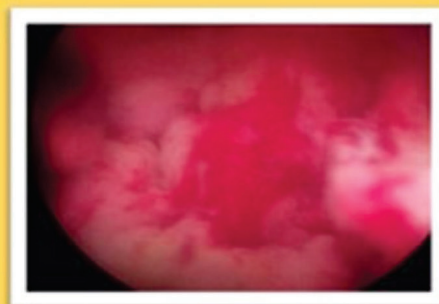
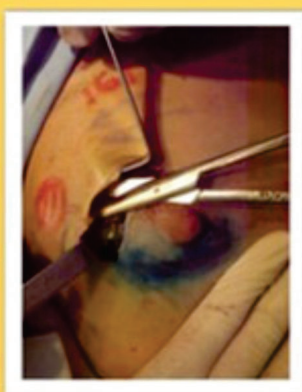
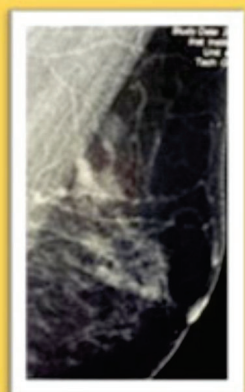
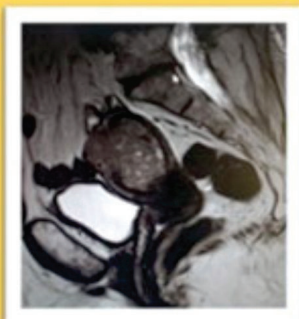


PRINCIPIOS DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA



PROF. DR. JOSÉ MARÍA MARICONDE

recursos
fotográficos
EDITORIAL

*Si Ud. desea estar informado de nuestras publicaciones,
sírvasse remitirnos su nombre y dirección, indicando los
temas que sean de su interés.*

recursos fotográficos

Dirección:

*Deán Funes 52 - 3er piso - Of 320
Pasaje Central - Córdoba - Argentina - X5000AAB
(54) 351 - 4244219 - recfot@gmail.com
www.recfot.com.ar*

PRINCIPIOS DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRINCIPIOS DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

AUTOR

PROF. DR. JOSÉ MARÍA MARICONDE

COLABORADORES

PROF. DR. CARLOS PANZERI

PROF. MÉD. MERCEDES ARRUPE

PROF. DR. JOSÉ ALBERTO MARICONDE

MÉD. SOL GÓMEZ RODRIGO

CÓRDOBA - ARGENTINA

2020

recursos
fotográficos
EDITORIAL

Mariconde, José María

Principios de ginecología oncológica / José María Mariconde. - 1a ed. - Córdoba : Recfot, 2020.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga

ISBN 978-987-4056-32-0

1. Medicina. 2. Ginecología. 3. Oncología. I. Título.

CDD 616.9946

Primera edición argentina

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723

Tirada 100 ejemplares.

Todos los derechos reservados.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio electrónico, mecánico, fotocopiador, registrador, etc.; sin permiso previo por escrito de los autores y la editorial.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission in writing from the authors and Publisher.

Tablas, ilustraciones e imágenes: Prof. Dr. José M. Mariconde, Méd. María José Irastorza

Alfredo E. BENITO

Deán Funes 52 - 3er piso - Of 320 - Pasaje Central - Córdoba - Argentina - X5000AAB - Argentina

Teléfono y fax: (54) 351-4244219 - recfot@gmail.com - www.recfot.com.ar

recursos
fotográficos
EDITORIAL

AUTOR

Prof. Dr. José María Mariconde

- Doctor en Medicina y Médico Cirujano, Universidad Nacional de Córdoba. Especialista en Tocoginecología y Docente en Medicina por la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Especialista en Ginecología, Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba. Fellow en Ginecología Oncológica, II Cátedra de Ginecología, UNC. Máster en Mastología, Universidad de Barcelona, España. Máster en Ginecología Oncológica, Universidad Cardenal Herrera, España.
- Prof. Adjunto de la II Cátedra de Ginecología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.
- Prof. Titular a cargo de la Cátedra de Gineco-obstetricia del Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas de la Universidad Nacional de Villa María.
- Prof. Asistente de la Cátedra de Anatomía Normal, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.
- Autor de los libros: Manual de Tocoginecología Básica para Generalistas, Manual de Cirugía Oncológica y Oncoplástica de la Mama, Principios Básicos de Ginecología, Principios Básicos de Obstetricia, Técnicas Quirúrgicas Básicas en Ginecología, Manual de Laparoscopia Ginecológica Básica, Anatomía Quirúrgica Ginecológica, entre otros textos, artículos y publicaciones destinadas al público en general.
- Médico de planta de IMGO y de la Unidad de Patología Mamaria del Sanatorio de la Cañada, Córdoba. Médico de planta de la Clínica Carrá de San Francisco, Córdoba.

COLABORADORES

Prof. Dr. Carlos Panzeri

- Prof. Adjunto II Cátedra de Ginecología. Universidad Nacional de Córdoba. Autor de numerosos libros y publicaciones sobre Tracto Genital Inferior.

Prof. Méd. Mercedes Arrupe

- Prof. Asistente II Cátedra de Ginecología. Universidad Nacional de Córdoba. Especialista en Tocoginecología Universidad de Buenos Aires. Especialista en Ginecología, Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba. Médico de planta de IMGO y de la Unidad de Patología Mamaria del Sanatorio de la Cañada, Córdoba.

Prof. Dr. José Alberto Mariconde

- Prof. Adjunto en Ginecología. Universidad Nacional de Córdoba. Especialista en Tocoginecología, Universidad Nacional de Córdoba. Especialista en Ginecología, Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba. Socio Gerente de IMGO, Córdoba.
- Autor de los libros: Manual de Tocoginecología Básica para Generalistas, Manual de Cirugía Oncológica y Oncoplástica de la Mama, Técnicas Quirúrgicas Básicas en Ginecología, Manual de Laparoscopia Ginecológica Básica, entre otros textos, artículos y publicaciones destinadas al público en general.

Méd. Sol Gómez Rodrigo

- Médica residente en Tocoginecología de 4° año, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

PRÓLOGO

La ginecología como especialidad abarca un amplio espectro de patologías y situaciones clínicas: endocrinología, reproducción, patología tumoral benigna, abordajes quirúrgicos mini invasivos, disfunciones del piso pelviano, la patología tumoral maligna o la ginecología oncológica, entre otras. En el momento actual, estas sub especialidades han tomado gran desarrollo formativo específico, es decir que luego de finalizada la residencia en Tocoginecología, el especialista puede elegir por continuar su formación puntual en alguna de las orientaciones o subespecialidades mencionadas anteriormente.

En el caso de la Ginecología Oncológica en particular, la formación post-básica lleva años y esfuerzo de estudio y práctica profesional en consultorio, ateneos y quirófano. En particular el manejo quirúrgico, con intervenciones de alta complejidad, representa un aspecto relevante y distintivo de esta subespecialidad.

