visible, habitualmente han sido tratadas con una variedad de cremas tópicas, lo que presenta un retraso de hasta 12 meses en el diagnóstico.

En la mayoría de los casos el carcinoma vulvar es unifocal y puede ser un nódulo, pápula o placa de color rojo, blanco o pigmentación oscura. Y puede presentarse también como úlcera (Figura 12.17), como lesión exofítica (Figura 12.18) o fungante (Figura 12.19). Posteriormente, al avanzar la enfermedad se presentará hemorragia, flujo y dolor.

Al encontrarse afectados por la actividad tumoral la uretra, la vejiga o el ano, se presentarán manifestaciones clínicas urinarias o digestivas bajas (Figura 12.20 y Figura 12.21).

La presentación con pápulas perladas, ulceradas, nódulos y lesiones semejantes a escaras serosas, pueden ser signos de carcinoma de células basales.

En caso de lesiones pigmentadas, nodulares y elevadas, deberá sospecharse melanoma maligno (Figura 12.22).

Diagnóstico

Deberá realizarse biopsia de cualquier lesión vulvar persistente, sin retrasar diagnóstico y tratamiento. Esta biopsia puede consistir en una biopsia por sacabocado con anestesia local.

Se realizará biopsia escisional en las lesiones menores de 1 cm y se realizará una cuña que incluya piel normal en tumores de mayor tamaño, esto con el fin de permitir la valoración de la profundidad de la invasión.

Se solicitará también citología Cervico-vaginal, colposcopia y vulvos-copia, en casos indicados se solicitará rectoscopia, cistoscopia y aspiración con aguja fina de los ganglios sospechosos. Se solicitará TAC de pelvis y abdomen en enfermedades avanzadas.

Tratamiento

El tratamiento indicado en etapas tempranas es la cirugía, mientras que la terapéutica multidisciplinaria se empleará en etapas avanzadas de la enfermedad. La radioterapia se empleará para fines curativos o paliativos al haber contraindicaciones médicas para el tratamiento quirúrgico. Sin embargo cuando no se realiza la cirugía radical se disminuyen las probabilidades de curación y supervivencia.

El tratamiento moderno del cáncer vulvar requiere un abordaje multidisciplinario por equipos experimentados, disponibles solo en Centros Oncológicos.

Tratamiento del carcinoma vulvar por etapa clínica:

- Neoplasia intraepitelial vulvar (Carcinoma *in situ* o enfermedad preinvasora). Se tratará con escisión local amplia más cierre primario o vaporización con láser.
- Estadio IA: Escisión local amplia con márgenes de 1 a 2 cm (Figura 12.23).
- Estadio IB: Escisión amplia con margen de 1 a 2 cm, más ganglio centinela en caso de ser positivo se realizará disección ganglionar inguinofemoral del lado de la lesión. En caso de no contar con este método se realizará disección inguinal ipsilateral. No se efectuarán disecciones gan-

glionares bilaterales a menos que los ganglios ipsilaterales resulten positivos o la lesión se encuentre en un radio menor a 2 cm de la línea media o exista afección de clítoris, labios menores, uretra, orquilla o perineo.

- Estadio II: Lesiones cercanas a los 2 cm podrán manejarse individualmente en forma similar a los estadios IB. La mayoría de estos casos requerirá vulvectomía radical con disección inguinal bilateral mediante incisiones separadas (Figura 12.24).

La radioterapia se indicará al presentar metástasis ganglionares. En caso de existir 2 o más ganglios se extenderán los campos hacia pelvis.

- Estadio III y IV: Los tumores limitados a la vulva con conglomerado ganglionar inguinal menor de 3 cm. Serán considerados para vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral.

Lesiones más avanzadas tendrán que considerarse individualmente. Algunas se manejarán con terapia neoadyuvante con o sin quimioterapia simultánea.

La exenteración pélvica anterior se realizará cuando exista invasión a la proximidad de la uretra y la resección abdomino-perineal en caso de invasión a mucosa del recto. Ambos procedimientos deberán incluir en el mismo bloque a la vulva y en un segundo tiempo los ganglios inguinales.

- Estadio IVB: Individualmente en forma paliativa.

Factores pronóstico

Los principales factores de mal pronóstico son etapa clínica avanzada, profundidad de invasión al estroma, invasión linfovascular y número de metástasis ganglionares (mayor de 3).

Pronóstico

Con el tratamiento adecuado, el pronóstico del cáncer vulvar es bueno en general, con una tasa de supervivencia global a 5 años próxima al 70% en casos operables. Las pacientes con ganglios linfáticos negativos tienen una tasa de supervivencia a 5 años cercana al 90%, pero decrece alrededor de 50% con ganglios positivos.

La supervivencia a 5 años por etapa clínica es de 98, 85, 74, y 31% para las etapas I, II, III y IV respectivamente.

La supervivencia para mujeres con ganglios linfáticos pélvicos positivos es cercana al 11%.

Lecturas recomendadas

1. Torres Lobatón A, Avila Medrano L, Román Bassaure E. Neoplasias Malignas de la Vulva. En: Torres Lobatón A, editor. Cáncer ginecológico Diagnostico y tratamiento. México D.F: McGrawHill; 2004.p 239-254.
2. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2010; p. 73-96
3. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.537-575.
4. Medina-Villaseñor EA. Hernández-Aten D, Román-Bassaure E, Torres-Lobatón A. Melanoma de Vulva, revisión de los factores pronósticos. Gac Mex Oncol GAMO 2007;6: 135-139.
5. Pecorelli S: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-4.
6. At-A Glance.Vulva. En: Edge SB, et al, editores. American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010. p. 379-381.
7. Mutch DG: The New FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium, and sarcomas. Gynecol Oncol 2009;115:325-328.
8. Schilder JM, Stehman FB. Invasive Cancer of the Vulva. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p.219-244.



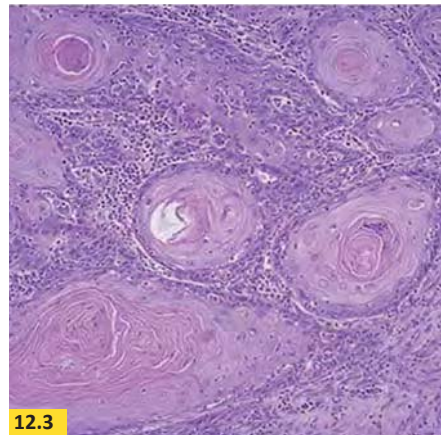
12.1

Figura 12.1. Carcinoma epidermoide de la vulva, tumor exofítico con zonas ulceradas y de necrosis que destruye todo el labio mayor.



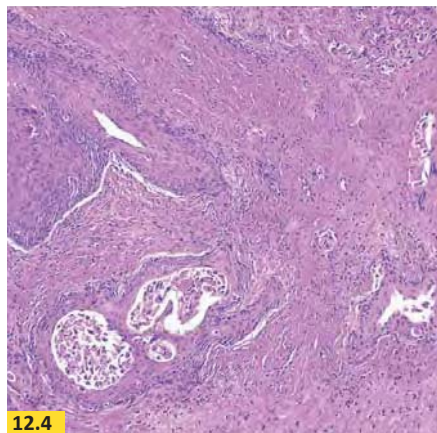
12.2

Figura 12.2. Carcinoma epidermoide del clítoris. El tumor se localiza en el clítoris y se extiende a los labios mayores, se identifica además disección ganglionar.

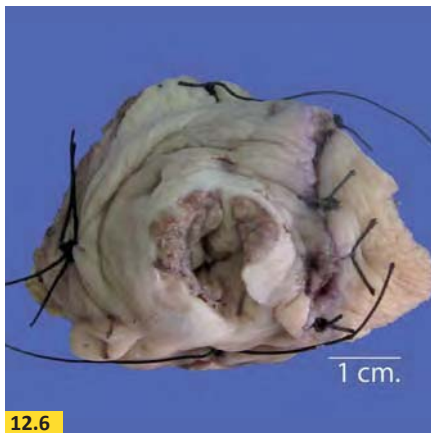


12.3

Figura 12.3. Carcinoma epidermoide invasor bien diferenciado. Epitelio escamoso neoplásico con la formación de perlas córneas. (H-E).



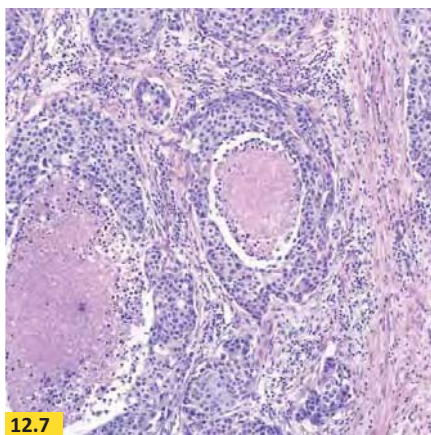
12.4



12.6



12.5



12.7

Figura 12.4. Carcinoma epidermoide invasor. Células neoplásicas con queratinización infiltrando la pared muscular. (H-E).

Figura 12.5. Carcinoma epidermoide de la vulva, aspecto verrugoso. Tumor blanco grisáceo de bordes empujantes de aspecto verrugoso localizado en labio mayor.

Figura 12.6. Adenocarcinoma de vulva tipo glándula mamaria. Tumor localizado en labio mayor con una zona de ulceración superior con tejido necrótico.

Figura 12.7. Adenocarcinoma de vulva tipo glándula mamaria. Adenocarcinoma poco diferenciado con comedo necrosis. (H-E).

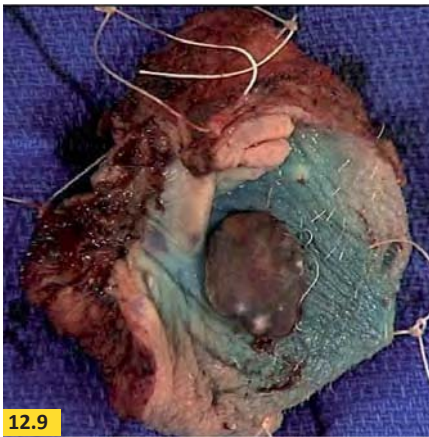
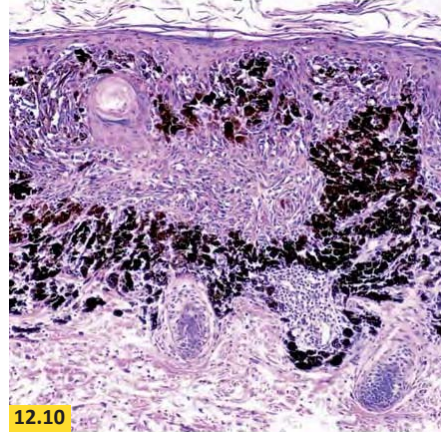
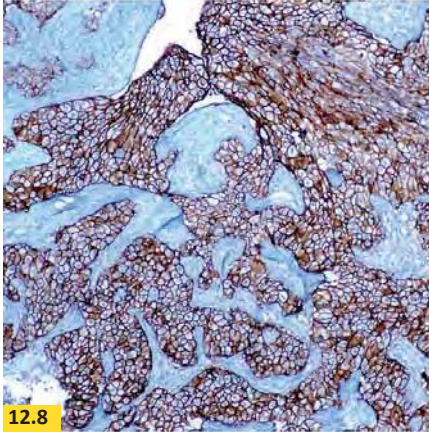
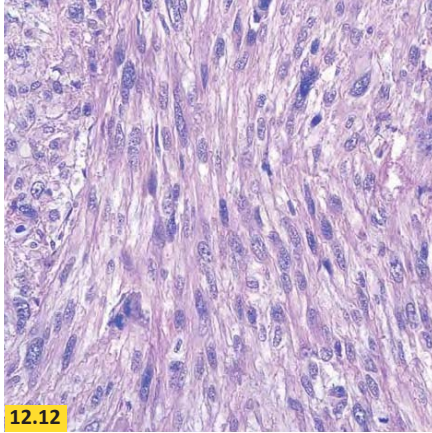


Figura 12.8. Adenocarcinoma de tipo glándula salival. Her2 neu intensamente positivo (IH).