Hemos considerado relevante realizar este manual dirigido a alumnos de la carrera de medicina y al médico generalista, ya que ese es el perfil actual del egresado de nuestra Universidad Nacional de Córdoba. Dentro de los aspectos primordiales que se resaltan en el desarrollo del presente texto se destacan: diagnóstico oportuno, parámetros de derivación a centros de complejidad y lineamientos básicos de los tratamientos. A su vez, se hace hincapié en el manejo multidisciplinario del paciente oncológico, interviniendo en el manejo del mismo especialista en: ginecología, imágenes, patología, oncología clínica, radioterapeutas, cirujanos generales, fisioterapeutas, enfermeros, entre otros.

Una mención especial, por frecuencia y desarrollo particular, debe hacerse a la patología mamaria y la patología del tracto genital inferior (TGI). La primera, también llamada Mastología, es tratada por especialistas en Ginecología o Cirugía General con orientación en ginecología oncológica o específicamente en Mastología, incluyendo también el manejo reconstructivo y oncoplástico en la actualidad. Mientras que la segunda, el subespecialista en TGI además del manejo de los métodos diagnósticos (colposcopia), realiza también tratamientos mini invasivos de lesiones precursoras y cirugía radical pelviana.

Es de nuestro interés que este texto sea de utilidad para los alumnos del cursado regular de la Carrera, de alumnos del Módulo Optativo en Ginecología Oncológica, alumnos que cursan la Práctica Final Obligatoria y del médico Generalista.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO 1 TAMIZAJE, BIOLOGÍA Y GENERALIDADES TERAPÉUTICAS DEL CÁNCER GINECOLÓGICO	1
CAPÍTULO 2 PATOLOGÍA PRECURSORA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR (TGI)	15
CAPÍTULO 3 MANEJO DE LA MASA ANEXIAL	39
CAPÍTULO 4 NEOPLASIA VULVAR INTRAEPITELIAL (VIN)	50
CAPÍTULO 5 CÁNCER DE CUELLO UTERINO	60
CAPÍTULO 6 CÁNCER DE VULVA	72
CAPÍTULO 7 CÁNCER DE OVARIO	86
CAPÍTULO 8 CÁNCER DE ENDOMETRIO	102
CAPÍTULO 9 PATOLOGÍA MAMARIA	114
CAPÍTULO 10 ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL	147
CAPÍTULO 11 CÁNCER Y EMBARAZO	159

CAPÍTULO 1

TAMIZAJE, BIOLOGÍA Y GENERALIDADES TERAPÉUTICAS DEL CÁNCER GINECOLÓGICO

DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CÁNCER GINECOLÓGICO-TAMIZAJE.

Las políticas de salud pública deben incluir la prevención de las enfermedades, la promoción de la salud y la atención médica. Asimismo, es necesario optimizar lo más posible los recursos humanos y económicos para lograr los objetivos que se plantea un plan de salud. Dentro de los planeamientos sanitarios, debe existir un apartado sobre prevención de determinadas patologías.

La prevención de la salud es posible clasificarla en: primaria, secundaria y terciaria (Tabla I).

TABLA I: TIPOS DE PREVENCIÓN.

Prevención	Definición	Ejemplos
Primaria	Eliminación de la causa fundamental del cáncer.	Cese de tabaquismo (cáncer pulmonar). Vacunación (cáncer de cérvix).
Secundaria	Identificación y tratamiento de pacientes con enfermedad preclínica o en estado pre invasor.	Mamografía, PAP (cáncer de mama y cérvix)
Terciaria	Tratamiento de la enfermedad manifiesta para evitar progresión y complicaciones.	Cirugía, quimioterapia, radioterapia

Una actuación eficaz para tratar de lograr la curación del cáncer, se debe basar en tres pilares: profilaxis (prevención primaria), diagnóstico precoz (prevención secundaria) y tratamiento (prevención terciaria). La prevención del cáncer incluye: la actuación sobre los

mecanismos de la carcinogénesis (inmunizaciones, prevención tabaquismo, etc.) y el tratamiento apropiado y oportuno de las lesiones potencialmente malignas.

Definición de screening o tamizaje:

Es la aplicación de procedimientos a poblaciones o grupos de población, con la intención de clasificarlas en dos grupos: uno con alta probabilidad de ser afectada por condiciones fatales o incapacitantes y el otro grupo con baja probabilidad de incurrir en las mismas condiciones. El grupo con alta probabilidad es referido a los servicios de salud para un diagnóstico definitivo y su seguimiento. El examen de salud en poblaciones asintomáticas puede ser masivo, aplicándose en este caso a toda la población o selectivo, en grupos de alto riesgo.

Las características que debería reunir una enfermedad para que sea pasible de un programa efectivo de diagnóstico precoz o de tamizaje, son:

1. Prevalencia relevante en la población problema.

La enfermedad debe tener una alta prevalencia y una morbimortalidad importante. La tasa de prevalencia de un cáncer ginecológico, establece el número de personas que padecen la enfermedad por 100.000 habitantes. En ginecología, la prevalencia de cáncer de vulva y de vagina es tan baja que no justifica campañas dedicadas a su diagnóstico precoz. Estas características deben tenerse en cuenta en el diseño de este tipo de programas.

2. Historia natural conocida.

Sin el conocimiento de la evolución natural del tumor, desde células normales se transforman en atípicas y luego en neoplásicas, es difícil abordar su diagnóstico precoz. El cáncer de cuello uterino ha sido estudiado en este aspecto,

pero en todos los cánceres ginecológicos hay una secuencia en su evolución bastante similar: a partir de células normales se inicia una lesión premaligna, luego se transforma en carcinoma in situ y luego en cáncer invasor. El verdadero diagnóstico precoz es el que se hace en fase de lesión premaligna o de carcinoma in situ.

3. Posibilidad de diagnóstico en estadios precoces.

Las lesiones cervicales son accesibles a los medios exploratorios y los síntomas pueden ser relativamente tempranos (sinusorragia, gémitorragia), mientras que el cáncer de ovario es diagnosticado en estadios avanzados en el 70% de los casos debido a la ausencia o escasez de síntomas.

4. El tratamiento en estadios precoces debe disminuir la morbimortalidad

En los cánceres ginecológicos el tratamiento en períodos iniciales es más eficaz, accesible (menor complejidad) y produce menos costos al sistema de salud. Un ejemplo básico lo constituye el cáncer de cuello uterino, en casos en que se detectan sus precursores, el tratamiento de estas lesiones es posible que sea efectuado con asa de Leep bajo anestesia local y en un consultorio. En casos de hallazgo del cáncer de cuello invasor, generalmente debe tratarse con cirugía (sólo hasta estadio IIA), seguido en ocasiones por tratamiento radiante y quimioterápico, lo cual implica mayores riesgos y costos. Lo relevante entonces, es lograr el diagnóstico en estadios precoces.

El éxito de una campaña de diagnóstico precoz del cáncer incluye dos principios básicos de medicina preventiva: prevenir la presentación de la neoplasia y/o evitar su progresión de la enfermedad a etapas avanzadas.

La justificación de la implantación de un programa de diagnóstico precoz del cáncer ginecológico, se relaciona con los problemas que esta enfermedad plantea:

1. Elevado porcentaje de mortalidad, que disminuye de forma estadísticamente significativa en aquellas comunidades que tienen programas de diagnóstico precoz.
2. Incidencia máxima en edades de la vida de la mujer con mayor productividad y responsabilidad familiar y social.
3. El tratamiento del cáncer representa una gran carga económica, social y laboral para el país.

Un programa de diagnóstico precoz de cáncer deberá asentarse sobre una serie de principios:

1. Enfermedad detectable en períodos iniciales.
2. Alta disponibilidad para la población de riesgo.
3. Bajos costos, aplicabilidad y alto nivel de interpretación.
4. El o los métodos diagnósticos utilizados, no deben ocasionar dolor, ni representar riesgos para la paciente.
5. Métodos diagnósticos de alta sensibilidad y especificidad.
6. Debe influir de manera relevante en el tratamiento y disminuir significativamente las tasas de mortalidad.

En ginecología, el carcinoma de cérvix uterino es el que tiene mayor posibilidad para el diagnóstico precoz, debido a su accesibilidad, costos, eficacia demostrada de la citología exfoliativa o Papanicolaou y conocimiento de la historia natural. El primer resultado de los programas para selección del cáncer cervical, es un aumento notable del número de lesiones precursoras (atipias cervicales leves, moderadas y severas), disminución de la frecuencia del cáncer invasor, y sólo años después, disminución de la mortalidad. La citología puede complementarse con colposcopia, para disminuir los posibles falsos negativos de la citología. En nuestro país es frecuente la asociación PAP-colpo como

método de control del tracto genital inferior rutinario, no siendo lo habitual por una cuestión de costos en otras realidades sanitarias. Debe tenerse en cuenta que el método comprobado de tamizaje efectivo para disminuir la mortalidad por carcinoma de cérvix es la citología, sin embargo, la misma posee un 30% de falsos negativos (asociados a defectos de la muestra generalmente o a defectos en la técnica de coloración o a posibles lesiones endocervicales, sobretodo en postmenopáusicas). Es por ello que, en nuestra realidad, la colposcopia es un método útil y ante disociación colpo-citológica, es fundamental para guiar la biopsia de cérvix. La colposcopia se realiza con un colposcopio previa topicación del cuello con ácido acético y luego Lugol. Este último facilita la visualización de áreas aglucogénicas que podrían ser de sospecha de lesiones precursoras. Ante la discordancia del hallazgo de posible lesión en la colposcopia y una citología normal, es posible que deba indicarse una biopsia.

A diferencia de lo que ocurre en el cáncer de cérvix, no existe unanimidad en cuanto al método ideal que debería utilizarse como diagnóstico precoz de los tumores malignos del cuerpo uterino; aunque el síntoma generalmente temprano es la metrorragia (habitualmente en la postmenopausia). El 85% de los adenocarcinomas de endometrio se encuentran en estadios tempranos, lo cual hace que sean en un gran porcentaje de buen pronóstico. Como método de screening costo-efectivo a nivel poblacional, la **ecografía ginecológica transvaginal** no ha demostrado resultados que la avalen, sin embargo, es el método diagnóstico ideal para el cáncer de endometrio y sus lesiones precursoras (hiperplasias con atipias de endometrio). Ocurre algo similar con el carcinoma de ovario, teniendo en cuenta que es una patología

poco prevalente, la ecografía transvaginal no ha demostrado utilidad como método de screening costo efectivo, aunque este estudio es el método fundamental para hallar patología ovárica benigna o maligna.

En cuanto al cáncer de mama, el método diagnóstico que ha comprobado costo-efectividad es la **mamografía**. La misma se realiza con 2 proyecciones básicas para screening: céfalo caudal y lateral con proyección axilar. Actualmente se encuentra bajo discusión la edad de inicio del control mamario con mamografía. Lo fundamental de un método de tamizaje es que lo realice toda la población y con una frecuencia igual. En nuestro país ocurre que un porcentaje bajo realiza estudios de control con mamografía de manera anual y un gran porcentaje lo realiza de manera esporádica. En países que poseen programas efectivos con el objetivo de disminuir la mortalidad específica por cáncer de mama, los controles mamográficos se realizan cada 2 años (España), 3 (Reino Unido) y hasta cada 5 años (Suiza). En cuanto a la edad de inicio, se sugiere generalmente iniciar los estudios a partir de los 40 años en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama familiar, y a partir de los 35 años en mujeres con antecedentes. Se sugiere complementar la mamografía con ecografía mamaria en mujeres jóvenes o con densidad mamaria elevada (se clasifica la densidad con las siglas ACR, siendo indicación solicitar ecografía en ACR C y D). En los programas de screening poblacional, se sugiere como edad de corte hasta los 70 años.

De la medicina poblacional al consultorio: estudios a solicitar en mujeres bajo control ginecológico.

Como se ha mencionado anteriormente, existen diferencias económicas en cuanto a la medicina de salud pública y la que se rea-

liza de manera individual en consultorio atendiendo pacientes bajo control ginecológico. En el cuadro siguiente se consignan los estudios a solicitar y periodicidad de los mismos.

TABLA 2: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS A UTILIZAR EN MUJERES BAJO CONTROL GINECOLÓGICO.

Método diagnóstico	Rango de edad	Indicación	Consideraciones especiales
Mamografía	40 años en adelante; 35 años en adelante en mujeres con antecedentes familiares	Control anual	Es posible comprimir o ampliar.
Citología cervical (PAP)	Luego de 1 año de inicio de relaciones sexuales en adelante.	Control anual. Puede complementarse con colposcopia.	Se discontinúa luego de histerectomía con cuello sin patología asociada a HPV.
Ecografía transvaginal	Variable	Depende de síntomas. Indicación en metrorragias o alteraciones del ciclo.	En postmenopausia y ante metrorragia es el método fundamental. Grosor endometrial normal en postmenopausia: hasta 4 a 5 mm.
Ecografía mamaria	Variable	Mamas densas. Cáncer de mama familiar. Guía para punciones y marcaciones	De rutina en mujeres jóvenes. Ante palpación de nódulo y para caracterizarlo en postmenopausia. No es un método de screening.

BIOLOGÍA DEL CÁNCER GINECOLÓGICO

La mayoría de los cánceres ginecológicos se producen esporádicamente mientras que aproximadamente el 10-15% de los tumores sólidos surgen de mutaciones de la línea germinal sobre una predisposición hereditaria. El espectro de cánceres ginecológicos es amplio, lo que se traduce en las diferencias en la clínica, la histología (tipo y grado), tendencia a la metástasis, respuesta al tratamiento y el pronóstico. Esta heterogeneidad surge de las diferentes características genéticas y moleculares. El mejor conocimiento de los cambios moleculares ofrece oportunidades para entender el comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento, y se está convirtiendo en la base para el desarrollo de nuevos enfoques en la prevención, detección, diagnóstico, y terapias dirigidas.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

El 10% son hereditarios en el contexto del síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC), mientras que el 90% restante de los casos son esporádicos.

Se pueden diferenciar dos tipos principales:

- Tipo I: representan la mayoría de los casos esporádicos (80% de los nuevos casos). Estos cánceres son por lo general de bajo grado, la histología es de tipo endometriode, y están principalmente asociados con la exposición a estrógenos sin oposición. Por lo general, se presentan sobre lesiones pre-malignas y son diagnosticados en una etapa temprana, con mejor pronóstico.

- Tipo II: representan el 10 a 20% de los cánceres de endometrio, normalmente son no endometrioides, la histología es de alto grado (en su mayoría serosos o de células claras), no están relacionados con la exposición a estrógenos, y que surgen de un endometrio atrófico. Clínicamente tienden a ser más agresivos y se diagnostican en fases avanzadas con peores resultados. Las diferencias entre estas entidades se pueden remontar a características genéticas y moleculares.