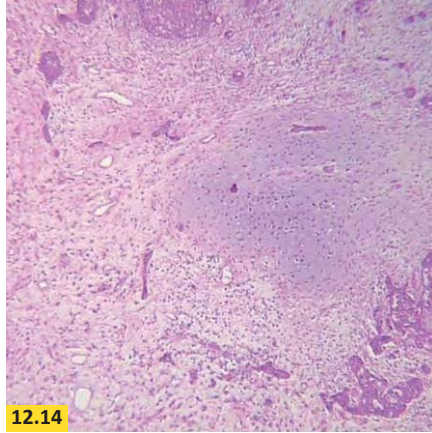
Figura 12.9. Melanoma de la vulva. Tumor pigmentado bien delimitado localizado en el labio mayor.

Figura 12.10. Melanoma de la vulva. Células neoplásicas con abundante melanina en su citoplasma con un patrón fusocelular de crecimiento. (H-E).

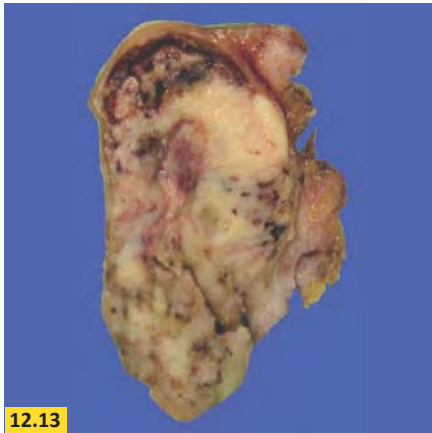
Figura 12.11. Leiomiosarcoma. Tumor subdérmico que deforma y ulcera la piel de la vulva.



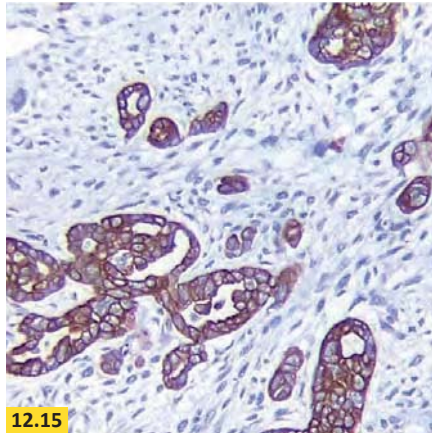
12.12



12.14



12.13



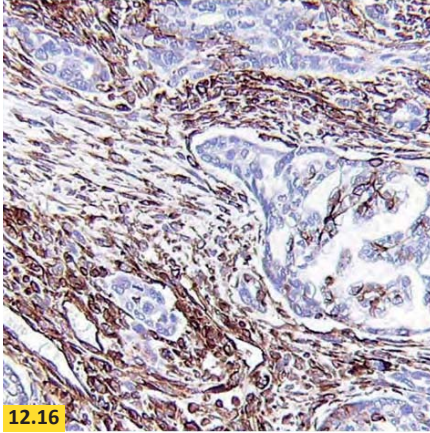
12.15

Figura 12.12. Leiomiosarcoma. Células neoplásicas fusiformes dispuestas en fascículos. Con citoplasma eosinófilo e importante atipia.(H-E).

Figura 12.13. Carcinosarcoma. Tumor localizado en labio mayor de aspecto carnoso con zonas de necrosis y hemorragia.

Figura 12.14. Carcinosarcoma. Tumor construido por grupos de células epiteliales malignas dispuestos en nidos, alternado con áreas mesequimatosas malignas tipo condrosarcoma.

Figura 12.15. Carcinosarcoma. Citoqueratina 7 positiva en las áreas epiteliales. (IH).



12.16



12.18



12.17



12.19

Figura 12.16. Carcinosarcoma.
Vimentina intensamente positiva en las áreas mesenquimatosas 400x. (IH).

Figura 12.17. Lesión ulcerada, limitada a la vulva, diámetro máximo 3.5cm

Figura 12.18. Tumor exofítico central, limitado a la vulva

Figura 12.19. Tumor fungante, limitado a la vulva.



12.20



12.22



12.21



12.23

Figura 12.20. Tumor en vulva con extensión al perineo, diámetro máximo mayor de 2cm, infiltra el tercio inferior de la vagina.

Figura 12.21. Cáncer de vulva localmente avanzado. Tumor en vulva y el perineo, afecta el tercio inferior de la vaginal, ano, mucosa rectal, ocasiona fistula recto-vaginal por actividad tumoral.

Figura 12.22. Melanoma maligno de la vulva, lesión pigmentada, nodular, elevada.

Figura 12.23. Escisión local amplia con margen de 2cm.

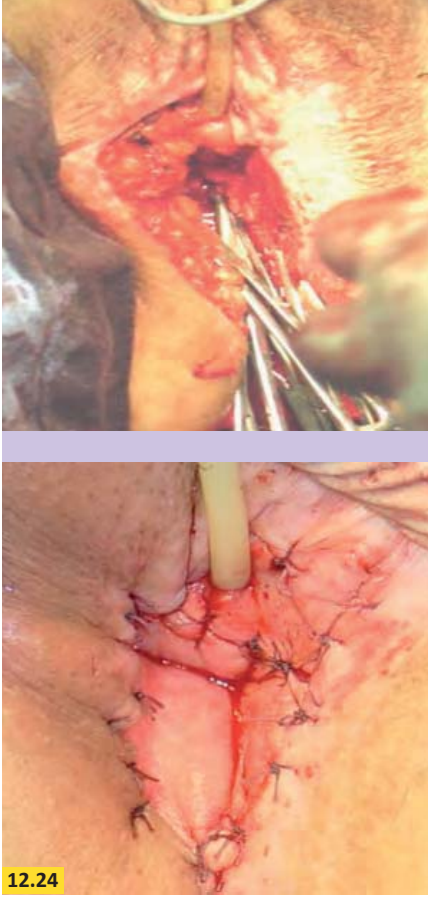


Figura 12.24. Vulvectomía radical.

CÁNCER DE VAGINA

Cancer of the Vagina

Emilio José Olaya Guzmán, Alfonso Torres Lobatón,
Miguel Ángel Morales Palomares, Adrian Oscar Ibáñez García,
Patricia Barrón Rodríguez, Silvia Jiménez Becerra.

Definición

El cáncer primario de vagina se define como la lesión maligna confinada a la vagina sin que haya involucro del cérvix o de la vulva. Debido a esta definición, la gran mayoría de las neoplasias de vagina son metastásicas del cérvix o de la vulva. Además, en caso de haber tenido un cáncer cervicouterino, deberán haber pasado entre 5 y 10 años de periodo libre de enfermedad.

Epidemiología

El cáncer primario de vagina es extremadamente raro y representa del 1% al 2% de todos los cánceres del tracto genital femenino. Se calcula que en los Estados Unidos anualmente existen 2,210 casos nuevos y 760 muertes por cáncer de vagina. En México según el registro histopatológico de neoplasias malignas de 2001 hubo 499 casos con una tasa de 1/100,000 mujeres. La relación que hay entre cáncer cervicouterino y cáncer de vagina es 1:38.

Es de suma importancia la distinción histológica entre el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma debido a que ambas representan distintas enfermedades, cada una con diferente patogénesis e historia natural. El primero constituye el 85% de los casos, con un promedio de edad de 60 años y el segundo a los 19 años.

Etiología y factores de riesgo

El carcinoma escamoso tiene como posible precursor a la neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA) (Figura 13.1 y Figura 13.2) y a los carcinomas microinvasor y de invasión superficial, asociados a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) (Figura 13.3), tiene un pico de presentación a los 51 años. Ambas observaciones sugieren un cambio epitelial continuo, de benigno a maligno, de una manera similar a lo descrito en el cáncer de cérvix. Por otro lado, hasta un 30% tienen historia de cáncer cervicouterino *in situ* o invasor tratado por lo menos 5 años antes.

La ingesta materna de dietilestilbestrol (DES), que se usaba en el primer trimestre del embarazo en un intento de evitar su pérdida, está asociado al adenocarcinoma de vagina, sobretodo el de células claras. Sin embargo, hasta el 40% no está asociado a ello, por lo que debe haber otros factores no identificados todavía.

No se conoce la causa del cáncer de vagina. Muchos investigadores reportan factores de riesgo similares a los del cáncer de cérvix. Estos factores son las infecciones por el virus del papiloma humano, exposición in útero del DES, inmunocompromiso, irritación crónica (por el uso de pesario o por prolapso), y radiación por cáncer de cérvix. Otros factores de riesgo posibles son la infección por el Virus del Herpes Simple y el tabaquismo.

Patología

El carcinoma de células escamosas constituye del 85% al 90% de los casos. Inicialmente se disemina superficialmente dentro de la pared vaginal y luego invade los tejidos paravaginales y los parametrios (Figura 13.4). Las metástasis a distancia se presentan generalmente en los pulmones e hígado. El adenocarcinoma constituye el 8% al 10% de los casos, tiene un pico de incidencia entre los 17 y 21 años de edad y difiere del primero en con un incremento en las metástasis pulmonares e involucro de los ganglios pélvicos (Figura 13.5, 13.6). Raramente se han descrito al melanoma (Figura 13.7 a Figura 13.9) y al sarcoma como tumores vaginales primarios. El carcinoma adenoescamoso es un tumor epitelial mixto raro y agresivo que comprende del 1% al 2% de los casos. El resto de los tipos histológicos incluyen los sarcomas, melanomas malignos, linfomas, y rhabdomiosarcomas embrionarios.