En el Tipo I, la alteración genética más frecuente en el cáncer endometriode es la alteración de PTEN. Esta proteína, está implicada en la regulación del ciclo celular, evitando que las células crezcan y se dividan demasiado rápido. Se encuentra alterada en el 80% de los cánceres, y en 55% de las lesiones hiperplásicas precancerígenas. La mayoría de las inactivaciones de PTEN están causadas por mutaciones que conducen a una pérdida de la expresión, pero la pérdida de la heterocigosidad también ha sido implicada. La mutación de PTEN, provoca la progresión del ciclo celular, el crecimiento celular, y la evasión de la apoptosis, todos lo que contribuye a la tumorigénesis. Otros cambios genéticos visto en el tipo I del cáncer endometrial, en ocasiones puede coexistir con la mutación PTEN, incluyendo mutaciones en K-ras y la inestabilidad de micro satélites (MSI), que desencadenan la proliferación y / o diferenciación incluso en la ausencia de estímulos extracelulares por factores de crecimiento.

En el Tipo II la alteración genética más frecuente implica al gen supresor de tumores p53 localizado en el cromosoma 17p13. Las mutaciones en este gen están presentes en 80-90% de los carcinomas serosos. El gen p53 codifica un factor de transcripción que activa la

expresión de genes implicados en la respuesta al daño en el ADN. Normalmente, después de daño en el ADN, el normal funcionamiento de p53 permite reparar daños en el ADN, y evitar la acumulación de mutaciones. Las células con p53 mutado con el ADN dañado, continuarán directamente a la fase S antes de la reparación del ADN, evadiendo la apoptosis, acumulando mutaciones, lo que conduce a la tumorigénesis. Otros cambios genéticos observados en el cáncer de endometrio de tipo II son: inactivación de p16 y la sobreexpresión de HER2/neu.

CÁNCER DE OVARIO

Aunque los estudios epidemiológicos han identificado factores endocrinos, ambientales y genéticos que juegan un papel en el desarrollo del cáncer epitelial de ovario, los eventos moleculares que conducen a él todavía son poco conocidos. La gran mayoría son esporádicos, mientras que alrededor del 10% resultan de una predisposición hereditaria.

Los síndromes hereditarios más conocidos que están relacionados con el cáncer epitelial de ovario incluyen: el síndrome de mama-ovario hereditario (causado en la gran mayoría de los casos por mutaciones germinales en BRCA1, BRCA2) y el síndrome de HNPCC (causada por mutaciones germinales en los genes de ADN-MMR), ambos implican mutaciones en genes supresores de tumores que codifican proteínas implicadas en la reparación del ADN. Los cánceres epiteliales de ovario incluyen una variedad de tipos histológicos (seroso, mucinoso, endometriode, de células claras, no diferenciado), que se comportan de manera diferente.

Los tumores de ovario se dividen en 2 grupos:

- Tipo I: comprende el tipo seroso de bajo grado, endometrioides de bajo grado, de células claras, carcinomas mucinosos y transicionales (Brenner). Estos tumores son tumores de crecimiento lento, generalmente confinados al ovario al diagnóstico, y son relativamente estables genéticamente. Mientras que cada subtipo histológico muestra un perfil molecular y genético típico, por lo general, como grupo, la mutación de p53 está ausente. Una característica adicional de este grupo es que, por lo general, se desarrollan sobre lesiones precursoras, a menudo a través de tumores borderline o de bajo potencial maligno.
- Tipo II: engloba los carcinomas serosos de alto grado, carcinomas indiferenciados, y carcinosarcomas. Tienden a tener crecimiento rápido, ser muy agresivos, y por lo general se diagnostican en estadios avanzados. Este grupo tiende a mostrar mutaciones de p53 en la gran mayoría de los casos, y la lesión precursora definitiva todavía no ha sido identificada. Se ha propuesto una “teoría unificadora” para la tumorigénesis del cáncer de ovario. Tradicionalmente se creía que los tumores surgían principalmente del ovario, mientras que los datos más recientes sugieren que la mayoría de estos tumores en realidad surgen de otros órganos pélvicos. Así los tumores serosos surgen desde el extremo de la fimbria de la trompa de Falopio e implantan en la superficie del ovario. Los tumores endometrioides y de células claras se originarían a partir de tejido endometrial por la menstruación retrógrada y los mucinosos y transicionales (Brenner) surgirán del epitelio de transición de la unión de trompas-mesotelio por metaplasia.

CÁNCER DE CÉRVIX

Los virus del papiloma humano (HPV O VPH), son un grupo de

virus de ADN circular de doble cadena. Quince tipos de VPH se clasifican como de alto riesgo, los más comunes son los 16 y 18. El genoma del VPH está organizado en ocho marcos de lectura abiertos que codifican seis proteínas tempranas (E1, E2 y E4-E7) y dos proteínas tardías (L1 y L2). Los primeros genes están involucrados en la replicación del ADN, la regulación transcripcional, y la transformación celular, mientras que los genes tardíos codifican proteínas de la cápside y facilitan la entrada de ADN viral en la célula.

La carcinogénesis cervical se cree que ocurre sobre todo cuando el ADN viral está integrado en el de la célula huésped. Durante el proceso de integración, el ADN viral es interrumpido, cuando se produce en la región del gen E2, ésta causa la pérdida del control transcripcional de los genes E6 y E7 viral. Las proteínas que se codifican por E6 y E7 darán lugar a la inactivación de los dos grandes genes supresores tumorales, p53 y Rb respectivamente. E6 codifica una pequeña proteína que al unirse inactiva y degrada la p53. Esta reducirá la cantidad de p53 en la célula afectada y dar lugar a pérdida de la regulación de p53 en el mecanismo de reparación celular y el control de la apoptosis. Algunos de estos resultados no deseados, se podrían contrarrestar por p16 a través de su efecto sobre la pRb. Pero la vía pRb, se ve afectada por la proteína viral E7. La proteína E7, inactiva la pRb. El efecto neto es la pérdida del control transcripcional del ciclo celular que conduce a la *proliferación celular incontrolada*. Esta pérdida combinada de la función de las vías p53 y pRb es la base para la carcinogénesis cervical, pero es probable que otros cofactores, por ejemplo, ambientales (tabaco, otras enfermedades de transmisión sexual, etc.), virales (como el tipo de VPH, la carga viral, etc.), y re-

lacionados con el huésped (factores de respuesta inmune, HLA, etc.), sean también necesarios para el desarrollo y la progresión a un cáncer de cuello uterino.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER GINECOLÓGICO EN GENERAL

El tratamiento del cáncer ginecológico se fundamenta en el tratamiento quirúrgico, la radioterapia y la quimioterapia.

Cirugía

De acuerdo a la patología a tratar, varía la cirugía a practicarse. Teniendo en cuenta los deseos reproductivos de la paciente, en ciertos casos es posible realizar un tratamiento preservador de la fertilidad; sin embargo, en la gran mayoría de los casos las cirugías oncológicas pelvianas son radicales. Estas tienen por objetivo la extirpación amplia del tumor, con tejidos sanos periféricos a la neoplasia y las correspondientes cadenas ganglionares (linfadenectomías). En el cáncer de ovario en particular, el concepto es la citorreducción: extirpación del mayor volumen tumoral posible para incrementar la respuesta a la quimioterapia.

Quimioterapia

La introducción de nuevos agentes en los últimos años ha hecho que se convierta esta modalidad de tratamiento en una de las más importantes. Los más beneficiados son el cáncer de mama y ovario, aunque el resto de los tumores, también pueden beneficiarse del empleo de agentes citostáticos.

Radioterapia

Se suele utilizar para el control loco-regional de la enfermedad. Además del cáncer de mama, otros tumores radiosensibles son el cáncer de endometrio y cérvix y vulva, aunque también se pueden utilizar en el resto de las neoplasias ginecológicas. Los campos de irradiación deben incluir los grupos ganglionares linfáticos a los que drena el órgano problema, por ej.: ganglios pelvianos en el cáncer de cuello uterino, ganglios inguinales en el de vulva. En el caso de la pelvis, la radioterapia puede realizarse de manera externa y/o combinada con braquiterapia, la cual se aplica intravaginal para el control local de la cúpula vaginal.

Hormonoterapia

Debido al alto índice de hormono dependencia, el cáncer de endometrio puede tratarse con anti estrógenos o progestágenos de acuerdo a cada presentación de la enfermedad. El resto de los cánceres ginecológicos pelvianos, no suelen ser hormono dependientes salvo casos infrecuentes.

CAPÍTULO 2

PATOLOGÍA PRECURSORA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR (TGI)

PROF DR CARLOS PANZERI

Cuando se desarrolla el tema de patología del cuello uterino, no se puede dejar de lado el cofactor más importante de la mayoría de las afecciones de este órgano: el virus HPV. En el transcurso de este capítulo se desarrollará la interacción entre el agente y el huésped hasta llegar a producir alteraciones benignas, precursoras y hasta el carcinoma de cérvix uterino.

Histología del cuello uterino

La porción visible del tracto genital femenino (vagina y ectocérvix), está cubierta por epitelio escamoso estratificado y se designa epitelio escamoso original o nativo. El conducto cervical está revestido por un epitelio columnar simple, llamado epitelio cilíndrico original o nativo.

El contacto entre ambos epitelios es denominado unión escamo-columnar (UEC); su ubicación variará según la presencia y el nivel de los estrógenos. Un buen trofismo estimula el desarrollo de las fibras elásticas y del tejido conectivo, que forman parte del estroma cervical; esto aumenta su volumen y hace que los labios cervicales se eviertan, lo que lleva al epitelio cilíndrico a exteriorizarse y a ponerse en contacto con el medioambiente vaginal.

Luego de la pubertad y hasta la menopausia, el glucógeno contenido en las células escamosas aumenta, y por la acción del lactobacilo vaginal es convertido en ácido láctico, por lo que el pH

desciende; afecta así al epitelio endocervical y estimula la división de las células de reserva en la profundidad epitelial, lo que da origen a cambios histológicos denominados metaplasia, que transforman el epitelio cilíndrico en escamoso estratificado.

El área transicional entre los epitelios cilíndrico y escamosos originales se denomina zona de transformación (ZT).

Esta modificación no es el 100% eficaz, puede ser reconocida por la persistencia del epitelio columnar original en la forma de quistes de Naboth, glándulas abiertas e islotes de epitelio cilíndrico.

Las células metaplásicas tienen propiedades fagocitarias, capaces de ingerir mutágenos del medio vaginal. Las únicas células biológicamente activas en el epitelio son las de la membrana basal, que se encuentran protegidas por 20-30 capas de células diferenciadas.

Ante la exposición al HPV o a otros cofactores, el proceso metaplásico fisiológico puede alterarse y transformarse en uno patológico.

Colposcopia

La colposcopia es un método clínico, creado para la exploración del cuello uterino por medio de un instrumento óptico binocular estereoscópico de baja magnificación (10-16-25 y hasta 40 aumentos, por lo general), con una intensa luz. Posee una gran eficacia en el diagnóstico de las lesiones premalignas y de carcinomas de todo el Tracto Genital Inferior (TGI: cuello, vulva y vagina), sobre todo del cervical.

El colposcopio se utiliza para examinar toda la superficie del cuello uterino, pero tal vez la zona más importante sea la unión escamo-columnar y la zona de transformación, donde suelen iniciarse las afecciones provocadas por el HPV.

Teniendo en cuenta que existe una clasificación específica de

hallazgos colposcópicos, se resumirá en la siguiente, ya que la actual es destinada a especialistas en la materia.

TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA

1. Hallazgos colposcópicos normales
 - a. Epitelio escamoso original.
 - b. Epitelio columnar.
 - c. Zona de transformación (ZT) típica o normal.
2. Hallazgos colposcópicos anormales
 - a. Epitelio acetoblanco plano.
 - b. Epitelio acetoblanco denso*.
 - c. Mosaico fino.
 - d. Mosaico grosero*.
 - e. Punteado fino.
 - f. Punteado grueso*.
 - g. Parcialmente positivo al yodo.
 - h. Yodo negativo*.
 - i. Vasos atípicos*.

**Cambios mayores (su presencia nos habla de posibles lesiones de mayor gravedad, obligando al médico a realizar la toma biopsia de la zona más llamativa, para estudio histopatológico, y de esta manera obtener el Diagnóstico Definitivo)*



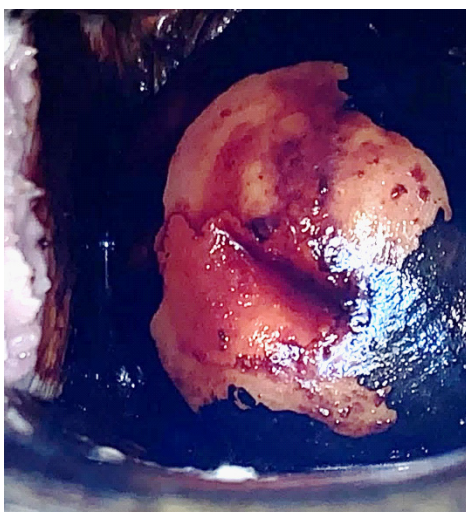
Figura 1: la imagen de la izquierda ilustra un colposcopio óptico, utilizado habitualmente en nuestro medio. También se utilizan colposcopios digitales como el de la derecha.

En nuestro país, la colposcopia es un método utilizado de manera cotidiana por los ginecólogos en el consultorio. Sin embargo, en otros países y sobretodo en los desarrollados, este método es utilizado en casos especiales y por especialistas que se dedican específicamente a colposcopias. Es decir que nosotros utilizamos el método en conjunto con la citología cervical como método de detección, mientras que en otros medios se utiliza ante una citología alterada.

Solución de Lugol – Test de Schiller

Se utiliza la solución de Lugol (acuosa yodada), la que aplicada en la mucosa cérvico-vaginal provoca una coloración pardo caoba en la visión directa, por reacción del yodo con el glucógeno celular (lo que representaría células normales); las zonas aglucogénicas representan zonas sospechosas, este procedimiento se describió como test de Schiller; este fenómeno desaparece en 10-15 minutos. Las células inmaduras o malignas son hipo o aglucogénicas, las lesiones con ese tipo celular son yodo débiles o negativas respectivamente, y se aprecia desde un pardo claro hasta la falta total de coloración del epitelio.