Características clínicas

La mayoría de las pacientes independientemente de la estirpe histológica, se presentan con flujo y sangrado vaginal primario (58%-85%). La mayoría de los sangrados anormales son en la posmenopausia (70%), pero el sangrado intermenstrual, poscoital, y menorragia también se han reportado. El dolor se presenta entre el 15% y 30% y probablemente refleje la extensión de la enfermedad más allá de la vagina. Hay dolor vesical o urgencia urinaria en el 20% debido a la proximidad de la vejiga al cuello de la vagina. 10% de las pacientes se queja de la presencia de una masa o prolapso vaginales. Puede no haber síntomas en el 10 al 27% de los casos. A pesar de que por lo general la NIVA no se diagnostica sin colposcopio, se puede ver una leucoplaquia o placas ligeramente rojas. La NIVA generalmente está en el tercio superior y la pared posterior de la vagina (Figura 13.10). Hasta el 38% de las pacientes con cáncer de vagina que tienen la historia de una histerectomía, tienen el cáncer confinado a la cúpula. Cuando es carcinoma escamoso, la mitad son ulcerativos, 30% exofíticos (Figura 13.11) y el resto son anulares y constrictores.

En contraste, los adenocarcinomas de células claras son polipoides, nodulares o papilares.

Estudios para el diagnóstico

El examen de rutina de la vagina incluye una visualización con la colocación de un espejo que se debe rotar lateralmente para observar adecuadamente las paredes anterior y posterior, y la palpación cuidadosa de todas las paredes vaginales.

Las lesiones preinvasoras se pueden diagnosticar mediante estudio colposcópico y se deben tomar biopsias dirigidas por colposcopia o mediante tinción con Lugol de todas las lesiones visibles. Las dos terceras partes superiores de la vagina tienen poca sensibilidad y generalmente se pueden tomar biopsias sin anestesia, pero el tercio distal siempre debe colocarse anestesia.

En una mujer que fue sometida a histerectomía que tiene una citología anormal, pero no hay evidencia visible de alguna lesión vaginal, se debe quitar toda la cúpula vaginal y someterla a estudio histológico ya que la lesión pudo quedar enterrada en el cierre del muñón vaginal.

En ocasiones, si la vagina está muy estenótica o existe mucha molestia en la revisión en el consultorio, puede ser necesaria una revisión bajo anestesia.

En todos los casos se toma tele de tórax, y en casos de sospecha de estadio avanzado, se hace cistoscopia y proctoscopia.

Estadificación

La clasificación que se sigue es la del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC), mejor conocida como TNM, y las definiciones de las categorías T corresponden a los estadios aceptados por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y ambos sistemas se incluyen para comparación. (Tablas 13. 1 y Tablas 13.2)

Tratamiento

Para lesiones preinvasoras, los tratamientos con láser o con 5-fluorouracilo son aceptados. Más recientemente se ha investigado el uso de imiquimod, que parece ser prometedor.

La adenosis vaginal se encuentra frecuentemente en mujeres que tuvieron una exposición *in útero* al DES y puede coexistir con adenocarcinoma de células claras, aunque raramente progresa a adenocarcinoma. La adenosis es reemplazada por metaplasia escamosa, que ocurre de manera natural, y requiere seguimiento pero no tratamiento.

Para el tratamiento de las lesiones invasoras se deben de considerar los siguientes factores: el estadio, el tamaño y la localización de la lesión, la presencia o ausencia del útero y, si ha recibido previamente radiaciones.

En mujeres histerectomizadas más de la mitad se encuentran limitadas al tercio superior de la vagina, mientras que en las que tienen útero, solo una tercera parte la presenta en este sitio. Los ganglios a donde drenan difieren de acuerdo a la localización, en la superior a los pélvicos y en la inferior a los inguinales.

Las alternativas de tratamiento en los estadios tempranos son la cirugía o la radioterapia, ambos altamente efectivos; mientras que la radioterapia (posiblemente con quimioterapia como radiosensibilizador) es el tratamiento primario para estadios más avanzados. No se ha visto que la quimioterapia sea curativa para los casos avanzados, y no hay esquemas de medicamentos estándares pero, considerando la rareza de estas pa-

cientes, deben proponerse como candidatas para ensayos clínicos en un intento de mejorar la supervivencia o el control local.

Complicaciones

La mayor complicación es la pérdida de la función vaginal, y la disfunción sexual provocada por el mismo tumor y por los tratamientos quirúrgicos o de radioterapia, lo que conlleva, además del mismo diagnóstico oncológico, a un problema psicológico importante incluyendo la depresión.

Pronóstico

El pronóstico depende principalmente del estadio de la enfermedad, pero la supervivencia se reduce en pacientes mayores de 60 años, que están sintomáticas al momento del diagnóstico, que tiene lesiones en el tercio medio y el tercio inferior de la vagina, o que tienen tumores poco diferenciados. Además, se ha visto que el tamaño del involucro de la pared vaginal tiene una correlación significativa con la supervivencia y el estadio de la enfermedad en pacientes con carcinoma escamoso.

Prevención

La incidencia del cáncer de vagina es tan baja, que no hay un método de tamizaje. La citología vaginal no está indicada para pacientes con histerectomía por causas benignas. Solamente está indicado en mujeres que tuvieron una histerectomía indicada por una lesión intraepitelial o cáncer del tracto genital inferior, o aquellas mujeres con el antecedente de exposición *in útero* al DES durante el primer trimestre del embarazo en quienes deben llevar un seguimiento cuidadoso y un buen manejo ya que la enfermedad puede ser altamente curable.

La colposcopia está indicada cuando el resultado de un Papanicolaou es anormal y se debe tomar biopsia de todas las áreas sugestivas de lesiones de alto grado o cáncer invasor.

Como prevención están la práctica de “sexo seguro”. La aplicación de la vacuna del VPH es fundamental, toda vez que se han encontrado los virus tipo 16 y tipo 18 en el 64% de los casos de NIVA 2/3, la eficacia en la reducción de infecciones persistentes por VPH tipo 16 es del 100%.

Lecturas recomendadas

1. Duong ThH, Flowers L. Vulvo-vaginal cancers: risks, evaluation, prevention and early detection. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:783-802
2. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2010; p. 97-119.
3. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.576-598.
4. Torres Lobatón A. Cáncer de vagina. En: Torres-Lobatón A, editor.Cáncer Ginecológico, México:McGraw Hill; 2004. p 255-264.
5. Olaya Guzman EJ. Cáncer de Vagina. En: Medina-Villaseñor EA, Martínez-Macías R, editores. Fundamentos de Oncología, 1ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM; 2009. p. 373-377.
6. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:3-4
7. At-A Glance. Vagina. En: Edge SB, et al, editores. American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.p.387-393.
8. Solomovitz BM, Coleman RL. Invasive Cancer of the Vagina. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p.245-260.

Tabla 13.1.

Definiciones Cáncer de Vagina TNM y FIGO*Categorías TNM/Estadios FIGO (en números romanos)***Tumor primario (T)**

TX: No se puede determinar el tumor primario

T0: No hay evidencia del tumor primario

Tis/0. Carcinoma *in situ**

T1/I: Tumor confinado a la pared vaginal.

T2/II: Tumor que invade los tejidos subvaginales pero no se extiende a la pared pélvica**

T3/III: Tumor que se extiende a la pared pélvica*

T4a/IVA: Tumor que invade la mucosa de la vejiga o el recto y/o extensión directa más allá de la pelvis verdadera (el edema Buloso no es suficiente evidencia para clasificar un tumor como T4).

La FIGO ya no incluye el Tis.** Se define a la pared pélvica como músculo, fascia, estructuras neurovasculares, o porciones esqueléticas de los huesos pélvicos.***Ganglios linfáticos regionales (N)**

NX: Los ganglios regionales no se pueden determinar.

N0: No hay metástasis a los ganglios regionales.

N1/III: Metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos o inguinales.

Metástasis a distancia (M)

M0: No hay metástasis a distancia.

M1/IVB: Metástasis a distancia.

Tabla 13.2.

Agrupación por estadios AJCC**Estadio 0***

Tis, N0, M0

Estadio I

T1, N0, M0

Estadio II

T2, N0, M0

Estadio III

T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3, N1, M0

T3, N0, M0

Estadio IV

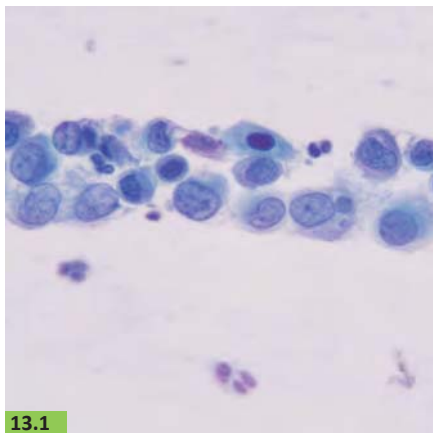
Estadio IVA

T4, cualquier N, M0

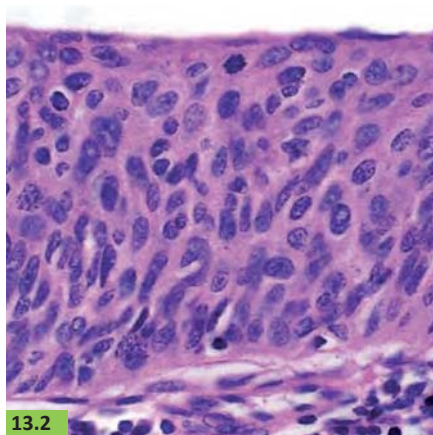
Estadio IVB

Cualquier T, cualquier N, M1

** La FIGO ya no incluye el Estadio 0 (Tis)*



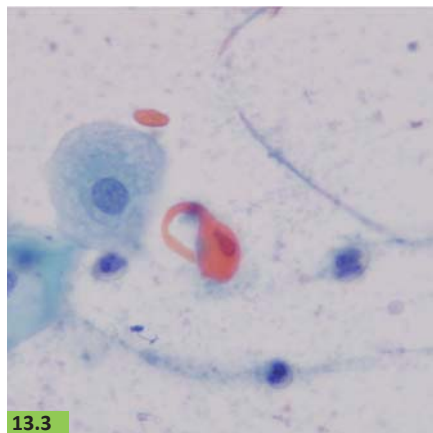
13.1



13.2

13.1. Tinción papanicolaou en una Citología vaginal, lesión de alto grado. Hay pérdida de la relación núcleo citoplasma (aumento en los tamaños nucleares) la cromatina es irregular, algunos núcleos están en tinta china. 40x. Hay antecedente de lesión de alto grado reseca en un cono previo.

13.2. Neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado (NIVA 3). Pérdida de la maduración de todo el espesor del epitelio con importante atipia, pleomorfismo y actividad mitótica, sin ruptura de la membrana basal. (H-E).



13.3



13.4

13.3. Citología vaginal. Carcinoma epidermoide 10x papanicolaou. Se observa un queratinocito con citoplasma naranja y prolongaciones. Núcleo irregular.

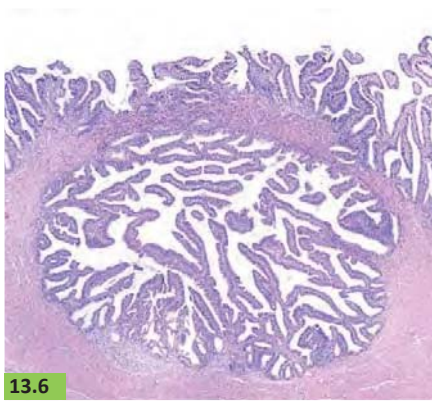
13.4. Carcinoma escamoso de vagina. Imagen macroscópica de una pieza de colpectomía, que formaba parte de una resección más amplia, que incluía histerectomía total y anexectomía bilateral. Se observan en el margen derecho de la imagen, varias formaciones excrescentes de superficie verrucosa, que histológicamente correspondieron a un carcinoma escamoso. No se objetivó lesión cervical.



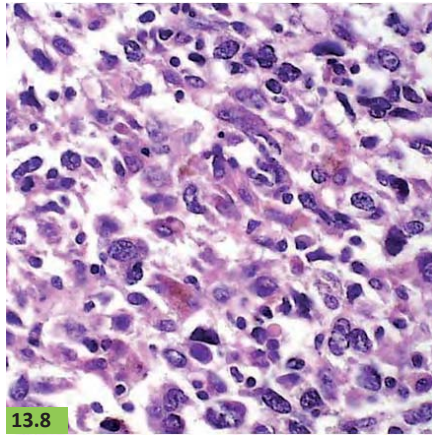
13.5



13.7



13.6



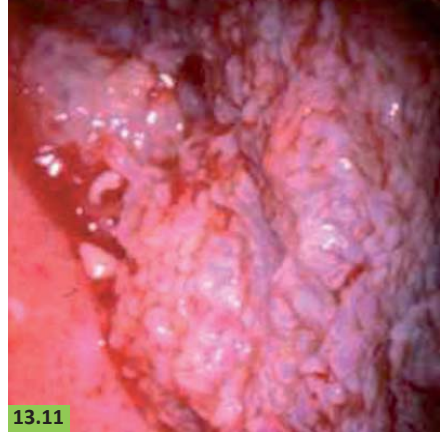
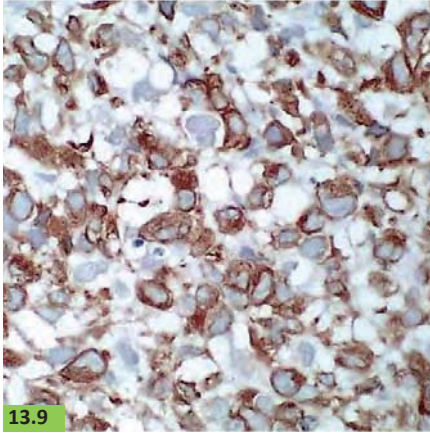
13.8

13.5. Adenocarcinoma Villoglandular primario de vagina. Mucosa vaginal con múltiples áreas de aspecto granular y eritematoso.

13.6. Adenocarcinoma villoglandular primario de vagina. Fotomontaje en el que se identifica una neoplasia papilar que ocupa la porción superficial del epitelio. (H-E).

13.7. Melanoma de vagina. Por debajo del epitelio se identifican células neoplásicas de aspecto epiteliode con pigmento en su citoplasma. (H-E).

13.8. Melanoma de vagina. Células neoplásicas de aspecto epiteliode con pigmento en el citoplasma celular, pleomorfismo y actividad mitótica.



13.9. Melanoma de vagina. Intensa y difusa inmunoreactividad para melanin A en el citoplasma de las células neoplásicas. (IH).

13.10. Neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado, hallazgos colposcópicos.

13.11. Carcinoma invasor vaginal. Tumoración exofítica vaginal.

CÁNCER DE LA TROMPA DE FALOPIO

Fallopian Tube Cancer

Efraín A. Medina Villaseñor, Juan Carlos Oliva Posada,
Alfonso Torres Lobatón, Pedro Antonio Oliver Parra,
Patricia Barrón Rodríguez.

Definición

El carcinoma de trompa de Falopio es una neoplasia maligna que se origina de forma primaria en la trompa de Falopio o tuba uterina; tanto en sus características histológicas como en su comportamiento clínico, el carcinoma de trompa de Falopio es similar al cáncer de ovario. El cáncer de trompas de Falopio es de origen epitelial y en su mayor parte de histología serosa. Las trompas de Falopio son afectadas por otras localizaciones primarias, principalmente los ovarios, endometrio, el tracto gastrointestinal o la mama. Pueden ser afectadas secundariamente por un cáncer primario de peritoneo.

Clasificación

Anteriormente se clasificó a los tumores de trompa de Falopio en tres clasificados histológicos: grado 1 que correspondía a lesiones papilares; grado 2, lesiones papilares-alveolares y grado 3, lesiones areolares-medulares. Actualmente el grado del tumor se clasifica como bien, moderadamente o pobremente diferenciado.

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de las trompas de Falopio es el tumor ginecológico menos frecuente. Su rango de frecuencia oscila entre el 0.3% y 1% de todos los

cánceres ginecológicos. Se observa con mayor frecuencia entre la quinta y sexta década de la vida, con un promedio de edad de 55 a 60 años, aunque se han reportado casos de aparición desde los 18 años de edad. En E.U. se ha estimado una frecuencia de 3.6 casos por millón de mujeres. En México, se desconoce su incidencia ya que no se tiene un registro de esta patología por la rareza de su presentación.

La etiología del cáncer de las trompas de Falopio permanece desconocida. Pero se ha asociado a procesos inflamatorios e infecciosos pélvicos como la salpingitis crónica; a enfermedades venéreas, tuberculosis genital y a endometriosis; se relaciona con antecedentes de infertilidad o baja paridad, estado posmenopáusico, y mutaciones del gen BRCA 2 y BRCA 1, asociado a la línea de cáncer mamario-ovario; anomalías de otros genes como en c-erb, B2 y P53, y mutaciones en K ras. La rareza de este tumor hace que cualquiera de estos factores etiológicos sea poco probable como causantes del carcinoma.

Patología

El carcinoma de trompas de Falopio para considerarse primario tiene que tener su origen en la mucosa del endosálpinx con un patrón papilar. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma. Otros tipos histológicos menos frecuentes son de células claras, endometroide, adenoescomoso, carcinoma de células escamosas, sarcoma, coriocarcinoma y teratoma maligno. Se han encontrado otros tumores en las trompas de Falopio como los sarcomas, en su mayor parte tumores mesodérmicos mixtos malignos; tumores trofoblásticos, como el coriocarcinoma primario de la trompa; y tumores metastásicos, que frecuentemente provienen del ovario o endometrio. Otras localizaciones primarias raras son mama y el tracto gastrointestinal. Con mayor frecuencia las lesiones se originan en el tercio proximal, se han sugerido los siguientes criterios para determinar el diagnóstico definitivo de carcinoma de trompas de Falopio.

- Criterios macroscópicos:
 - Las trompas al menos en su porción distal, son anormales.
 - Crecimiento papilar en el endosálpinx.
 - El útero y los ovarios son completamente normales, o están afectados por una lesión diferente del cáncer.

- Criterios microscópicos:

El epitelio del endosálpinx esta reemplazado totalmente o en parte por adenocarcinoma y el carácter histológico de las células se parecen al epitelio del endosálpinx.

El endometrio y los ovarios son normales o contienen una lesión maligna que por su tamaño, distribución, y apariencia histológica, es secundaria a un tumor tubárico primario.

Ha sido excluida claramente la tuberculosis.

- Criterios adicionales:

Macroscópicamente, el tumor principal está en la trompa.

Microscópicamente, debe estar afectada la mucosa y debe mostrar un patrón papilar.

Debe ser demostrable la transición entre el epitelio tubárico benigno y maligno.

Aspecto macroscópico

La trompa afectada esta aumentada de tamaño por el crecimiento intraluminal del tumor, con aspecto fusiforme. Al abrir la trompa se encuentra en la luz una masa solida con áreas hemorrágicas y necróticas. El tumor puede aparecer en cualquier parte de la trompa de Falopio, más frecuente en la región ampular.

Los cánceres tubáricos se diseminan del mismo modo que los tumores malignos epiteliales ováricos, principalmente mediante exfoliación transcelómica de células que se implantan por toda la cavidad peritoneal. La forma de metastatizar es intraperitoneal a través del orificio tubárico. La localización más frecuente de metástasis es el peritoneo, seguido por los ovarios y el útero.

Características clínicas

La hemorragia vaginal es el síntoma de presentación más frecuente en el carcinoma de trompas de Falopio. Existe una triada clásica de síntomas y signos caracterizado por flujo vaginal acuoso, conocido como *hydrops tubae profluens*; dolor pélvico y presencia de una masa pélvica. Sin embargo esta triada solo se observa en el 15% de los pacientes. El dolor es de naturaleza cólica, constante y sordo. El flujo vaginal se produce típicamente como la eliminación de líquido manchado de sangre. El hallazgo más frecuente en la exploración física es una masa pélvica elongada. Puede existir

la presencia de ascitis y manifestaciones de carcinomatosis peritoneal.

Estadificación

El cáncer de trompas de Falopio se clasifica de acuerdo a lo establecido por la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). La estadificación se basa en los hallazgos quirúrgicos de la cirugía (Tabla 14.1 a Tabla 14.3).

Tabla 14.1.

Estadificación cáncer de trompa de Falopio, AJCC y FIGO 2009.

TNM categoría	FIGO	Descripción
TX		Tumor primario no puede ser determinado
TO		Sin evidencia de tumor primario
Tis*		Carcinoma <i>in situ</i> (limitado a la mucosa de la trompa)
T1	I	Tumor limitado a la trompa de falopio
T1a	IA	Tumor limitado a una trompa, con extensión a submucosa y/o muscular pero sin llegar a la serosa, no ascitis
T1b	IB	Tumor limitado a ambas trompas con extensión a la submucosa y/o muscular, pero sin llegar a la serosa, no ascitis
T1c	IC	Tumor en estadio IA o IB con extensión a la serosa, o con ascitis con células malignas o con lavado peritoneal positivo
T2	II	Tumor afectando a una o ambas trompas con extensión a la pelvis
T2a	IIA	Extensión y/o metástasis al útero o a los ovarios.
T2b	IIB	Extensión a otras estructuras pélvicas
T2c	IIC	Tumor en estadio IIA o IIB pero con ascitis con células malignas o con lavado peritoneal positivo.
T3	III	Tumor que afecta a una o ambas trompas con implantes peritoneales fuera de la pelvis.
T3a	IIIA	Implantes peritoneales microscópicas fuera de la pelvis.
T3b	IIIB	Implantes peritoneales macroscópicas fuera de la pelvis menores de 2cm, ganglios linfáticos negativos
T3c	IIIC	Implantes peritoneales mayores de 2cm y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos
IV	IV	Tumor que afecta a una o ambas trompas con metástasis a distancia. Si existe derrame pleural debe ser positivo citológicamente para ser considerado estadio IV. Si hay metástasis en parénquima hepático se considera estadio IV

*La FIGO no incluye estadio O (Carcinoma *in situ*)

Tabla 14.2.