El resultado de esta prueba se informa:



Test Schiller (-) o yodo (+) = coloración pardo caoba = normal.

Test Schiller (+) o yodo (-) = coloración ausente o escasa = patológico (aunque no siempre).

Figura 2: cuello uterino al que se le colocó Lugol (test de Schiller), evidenciándose un área iodo negativa, Schiller (+).

La citología exfoliativa cérvico vaginal (PAP-Papanicolaou)

La citología es un método de laboratorio de descubrimiento de patología (screening, cribado), en tanto que la colposcopia es un método clínico, y cada técnica valora aspectos distintos de las neoplasias. La citología valora los cambios morfológicos de las células descamadas, mientras la colposcopia valora principalmente los cambios del patrón vascular del cuello uterino, ambas técnicas usadas conjuntamente potencian sus resultados.

En pacientes con PAP anormales, la colposcopia las beneficia, al identificar las lesiones asociadas con HPV en el TGI, además de permitir obtener biopsias dirigidas a zonas precisas y, conjuntamente, mejorar los resultados del screening, en comparación con el uso del PAP solo.

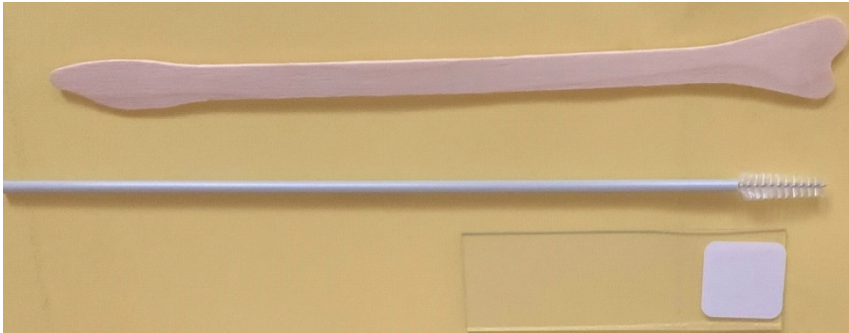


Figura 3: set utilizado para realizar una citología cervical. De arriba abajo: espátula de Ayre, cepillo para muestra de canal endocervical y vidrio rotulado con los datos de la paciente.

En 1966, se introduce el concepto moderno de CIN (cervical intraepithelial neoplasia), que englobaba a la enfermedad intraepitelial que precede al cáncer invasivo, en reemplazo del término “displasia”. Se establece un continuismo evolutivo de las lesiones CIN 1, 2 y 3 hasta el carcinoma *in situ*, y se determina así un lapso evolutivo de 58, 38 y 12 meses, respectivamente. A principios de este siglo Patólogos Gine-

cólogos de Estados Unidos reunidos en Bethesda, (Maryland); basados en los conocimientos biológicos fundamentalmente de la infección por el HPV, cambiaron las denominaciones por Lesiones Escamosas Intraepiteliales (SIL) de bajo y alto grado.

El virus del papiloma humano (HPV)

Es el responsable de los grandes cambios en la patología que nos ocupa.

En 1842, en Verona, Doménico Antonio Rigoni-Stern observó que el cáncer de cuello era muy poco frecuente entre “monjas y solteras”; sin saberlo, relacionaba la actividad sexual con el posible contagio. Desde allí la etiología del carcinoma del cuello tuvo un derrotero fenomenal, participó en ella el esmegma, el herpes y los más variados microorganismos.

En 1974, Harald Zur Hausen (Heidelberg, Alemania), reveló la presencia viral (papiloma virus humano, HPV) en la mayoría de las lesiones del TGI. D. Perocco, en 1975, determinó que en las pacientes inmunosuprimidas era 14 veces más frecuente; y recién K. Syrjänen en 1981, lo relacionó con el cáncer de cuello.

El HPV es un virus de ADN sin envoltura, que tiene un genoma circular de 8000 pares de bases, el cual se puede dividir en tres regiones: una región regulatoria no codificante, una región temprana (se encuentran los genes que codifican para las proteínas E1, E2, E4-E7) y una región tardía (contiene los genes que codifican las proteínas de la cápside, L1 y L2).

Hay más de 200 tipos de HPV, los cuales se dividen en HPV de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) y de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82). Mientras

que los de bajo riesgo, 6 y 11, generan el 90% de las verrugas anogenitales; los de alto riesgo son responsables de tumores anogenitales, neoplasias intraepiteliales y cáncer invasor; donde el 16 y el 18 son los tipos más prevalentes.

La infección del epitelio escamoso estratificado o la mucosa por HPV, implica que este penetra, alcanzando e infectando las células del epitelio que se encuentran en la capa basal. Una vez en la célula, las proteínas E6 y E7 interactúan con diferentes proteínas celulares como p53 y pRb respectivamente, provocando la proliferación, inmortalización y transformación de las células. En la Figura 2 se esquematiza el proceso de infección por HPV del epitelio cervical.

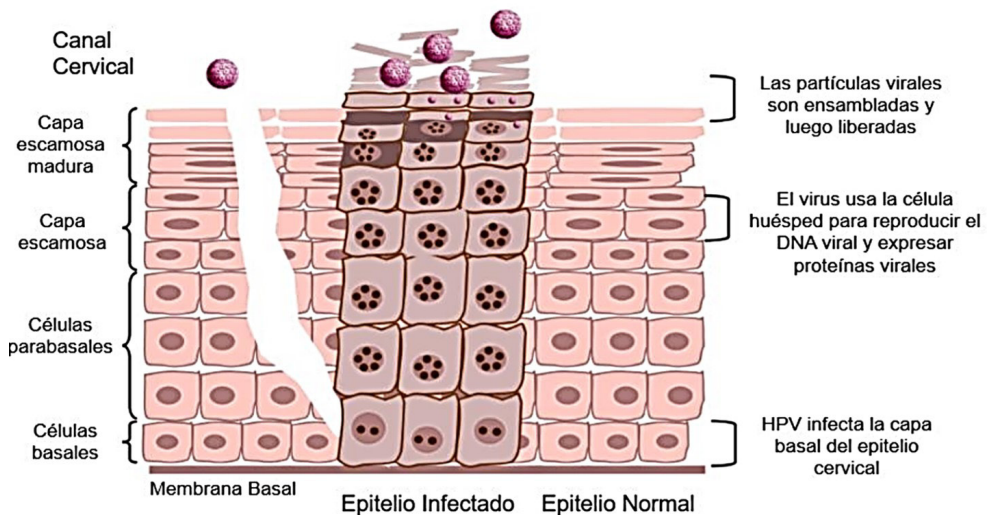


Figura 4: ciclo de la infección por HPV en el epitelio estratificado escamoso cervical. A la izquierda se indican las diferentes capas del epitelio cervical. Para el establecimiento de la infección viral, éste debe infectar las células basales del epitelio y expresar las proteínas virales no estructurales (E1, E2, E4-E7). La replicación viral se lleva a cabo en las células suprabasales ubicadas en la capa escamosa y se vincula con el proceso de diferenciación epidérmica. La presencia del virus causa anomalías morfológicas en el epitelio como coilocitosis, la cual corresponde a una célula epitelial escamosa superficial o intermedia que presenta cambios en su núcleo y citoplasma, además pierde su forma pasando a ser redonda u ovoide. Imagen adaptada de Frazer, 2004.