Clasificación cáncer de trompa uterina, TNM, 7a ed AJCC

TNM	FIGO	Descripción
Ganglios linfáticos regionales (N)		
NX		Ganglios linfáticos no pueden ser determinados
NO		Sin metástasis de ganglios linfáticos regionales
N1	IIIC	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)		
MO		Sin metástasis a distancia
M1	IV	Metástasis a distancia, se excluyen metástasis dentro de la cavidad peritoneal.

Tabla 14.3.

Etapa Clínica Cáncer de trompa uterina, AJCC y FIGO

Etapa	T	N	M
Etapa O*	Tis	NO	MO
Etapa I	T1	NO	MO
Etapa IA	T1a	NO	MO
Etapa IB	T1b	NO	MO
Etapa IC	T1c	NO	MO
Etapa II	T2	NO	MO
Etapa IIA	T2a	NO	MO
Etapa IIB	T2b	NO	MO
Etapa IIC	T2c	NO	MO
Etapa III	T3	NO	MO
Etapa IIIA	T3a	NO	MO
Etapa IIIB	T3b	NO	MO
Etapa IIIC	T3c	NO	MO
	Cualquier T	N1	Mo
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

La FIGO* no incluye Etapa 0 (Carcinoma *in situ*).

Diagnóstico

El diagnóstico rara vez se realiza antes del procedimiento quirúrgico. Los estudios de imagen de la pelvis habitualmente demuestran la existencia de una masa anexial solida, quística o compleja. No hay un patrón específico que diferencie un tumor tubárico de un hidrosálpinx o de un piosálpinx, el hallazgo normalmente se correlaciona con una masa anexial. La tomografía computarizada o la resonancia magnética pueden ser útiles para evaluar la extensión a otras estructuras intraabdominal o retroperitoneales. Se ha utilizado el marcador tumoral CA-125, ya que se ha encontrado elevado, pero no es específico de esta patología.

Diagnóstico diferencial

El carcinoma de trompas de Falopio raramente forma parte del diagnóstico diferencial de las masas pélvicas. El diagnóstico diferencial se tendrá que realizar con enfermedades benignas que afectan las trompas de Falopio que provoquen aumento de la misma, como es el caso de la endometriosis, embarazo ectópico, hidrosálpinx y abscesos tubo-ováricos y con patologías malignas entre estas las más frecuentes: cáncer de ovario y endometrio.

Tratamiento

- Cirugía

El tratamiento para el cáncer de trompa de Falopio es similar al cáncer de ovario. Los pacientes con carcinoma tubárico deben someterse a histerectomía abdominal y una salpingooforectomía bilateral. Cuando se localiza el tumor macroscópicamente en la trompa debe realizarse una técnica de estadificación cuidadosa que incluye lavados peritoneales, la inspección y palpación sistémica de las superficies peritoneales. Es necesario realizar una omentectomía, linfadenectomía pélvica, y paraórtica bilateral, además de toma de biopsias peritoneales. En los casos donde el tumor se encuentra con diseminación fuera de la trompa, se deberá realizar un esfuerzo máximo para reducir la masa tumoral esperando dejar una enfermedad residual < 1 cm.

- Quimioterapia

Debido a la rareza de esta patología aun no se tienen estudios controlados. Por su similitud con el cáncer ovárico, los fármacos más utilizados

y activos son el platino y los taxanos. El cisplatino o el carboplatino más paclitaxel muestran resultados de respuesta y supervivencia similares al cáncer de ovario. Otros quimioterápicos efectivos para cáncer ovárico parecen también ser activos para carcinoma de trompas de Falopio como docetaxel, etoposido, topotecan, gemcitabina y doxorubicina liposómica.

- Tratamiento hormonal

El epitelio tubárico es hormonalmente sensible, se han identificado receptores de estrógenos y progesterona en los carcinomas de las trompas de Falopio; no obstante, no se cuenta con ensayos clínicos que apoyen su eficacia frente al cáncer de trompas de Falopio.

- Radioterapia

El tratamiento con radiación del cáncer de trompas de Falopio sigue siendo poco claro por la falta de uniformidad en los criterios de estadificación, campos de tratamiento, dosis, tamaño de la fracción y el tipo de radiación a utilizar. Se ha utilizado radiación abdominal completa pero su eficacia es escasa.

Pronóstico y recurrencia

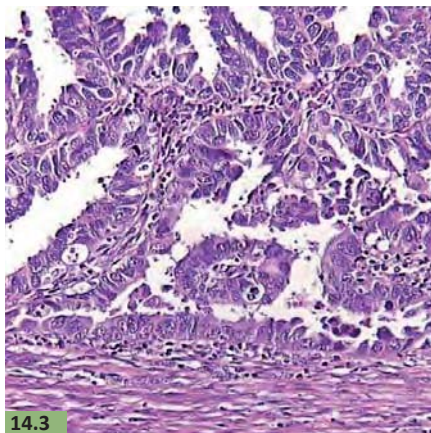
El factor pronóstico más importante que se correlaciona con la supervivencia es el estadio de la enfermedad. Las tasas de supervivencia oscilan entre el 40% al 60% en estadios tempranos (estadios 1 y 2), y entre el 0% al 16% para la enfermedad más avanzada (estadios 3 y 4). Las recurrencias normalmente aparecen en regiones lejanas como ganglios supraclaviculares, pulmones, cerebro, riñón y axila.

Lecturas recomendadas

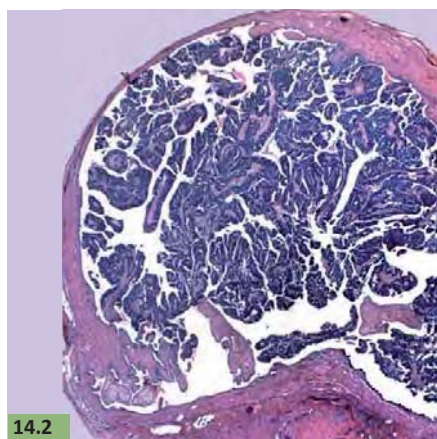
1. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010; p.207-236.
2. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.443-508.
3. Torres Lobatón A, Oliva Posada JC. Cáncer de la trompa de falopio. En: Torres-Lobatón A, editor.Cáncer Ginecológico, México:McGraw Hill; 2004. p 265-274.
4. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105:3-4
5. At-A Glance. Fallopian Tube. En: Edge SB, et al, editores. American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.p.429-436.
6. Bidus Ma, Maxwell GL, Rose GS. Fallopian Tube Cancer. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p.357-368.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology, Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer V2. 2013. Disponible en: <http://www.nccn.org>.



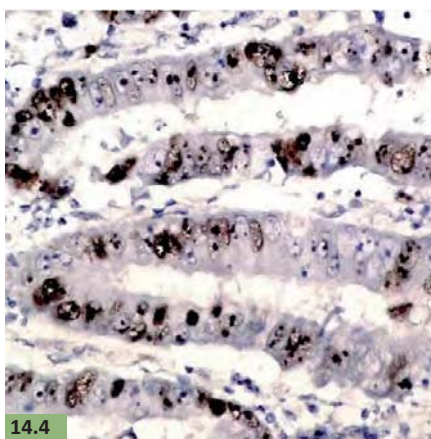
14.1



14.3



14.2



14.4

Figura 14.1. Aspecto macroscópico de carcinoma papilar seroso primario de trompa uterina. La neoplasia dilata la luz de la salpinge y protruye a través de la fimbria.

Figura 14.2. Aspecto panorámico de carcinoma papilar seroso de trompa uterina. La neoplasia presenta un patrón papilar complejo con tallos fibrovasculares. (H-E).

Figura 14.3. Carcinoma papilar seroso de trompa uterina. La neoplasia presenta marcado pleomorfismo nuclear. (H-E).

Figura 14.4. Carcinoma papilar seroso con positividad nuclear a p53. (I-H).

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Gestational Trophoblastic Disease

Emilio José Olaya Guzmán, Carlos Eduardo Aranda Flores,
Adrian Oscar Ibáñez García, Efraín A. Medina Villaseñor,
Jorge Armando Pérez Castro.

Definición

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) está constituida por un grupo de alteraciones de la gestación, benignas y malignas, caracterizadas por la proliferación en grados variables de las células sincitiales y de Langhans del trofoblasto, por la generación hidrópica de las vellosidades coriales y por la producción de fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica (β -hGC), con o sin embrión o feto.

La clasificación que se utiliza es la de la Organización Mundial de la Salud de 1983 y comprende términos histopatológicos como términos clínicos. (Tabla 15.1 y Tabla 15.2).

- Mola Hidatiforme: se define como un producto de la concepción caracterizado por edema vesicular y distensión de las vellosidades placentarias, con proliferación microscópica del cito y sincitio trofoblasto en diferentes grados e hiperplasia, y con escasos vasos sanguíneos por desintegración y pérdida de los mismos. En la mola completa no hay elementos embrionarios o fetales y en la mola parcial si los hay.
- Mola Invasora: también llamada corioadenoma destruens, consiste en la infiltración local del trofoblasto hacia el miometrio y vasos sanguíneos, y que rara vez produce metástasis. Microscópicamente se caracteriza por hiperplasia del citotrofoblasto y elementos sincitiales y persistencia de estructuras vellosas.

- Coriocarcinoma: es la proliferación maligna del tejido citotrofoblástico sin vellosidades corailes. El músculo uterino y los vasos sanguíneos son invadidos con áreas de hemorragia y necrosis. El tejido trofoblástico invade los tejidos normales y se disemina a sitios lejanos, los más comunes son pulmones, cerebro, hígado, pelvis, vagina, bazo, intestinos, y riñones.

- Tumor trofoblástico del sitio placentario: es la proliferación anormal de células del citotrofoblasto en el sitio de implantación de la placenta que se asemeja a una forma exagerada de endometritis sincitial. Las células trofoblásticas infiltran el miometrio y hay una invasión vascular. En las células tumorales hay lactógeno placentario, mientras que la tinción por inmunoperoxidasa para hGC solo es positiva en células dispersas, y la hGC sérica es relativamente baja.

Epidemiología

La ETG corresponde al 1% de los cánceres del sistema reproductivo femenino. La frecuencia de presentación es muy variable en diferentes partes del mundo. Oscilan entre 23 a 465/100,000 embarazos quedando México en 240/100,000. Respecto al coriocarcinoma se presenta de 2 a 7 en Estados Unidos y América Latina hasta 1,754/100,000 en Indonesia.

Es de suma importancia comprender que posterior a un embarazo molar, el riesgo de un segundo embarazo molar es del 1% al 2% (esto es, un embarazo molar en 1 a 2/100 embarazos) y, después de un segundo embarazo molar el riesgo de un tercero es del 20% (1/5 embarazos). Entre el 2% al 4% de las molas hidatiformes progresan a ser coriocarcinomas. Pero solo la mitad de los coriocarcinomas inician como embarazos molares. Cerca de una cuarta parte de todos los coriocarcinomas se desarrollan en mujeres que han tenido un aborto y otra cuarta parte ocurren después de un embarazo y parto normales.

Etiología

Estudios citogenéticos han caracterizado los dos síndromes molares. En el 90% de las molas completas hay un cariotipo 46XX derivado de cromosomas paternos (juego haploide paterno que reemplaza totalmente la contribución materna mediante su propia duplicación); eventualmente hay un cariotipo 46XY resultado de la fecundación dispérmica (por dos

espermatozoides, uno 23X y el otro 23Y) de un ovocito vacío. En tanto que, para las molas parciales, la mayoría de las veces se debe a un error en el que un ovocito normal es fertilizado por dos espermatozoides o por un espermatozoide duplicado, dando como resultado un cariotipo triploide 69 XXY (70%), 69XXX (27%) y 69XYY (3%). No se sabe el motivo por el cual las molas se vuelven invasoras, pero ocurren con mayor frecuencia cuando son completas que cuando son parciales. Lo mismo sucede con el coriocarcinoma que generalmente deriva de una mola persistente (generalmente completa). También pueden desarrollarse cuando pequeños pedazos de tejido se quedan en el útero después de un aborto espontáneo, aborto inducido, o embarazo normal a término. Se han visto cambios en algunos genes en las células del coriocarcinoma, pero no se sabe qué causa estos cambios.

Factores de riesgo

Un factor de riesgo es cualquier cosa que afecte la posibilidad de tener la enfermedad. Tener uno, o incluso varios factores de riesgo, no significa que la persona vaya a padecer la enfermedad.

Hay varios factores de riesgo que pueden incrementar la posibilidad de desarrollar una enfermedad trofoblástica gestacional.

- **Edad:** la ETG ocurre en mujeres en edad fértil. El riesgo de presentar una mola completa es en mayores de 40 años y menores de 20 años. El riesgo es aún más alto en mayores de 50 años, en quienes en un tercio de los embarazos sucede una mola hidatiforme completa. La edad es un factor menor para las molas parciales.
- **Embarazo molar previo:** una vez que la mujer ha tenido un embarazo molar el riesgo de tener otro embarazo molar aumenta. El riesgo total para embarazos posteriores es de 1% a 2% y aumenta entre más embarazos molares haya tenido.
- **Abortos previos o problemas para embarazarse:** mujeres con cualquiera de estos problemas tiene un riesgo aumentado, aunque el riesgo total sigue siendo bajo.
- **Tipo sanguíneo:** las mujeres con tipo sanguíneo A o AB tiene un riesgo un poco mayor a los tipos B u O.
- **Anticonceptivos orales:** las mujeres que los han tomado son más propensas a padecer ETG cuando se embarazan. Entre mayor sea

el tiempo tomándolas, mayor es el riesgo de padecerlo, aunque el riesgo sigue siendo bajo y no supera el beneficio de usarlas.

- Estatus socioeconómico: las mujeres con bajo nivel socioeconómico tienen un riesgo aumentado, las razones no son claras, pero se ha sugerido que es por la dieta.
- Dieta: niveles bajos de beta-caroteno en la dieta se han asociado a riesgo aumentado de presentar embarazos de mola completa.
- Historia familiar: en muy raras ocasiones, varias mujeres de la misma familia presentan uno o varios embarazos molares.

Patología

Cada una de las variantes de la enfermedad tiene diferentes formas de presentación y evolución. La mola hidatiforme tiene un comportamiento benigno y termina al momento de la evacuación del útero en la mayoría de las veces, aunque la mola completa tiene un riesgo de malignidad entre el 85 al 15% (Figura 15.1 y Figura 15.2) y la mola parcial del 1.5% al 6% (Figura 15.3 y Figura 15.4). En cambio, la mola invasora, que se origina en el 15% de las molas completas por invasión al miometrio de manera directa o a través de los vasos sanguíneos, si bien tiene un comportamiento benigno puede dar más complicaciones, e incluso hay un riesgo del 6% al 10% de desarrollar un coriocarcinoma. El coriocarcinoma, es un tumor maligno que procede en un 50% de un embarazo molar, 25% de un aborto espontáneo, 22.5% de un embarazo normal y 2.5% de un embarazo ectópico. Aún con el riesgo de tener metástasis, existe la posibilidad de curarlo. El tumor del sitio placentario se origina de la implantación invasora de las células trofoblásticas intermedias, posterior a un embarazo a término o a una mola hidatiforme. Tiene un espectro amplio de su comportamiento clínico, desde una enfermedad auto-limitada hasta un comportamiento agresivo con metástasis.

Características clínicas

En las molas completas en más del 80% se presenta sangrado transvaginal asociado a anemia severa en 10% de los casos, hay expulsión de vellosidades hidrópicas, hay un aumento de tamaño exagerado del útero en relación a la edad gestacional en el 50% de los casos, y pueden presentar diferentes manifestaciones asociadas a los niveles elevados de la

fracción β -hGC como preeclampsia, hipertiroidismo (elevación de hormonas tiroideas, taquicardia, rubor) e, hiperémesis gravídica.

En las molas parciales, en cambio, los signos y síntomas son los de una amenaza de aborto o aborto incompleto, con un útero acorde a la edad gestacional o de menor tamaño y, sangrado transvaginal.

La mola invasora se presenta posterior a la evacuación de una mola completa, con sangrado vaginal persistente, la involución uterina no es completa o hay asimetría uterina.

El coriocarcinoma se presenta con sangrado uterino, o sangrado de los sitios donde tenga metástasis, principalmente pulmón llevando a insuficiencia pulmonar.

El tumor del sitio placentario puede presentarse con amenorrea o sangrado uterino anormal en el 90% de los casos y, puede haber o no crecimiento uterino.

Diagnóstico diferencial

Se debe hacer el diagnóstico diferencial entre cada tipo histopatológico, lo ideal es referirlo a un centro de concentración ya que se ha visto que el manejo de pacientes con enfermedades poco comunes mejora cuando se hace esto. Evidentemente hay que diferenciarlos de una amenaza de aborto o de aborto incompleto o completo.

Estudios para el diagnóstico

Bajo la sospecha clínica posterior a un evento de sangrado transvaginal con la expulsión de vellosidades hidrópicas en una mola completa se hace un ultrasonido (US) que muestra un útero aumentado de tamaño para la edad gestacional, con múltiples áreas hipoecóicas que tienen reforzamiento acústico posterior; hay ausencia de feto, cordón umbilical o membranas amnióticas (Figura 15.5 y Figura 15.6) y, hasta en una tercera o cuarta parte de los casos, se identifican masas ováricas que corresponden a quistes tecaluteínicos. El diagnóstico es más complejo en una mola parcial, en el seguimiento del embarazo se hace un US que puede mostrar espacios quísticos focales en la placenta y un incremento en el diámetro transversal del saco gestacional, y se puede ver un feto cuando el embarazo está avanzado (Figura 15.7 a 15.9).

En todos los casos se toman exámenes de sangre que incluyan biome-

tría hemática completa y la fracción β -hGC, y una tele de tórax (TT). En caso de sospecha de metástasis se pueden hacer ultrasonido transvaginal, resonancia magnética (RM) de cerebro y pélvica, y tomografía computada (TC) de abdomen y tórax, aún cuando para la clasificación y estadificación de la FIGO del año 2009 solo se consideren las metástasis pulmonares vistas en la TT (Figura 15.10). Un US hepático puede detectar enfermedad metastásica sospechada en la TC. La relación de los niveles de hGC de líquido cefalorraquídeo/suero mayor de 1:60 es más sensible en detectar metástasis cerebrales. Si hay hemorragia gastrointestinal, están indicadas la endoscopia alta y baja del tracto digestivo. También una arteriografía puede ser útil. Y, en caso de hematuria están indicadas una urografía excretora y una cistoscopia. En general el uso de la PET en cáncer puede ser útil cuando se piensa que hay metástasis o hay una recurrencia, pero no se sabe en dónde; sin embargo, en la ETG raramente se usa.

Estadificación

Si bien ha habido múltiples clasificaciones y estadificaciones a lo largo del tiempo, la última se formó en septiembre de 2000 en conjunto la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Trofoblástica, la Sociedad Internacional de Cáncer Ginecológico y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia fusionando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, en 2009 se publicaron las modificaciones a las clasificaciones de la FIGO y ésta no sufrió modificaciones. La AJCC tiene la clasificación TNM para esta entidad. Es importante recalcar que la enfermedad ganglionar se considera enfermedad metastásica. (Tabla 15.3, Tabla 15. 4 y Tabla 15.5).

El estadio se expresa en números romanos y la escala del riesgo en número arábigos ambos separados por dos puntos, eliminando el riesgo moderado y quedando de riesgo bajo cuando suman 6 ó menos puntos y de riesgo alto cuando suman 7 ó más puntos. (Tabla 15.6 y Tabla 17.7) En la clasificación anterior de la OMS de 1983 se dividían en bajo riesgo con 4 ó < puntos, riesgo moderado con 5 a 7 puntos, y riesgo elevado con 8 ó > puntos.

Además existe la clasificación del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) en el que también se establece el riesgo-pronóstico. (Tabla 15.8)

Tratamiento

Una vez completado el diagnóstico y estudios, tanto para la mola completa y la parcial, se procede a la evacuación del contenido uterino mediante aspiración mecánica (AMEU) seguida de un legrado uterino instrumentado (LUI). Se administra oxitocina por vía intravenosa durante y después del procedimiento.

En raras ocasiones, en las molas parciales, cuando el tamaño del feto no permite la AMEU, se puede terminar médicamente, sin embargo, estas pacientes pueden tener un riesgo aumentado de enfermedad trofoblástica persistente.

En mujeres que deseen una esterilización quirúrgica, se puede considerar una histerectomía con la mola *in situ*.

Si bien, no debe repetirse rutinariamente una evacuación después de un embarazo molar, hay el consenso de que una segunda evacuación hecha cuando sea necesario puede reducir significativamente el número de pacientes que requieran quimioterapia.

El tratamiento se basa en la clasificación en la que se encuentre cada paciente. Análisis multivariados demuestran que es la escala de la OMS, ahora incluida y modificada como puntajes en la de la FIGO desde el año 2000, la que tiene mejor correlación con la supervivencia, luego la de Hammond, incluida en la clasificación del ACOG, y por último la de la FIGO incluida en la última versión del 2000 como estadios.

Las indicaciones aceptadas para quimioterapia posterior a la evacuación de una mola son:

- Un patrón de regresión anormal de la fracción β -hGC (una elevación del 10% ó más o una meseta de tres niveles estables durante dos semanas).
- Un rebote de la fracción β -hGC.
- Diagnóstico histológico de coriocarcinoma o de tumor trofoblástico del sitio placentario.
- Presencia de metástasis.
- Niveles elevados de fracción β -hGC mayores de 20,000 UI/L por más de 4 semanas posteriores a la evacuación.
- Elevación persistente de la fracción β -hGC por 6 meses posterior a la evacuación.