Citología cervicovaginal. Anatomía patológica

Existen numerosos instrumentos para la recolección celular, siendo el más utilizado la espátula de Ayre. En mujeres menopaúsicas, se suele complementar con un cepillo para muestra de canal cervical.

Factores de fallas del PAP

Las causales de la falla (falsos negativos, que llegan hasta el 30%) en una citología cervical pueden ser las siguientes:

- Recolección inadecuada.
- Fondo marcadamente infeccioso.
- Ducha vaginal o coito previo.
- Instrumental inadecuado.
- Fijación demorada o incorrecta.
- Pobre nivel de laboratorio.
- Falla del citopatólogo al identificar o interpretar células anormales.
- Error administrativo en la transcripción del informe y en el transporte del material.

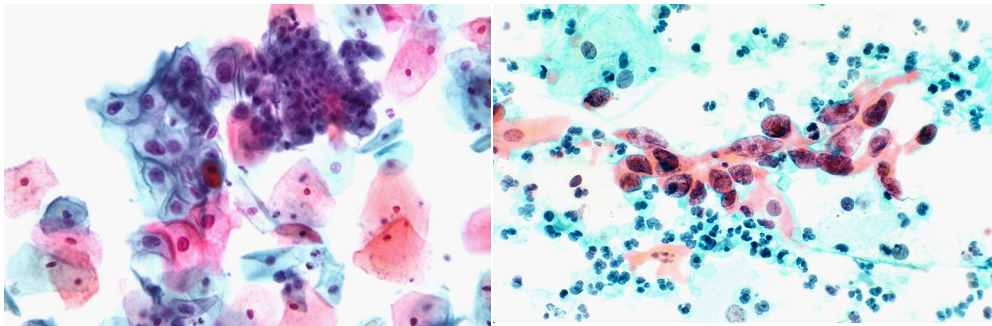


Figura 5: frotis de citología cervical que muestra células atípicas L-SIL. A la derecha se ilustra el hallazgo de un carcinoma. Nótese la diferencia entre los núcleos celulares entre una y otra imagen: núcleos más grandes y picnóticos.

Resumen de las características citopatológicas de las lesiones intraepiteliales

- Pérdida progresiva de la maduración epitelial.
- Ausencia de glucógeno.
- Desorden celular.
- Pérdida de la polaridad.
- Marcado patrón de crecimiento anómalo
 - Atipias nucleares.
 - Pleomorfismo.
 - Aumento del tamaño nuclear en relación con el citoplasma.

Cuando una paciente posee un PAP anormal, repetirlo para detectar lesiones mayores generalmente falla, por su baja sensibilidad de detección (48%), y cuando hay que discernir entre SIL de alto y bajo grado y benignidad, la sensibilidad es aún menor (25%).

CLASIFICACIONES DE LAS ALTERACIONES CERVICALES

En 1966, R.M. Richart propuso el término de **neoplasia intraepitelial cervical** (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) para explicar el espectro biológico de la enfermedad preinvasiva que conduce a un carcinoma escamoso invasor del cérvix.

Describió tres grados: **CIN 1** (correspondiente a la displasia leve), **CIN 2** (moderada) y **CIN 3/ carcinoma *in situ*** (severa).

En esta clasificación se jerarquiza la colposcopia como el medio más importante para evaluar la lesión, al basar la decisión y metodología terapéutica en la topografía, más que en el grado del CIN; dejando al juicio del clínico y a las preferencias de la paciente el tipo

de tratamiento. No se puede seguir considerando la displasia como una enfermedad y al carcinoma in situ como otra; esto conduciría a algunos clínicos a tratar de una forma al último y con menor agresividad a las intraepiteliales; si bien sobre todo la CIN 1 tiene una gran probabilidad de curación espontánea, fundamentalmente en la joven.

Nuevamente se modificó la clasificación por en el sistema Bethesda (2001), donde se sustituye el término neoplasia intraepitelial (CIN) por el de lesión escamosa intraepitelial (SIL), con dos categorías: bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia que las LSIL corresponden a infecciones víricas, en general autolimitadas y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL equivalen a verdaderos cambios premalignos que se corresponden con los siguientes términos utilizados en clasificaciones anteriores: Displasia moderada (CIN 2), displasia severa (CIN 3) y carcinoma *in situ*. La determinación del tipo de HPV en las lesiones intraepiteliales ha demostrado que en las LSIL se identifican tipos muy heterogéneos, de alto y bajo riesgo oncogénico, mientras que en la gran mayoría de HSIL se hallan tipos de alto riesgo.

ESTUDIO ANÁTOMO PATOLÓGICO

Biopsia

La colposcopia establece el lugar y la extensión de los epitelios anormales; individualizados de esta manera, estos son fácilmente extirpados para estudios patológicos posteriores. La biopsia se toma con una pinza de biopsias específica (por ej. Tissler) y del área donde las anomalías colposcópicas son mayores y produce la información

necesaria para el diagnóstico y posterior terapia.

Para proporcionar la mejor oportunidad y asegurar el diagnóstico, se debe proteger el material obtenido por biopsia de la zona sospechosa, lo que se logra respetando las siguientes recomendaciones:

- Sección cuidadosa; emplear pinzas sacabocado bien afiladas y adecuadas al tipo de toma requerida.
- Preservar, orientar y rápidamente fijar los tejidos extraídos.
- Correcta individualización; acompañar el material con la mayor cantidad de datos clínicos del paciente, para orientar al patólogo.



Figura 6: pinza sacabocados para biopsia cervical.

Legrado endocervical (LEC) y cepillado endocervical (CEC)

La colposcopia y la biopsia dirigida para el estudio patológico, son los procedimientos más aceptados en la actualidad para la evaluación inicial de las mujeres con citología anormal; y tanto el cepillado endocervical como el LEC son sus métodos complementarios.

Ayudarían a prevenir al colposcopista que no reconociera adecuadamente la UEC o que no identificara dichas lesiones invasivas que se encuentran profundamente en el conducto cervical.

El cepillado frente al legrado presenta mayor sensibilidad diagnóstica, pero más baja especificidad; aunque ambas técnicas siguen siendo los pilares para el diagnóstico celular/histológico.

El estudio del conducto cervical es un paso importante en el ámbito de la prevención del cáncer de cuello uterino. La colposcopia valora lesiones confinadas al exocervix, y con el espéculo endocervical es posible visualizar la porción inferior del conducto, pero es evidente que las lesiones ubicadas o extendidas más arriba en el conducto traen conflictos diagnóstico-terapéuticos, que solo pueden ser solucionados con estudios más específicos. Estas técnicas diagnósticas permitirán una completa y adecuada valoración de todo el entorno lesional, y optimizarán y personalizarán el tratamiento quirúrgico.

Indicaciones de LEC o CEC

- Sospecha clínica de Ca. endocervical.
- Biopsia de cuello con diagnóstico de CIN 2, 3.
- Citología (+) con colposcopia (-).
- Seguimiento luego de tratamientos destructivos locales.
- Luego de la escisión cervical por SIL.

Algunos autores aconsejan el CEC de rutina inmediatamente después del cono, ya que es un índice predictor de recurrencia.