El tipo de tratamiento se hace en función de los factores de riesgo y deben hacerse por un oncólogo médico, de preferencia en un centro de concentración para este tipo de enfermedades.

La respuesta completa a la quimioterapia se define como tres determinaciones semanales de niveles de la fracción β -hGC normales ($<2\text{UI/L}$).

Es importante mencionar que la modificación de los grupos de riesgo ha hecho que los porcentajes de respuesta completa a la quimioterapia sea menor en los grupos de bajo riesgo, requiriendo una segunda línea de quimioterapia un mayor porcentaje de ellos.

Algunos de los esquemas de quimioterapia más comúnmente usados son:

- MAC: methotrexate/leucovorin, actinominina-D, y ciclofosfamida o clorambucil.
- EMA-CO: etopósido, methotrexate/leucovorin, y actinomicina-D, seguido una semana después por ciclofosfamida y vincristina (Oncovorin).
- EMA-EP: etopósido, methotrexate/leucovorin, y actinomicina-D, seguido una semana después por etopósido y cisplatino.
- VBP: vinblastina, bleomicina, y cisplatino.

La radioterapia concurrente con quimioterapia se puede dar para pacientes con alto riesgo, con metástasis cerebrales.

En cuanto al tratamiento del tumor del sitio placentario, cuando no hay metástasis, la histerectomía es excelente, mientras que cuando hay metástasis, se debe dar tratamiento con varios medicamentos.

Complicaciones

Las complicaciones las podemos dividir en perioperatorias (evacuación del embarazo molar) y posoperatorias. Las primeras incluyen pérdida sanguínea excesiva y choque hipovolémico, coagulación intravascular diseminada, hipertiroidismo con tormenta tiroidea, síndrome de pulmón de choque, perforación uterina con hemoperitoneo o hematoma del ligamento ancho y rotura o torsión de los quistes luteínicos de la teca. Las segundas incluyen hemorragia tardía, síndrome de Asherman, complicaciones de quistes luteínicos de la teca persistentes (síndrome de hiperestimulación, ascitis, peritonitis y torsión), mola invasora con perforación

uterina y hemoperitoneo y, neoplasia trofoblástica gestacional maligna con diversas manifestaciones de acuerdo a los sitios de las metástasis. Obviamente, la histerectomía deja como secuela la infertilidad permanente.

Los efectos comunes secundarios de la quimioterapia incluyen pérdida de cabello, úlceras orales, pérdida del apetito, elevación de la probabilidad de infecciones (debido a la baja de glóbulos blancos), moretones o sangrado (debido a la baja de plaquetas) y fatiga (debido a la baja de eritrocitos). La mayoría de estos efectos son de duración corta y desaparecen una vez terminado el tratamiento.

Pronóstico

Los índices de curación de la MH son del 100%, para pacientes de bajo riesgo sin enfermedad metastásica se curan entre el 85% al 90% posterior a la quimioterapia inicial. En estas mismas pacientes con enfermedad metastásica, del 30% al 50% harán resistencia al primer medicamento requiriendo tratamientos alternativos. Para enfermas con riesgo moderado se debe usar un régimen con varios medicamentos aunque recientemente ya se han tratado igual que las de bajo riesgo, con resultados similares. En cambio, las mujeres de alto riesgo presentan una gran dificultad en el manejo y requieren una combinación de quimioterapia y el uso selectivo de cirugía y radioterapia con remisiones entre el 25% y el 86%.

El seguimiento es fundamental en todas las pacientes ya que en cualquier momento puede presentarse una recurrencia o una persistencia de la enfermedad. Además, se recomienda llevar un método anticonceptivo a aquellas mujeres que no quieran esterilización quirúrgica, con anticonceptivos orales o métodos de barrera por lo menos durante un año.

La forma de llevar el seguimiento es mediante determinaciones seriadas de fracción β -hGC sérica a intervalos de 1 a 2 semanas hasta que se obtengan dos negativas sucesivas, luego cada mes por 6 meses y cada 2 meses hasta completar el año de haberse vuelto negativa. Se hace exploración física, incluyendo la ginecológica, cada 2 semanas hasta la tener los niveles séricos negativos de la fracción β -hGC y luego cada 3 meses hasta completar el año. La tele de tórax solo se solicita al principio y se repite en caso de que los niveles de la fracción β -hGC se establezcan o se

eleven. La quimioterapia se inicia de inmediato si hay estabilización o elevación de los niveles de la fracción β -hGC.

Prevención

No hay métodos de tamizaje ni de prevención. Sin embargo, cuando existe el antecedente de un embarazo molar y se diagnostica un nuevo embarazo, se debe hacer un examen físico exhaustivo y tomar un ultrasonido en el primer trimestre de la gestación para confirmar un desarrollo fetal normal, y seis semanas después del parto tomar niveles de la fracción β -hGC para descartar la posibilidad de un coriocarcinoma.

Lecturas recomendadas

1. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83(Suppl 1):175-7.
2. El-Helw LM, Coleman RE, Everard JE, et al. Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009;113:306-311.
3. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010; p.255-268.
4. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.593-613.
5. Aranda Flores CE, Zárate Santos ME, Núñez Ramirez ME, Robledo Maldonado R. Enfermedad trofoblástica gestacional. En: Torres-Lobatón A, editor. *Cáncer Ginecológico*, México: McGraw Hill; 2004. P.191-203.
6. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:3-4
7. At-A Glance. Gestational Trophoblastic Tumors. En: Edge SB, et al, editores. American Joint Committee on Cancer, *AJCC Cancer Staging Manual*. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.p.437-444.
8. Ko EM, Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. *Clinical Gynecologic Oncology*. 8th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012.p.189-218.

10. Wang KL, Yang YC, Wang TY, et al. Treatment of gestational trophoblastic neoplasia according to the FIGO 2000 staging and scoring system: a 20 years' experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;23:1-5.

Tabla 15.1.

Términos Histopatológicos

1	Mola Hidatiforme (MH)	1a Mola Hidatiforme Completa 1b Mola Hidatiforme Parcial
2	Mola Invasora (MI)	
3	Coriocarcinoma (CC)	
4	Tumor Trofoblástico del Sitio Placentario	

Tabla 15.2.

Términos Clínicos

A	Enfermedad Trofoblástica Gestacional	MH, MI, CC
B	Tumor Trofoblástico Gestacional	Hay evidencia clínica de MI o CC pero no hay estudio histológico. Se subdivide de acuerdo al embarazo precedente como posmolar, posaborto, posparto o embarazo desconocido.
C	Tumor trofoblástico metastásico	Hay tumor trofoblástico gestacional que se ha extendido más allá del útero.

Tabla 15.3.

Definiciones TNM

Categorías TNM/Estadios FIGO(en números romanos)

Tumor primario (T)

TX: No se puede determinar el tumor primario

T0: No hay evidencia del tumor primario

T1/I: Tumor confinado a la pared vaginal.

T2/II: Tumor que se extiende a otras estructuras genitales (ovarios, trompas, vagina, ligamentos anchos) por metástasis o por extensión.

Ganglios linfáticos regionales (N)

No hay designación de los ganglios regionales en la estadificación de estos tumores. Las metástasis ganglionares se clasifican como enfermedad metastásica (M1).

Metástasis a distancia (M)

M0: No hay metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

M1a/III: Metástasis pulmonares.

M1b/IV: Todas las demás metástasis.

***Notas generales:**

Para la identificación de casos especiales de la clasificación TNM, se utilizan el sufijo "m" y los prefijos "y", "r" y "a". Aunque no afecta la clasificación. Indican la necesidad de un análisis separado.

El sufijo "m" indica la presencia de múltiples tumores primarios en un mismo sitio y se registra en paréntesis:

pT(m)NM

El prefijo "y" indica los casos que se clasificaron durante o después de la terapia multimodal. yTNM o ypTNM. No se usa como un cálculo previo a la terapia multimodal.

El prefijo "r" indica un tumor recurrente cuando se estatifica después de un intervalo libre de enfermedad: rTNM.

El prefijo "a" designa el estadio determinado por autopsia: aTNM.

Tabla 15.4.**Descripciones adicionales****Grado Histológico (G)**

Grado	Sistema de Gradación
Grado I o 1	Sistema grado 2
Grado II o 2	Sistema grado 3
Grado III o 3	Sistema grado 4
Grado IV o 4	No disponible el sistema de gradación 2, 3, o 4

Invasión de Vasos Linfáticos (L) o Venosos (V) conocido como Linfo-Vascular (LV)

Invasión LV ausente/No identificada.
 Invasión LV presente/Identificada.
 No Aplicable.
 Desconocida/Indeterminada.

Tumor Residual (R)

Indica la presencia o ausencia de tumor residual después del tratamiento. En algunos casos con la cirugía y/o la terapia neoadyuvante habrá tumor residual en el sitio primario después del tratamiento debido a la resección incompleta de la enfermedad o a enfermedad local o regional que se extiende más allá de la posibilidad de resección.

RX: No se puede comprobar la presencia de tumor residual.

R0: No hay tumor residual.

R1: Tumor residual microscópico.

R2: Tumor residual macroscópico.

Tabla 15.5.**Agrupación por estadios AJCC y por pronóstico**

Estadio	Escala de Riesgo
I: T1, N, M0	Desconocido
IA: T1, N, M0	Riesgo Bajo
IB: T1, N, M0	Riesgo Alto
II: T2, N, M0	Desconocido
IIA: T2, N, M0	Riesgo Bajo
IIB: T2, N, M0	Riesgo Alto
III: Cualquier T, N, M1a	Desconocido
IIIA: Cualquier T, N, M1a	Riesgo Bajo
IIIB: Cualquier T, N, M1a	Riesgo Alto
IV: Cualquier T, N, M1b	Desconocido
IVA: Cualquier T, N, M1b	Riesgo Bajo
IVB: Cualquier T, N, M1b	Riesgo Alto

Tabla 15.6.**Clasificación de la FIGO 2009**

Estadio I	Enfermedad limitada al útero.
Estadio II	Enfermedad extrauterina limitada a órganos genitales (anexos, vagina y ligamento ancho).
Estadio III	Enfermedad pulmonar con o sin daño a órganos genitales.
Estadio IV	Extensión a otros sitios metastásicos (cerebro, hígado, riñón, tracto gastrointestinal (TGI)).

Tabla 15.7.**Factores pronóstico (Factores de Sitio-Específico)**

Puntos	0	1	2	4
1. Edad	<40	40 ó >	-	-
2. Embarazo anterior	MH	Aborto	Embarazo a término	
3. Intervalo entre el embarazo y el tratamiento (meses)	4	4 a 6	7 a 12	>12
4. hGC (UI/L)	103	103 - 104	104 - 105	>105
5. Tamaño tumoral (cm)	<3	3-4	5	
6. Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	TGI	Cerebro, hígado
7. Número de metástasis	0	1 a 4	5 a 8	>8
8. Quimioterapia previa	-	-	Agente único	2 ó > medicamentos
A Si es de bajo riesgo según la escala (6 o menos).				
B Si es de alto riesgo según la escala (7 o más).				

Tabla 15.8.**Clasificación del ACOG**

No Maligna	MH (completa o parcial). Mola Invasora.
Maligna	No metastásica (sin evidencia de enfermedad fuera del útero ni factores pronósticos). Metastásica. Buen pronóstico (bajo riesgo): <ul style="list-style-type: none">- Corta duración (< 4 meses).- Fracción β-hGC sérica <40,000 UI/L.- Sin metástasis cerebrales o hepáticas.- Sin antecedente de embarazo a término.- Sin quimioterapia previa. Mal pronóstico (alto riesgo): <ul style="list-style-type: none">- Larga duración.- Fracción β-hGC sérica >40,000 UI/L.- Metástasis cerebrales o hepáticas.- Antecedente de embarazo a término.- Quimioterapia previa.

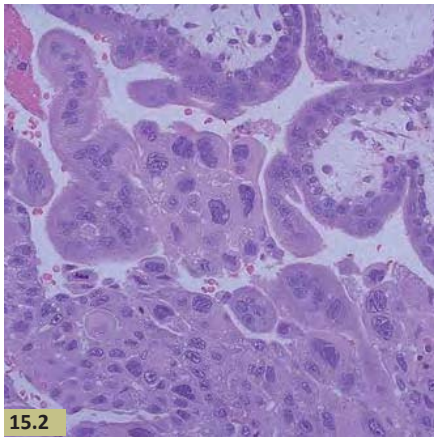
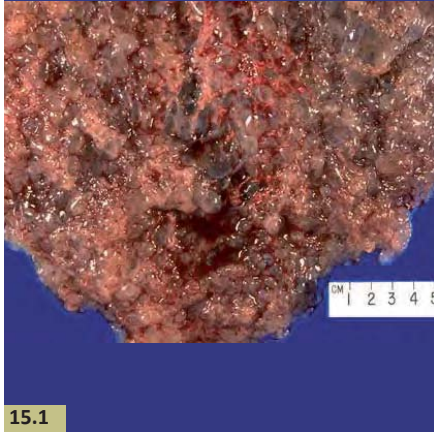


Figura 15.1. Mola hidatiforme completa, aspecto macroscópico.

Figura 15.2. Mola hidatiforme completa, existe proliferación trofoblástica atípica.

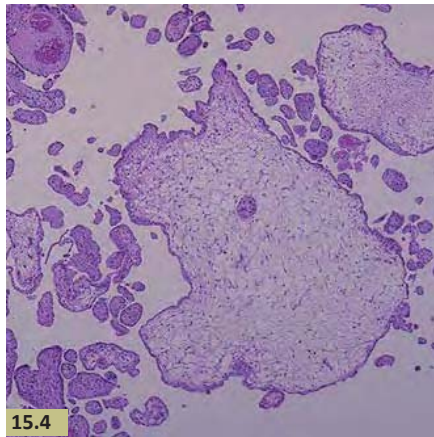
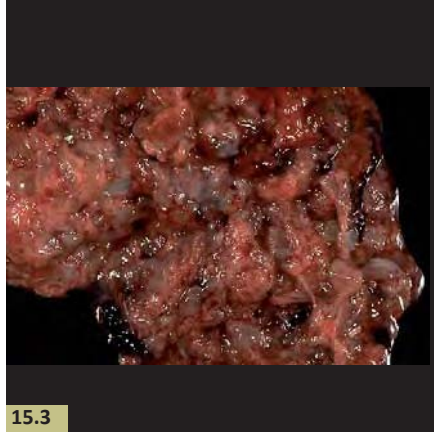


Figura 15.3. Mola hidatiforme parcial, características macroscópicas

Figura 15.4. Mola hidatiforme parcial, características microscópicas.

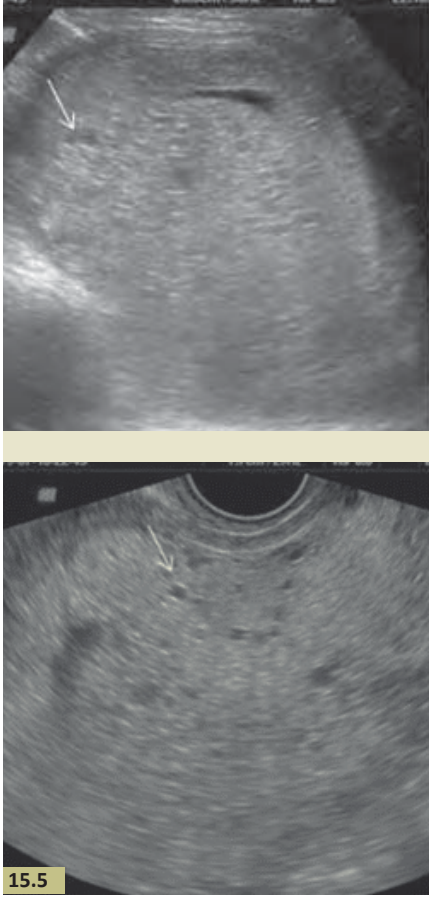
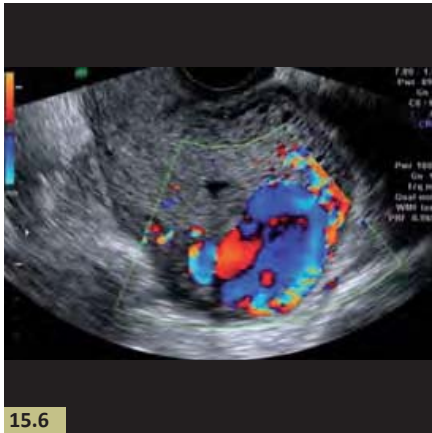


Figura 15.5. Mola hidatiforme completa, ultrasonido abdominal y transvaginal. Contenido intracavitario ecogénico con áreas quísticas pequeñas entremezcladas.



15.6

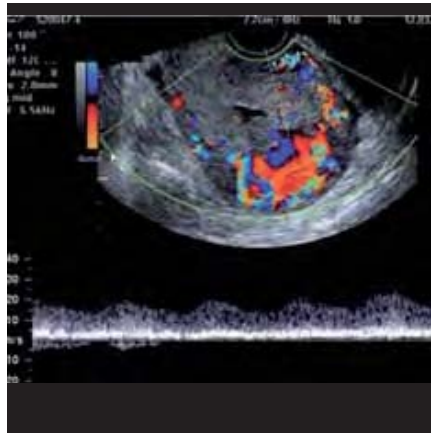


Figura 15.6. Malformaciones arteriovenosas asociadas a mola hidatiforme completa



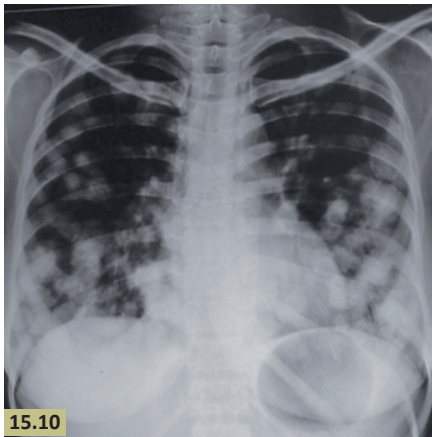
Figura 15.7. Mola hidatiforme parcial. Trofoblasto irregular, engrosado, con signos ultrasonográficos que sugieren embarazo anembriónico. El estudio histopatológico demostró la presencia de tejido molar en el material evacuado.



Figura 15.8. Hallazgos ultrasonográficos de mola hidatiforme parcial. Engrosamiento focal del lecho placentario con predominio de áreas quísticas e irregulares. Se puede visualizar el remanente embrionario.



15.9

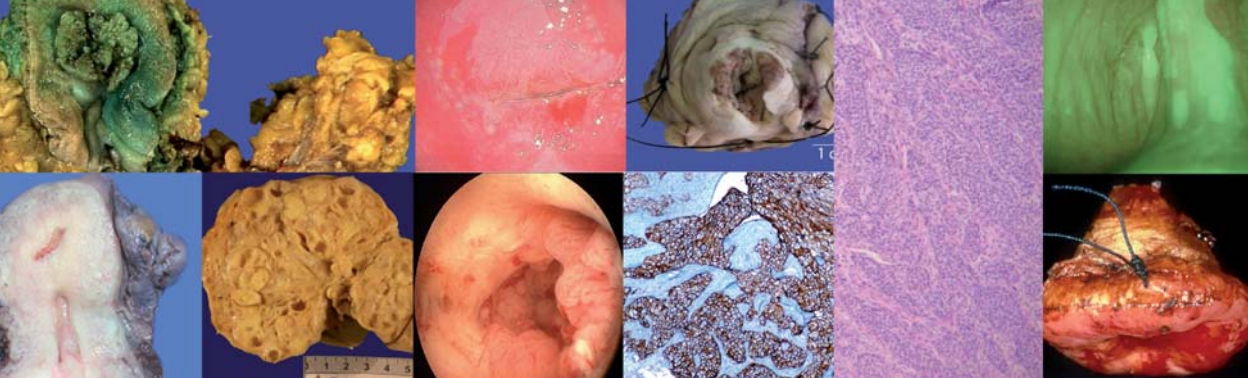


15.10

Figura 15.9. Coriocarcinoma.

Ultrasonido transvaginal.

Figura 15.10. Tele de tórax Metástasis pulmonares “imágenes en bala de cañón”, secundario a coriocarcinoma.



ATLAS ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA

Este atlas, viene a reforzar la tan conocida frase de “una imagen dice más que mil palabras”, que no superpone lo gráfico a lo textual, sino que los hace convivir en armonía. Este proyecto sintetiza de forma gráfica, la experiencia clínica de la Unidad de Tumores Ginecológicos, Servicio de Oncología del Hospital General de México, como uno de los Centros Oncológicos más importantes y de mayor trayectoria en nuestro país.

El libro resume los aspectos clínicos, los principios de patología, las bases para el diagnóstico y los fundamentos para el tratamiento oncológico, en base a la filosofía y la práctica del Hospital General de México. El libro ha sido organizado por secciones, iniciando con las enfermedades preinvasoras del tracto genital inferior, seguido por los principales cánceres ginecológicos. Cada capítulo está perfectamente ilustrado y contiene imágenes “clásicas”, tanto clínicas, radiológicas, patológicas, citológicas como microfotografías.

Esta obra, constituye una guía práctica sobre los principios del cáncer ginecológico; está dirigido a estudiantes de medicina, médicos generales, médicos de primer contacto, residentes y gineco-obstetras. Estoy seguro que aún el especialista en Oncología, encontrará una referencia rápida, actual y clínicamente relevante.