Neoplasia Intraepitelial de Cérvix (CIN) o Lesiones Intraepiteliales Escamosas (SIL)

Alexander Meisels (Canadá) fue quien determinó por primera vez la asociación cáncer de cuello-infección por HPV, y advirtió que, si bien el ingreso viral en la mayoría de las veces es por relaciones sexuales con pareja infectada, también puede ser por vía de objetos contaminados, ya que, a diferencia de otros virus, este es muy resistente (para su destrucción se necesitan dos horas a 180 °C en estufa).

También son invocados como agentes contaminantes, fómites, partículas presentes en toallas, ropa interior, trajes de baño, y en líquidos usados en colposcopia, como el ácido acético y el Lugol, que se contaminan con pinzas porta torundas de algodón que se introducen en vagina y vuelven a emplearse para usar más reactivos. Lo mismo se puede decir del empleo de instrumental colocado en recipientes con desinfectantes de escaso efecto antiviral entre cada paciente.

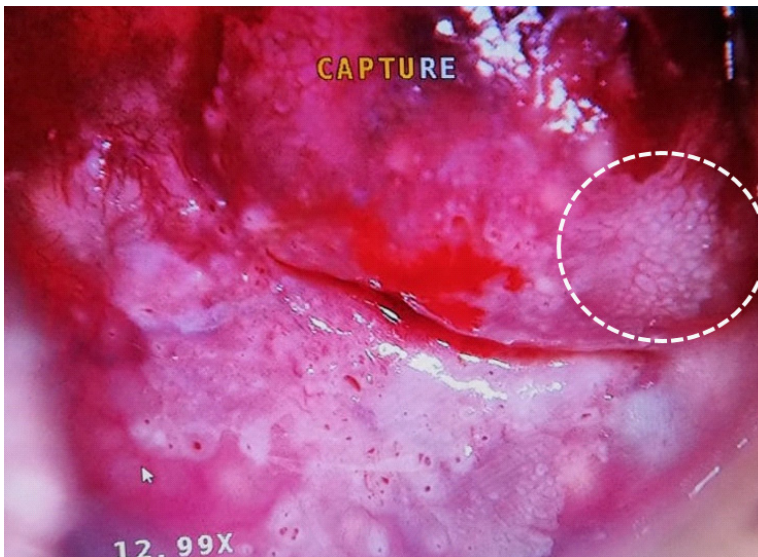


Figura 7: área de mosaico irregular (marcado) en hora 1 y 2 del cérvix, acompañado de orificios cornificados. Es un caso para realizar biopsia en el momento del hallazgo. Foto: Dra Mercedes Arrupe.

La presencia del HPV en el cuello no es un indicador de que la mujer va a desarrollar un cáncer en el futuro; su estado inmunológico y la presencia de numerosos cofactores juegan un factor importante en la etiopatogenia.

Está demostrado que el virus no solo se halla en la zona de la lesión, sino en todo el TGI (multifocal y multicéntrico); y mientras que la destrucción local elimina la expresión clínica de la infección, el

sistema inmune, principalmente el mediado por células, hará el resto para llegar a la curación.

Factores de riesgo en infecciones por HPV

1. Actividad sexual

a. Variables independientes:

- Actividad sexual precoz.
- Múltiples parejas sexuales.

b. Variables dependientes:

- Múltiples embarazos.
- Pareja sexual masculina de alto riesgo.
- Primer embarazo joven.
- Historia de inestabilidad sexual.
- Estado sociocultural y económico.
- Factores de riesgo de contraer ésta y otras infecciones de transmisión sexual.

La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, en 2009, determinó que el 67% de las pacientes había comenzado sus relaciones sexuales entre los 16 y los 20 años, y el grupo etario con mayor porcentaje de infección por HPV (el 61%) se encontraba comprendido entre los 21 y los 25 años, mientras que las que presentaban CIN 3 o CIS, entre los 26 y los 30 años; estos datos manifiestan la gran importancia que posee esta patología, tanto por sus consecuencias per se, como sobre el futuro de estas jóvenes mujeres; de allí la insistencia en la educación sexual como única arma de defensa ante esta enfermedad tan frecuente, considerada una verdadera pandemia.

Con los conocimientos actuales, se sabe que hay una marcada diferencia evolutiva que dependerá de factores inmunitarios y de la realización de múltiples biopsias que van extirpando la lesión.

El HPV logra llegar a las células basales del por una micro abrasión del epitelio normal, se produce la infección, lo que todavía no comprende una enfermedad, estas células infectadas irán madurando y se descamarán produciendo nuevos contagios a otros individuos o a otras zonas de la misma paciente, si la inmunidad de la paciente, la agresividad viral o ambas permitirán que esas células comiencen una transformación, avanzando a ocupar todo el epitelio, y luego de un período prolongado la irrupción de la membrana basal, dará lugar al carcinoma invasor.

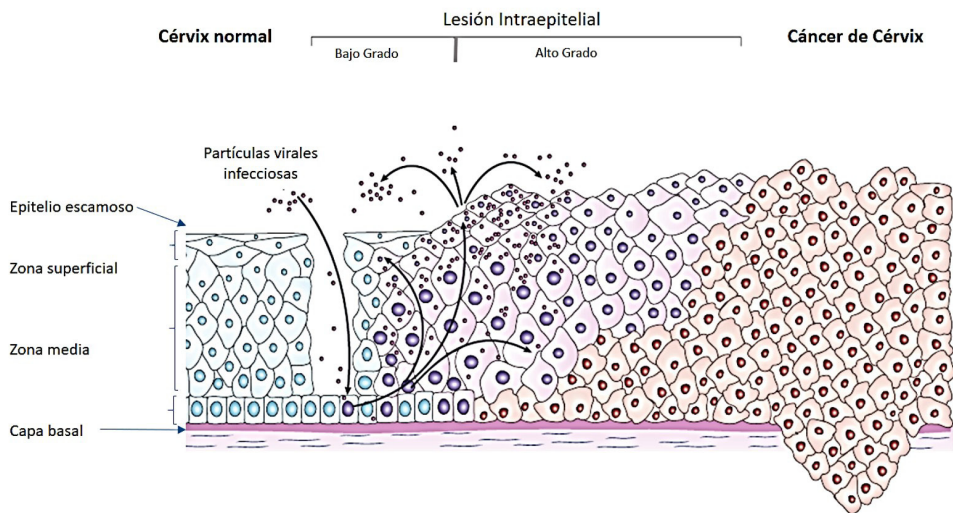


Figura 8: imagen que ilustra la evolución de una infección por HPV, desde una lesión de bajo grado (L-SIL) a una de alto grado (H-SIL), hasta el carcinoma de cérvix uterino traspasando la membrana basal. Para esta evolución, en pacientes no inmunodeprimidas, deben pasar años. Figura modificada de Woodman.

TRATAMIENTO DE LESIONES EN EL TGI

Siempre que se analice la posible evolución de una infección por HPV, debe tenerse en cuenta que en todas las series de estudio y en todas partes del mundo existe un número (el 25%) significativo de mujeres que se pierden a todo seguimiento.

Indicaciones terapéuticas en las infecciones por HPV - Condilomas

- Mayores
 - Aliviar síntomas*
 - Condilomatosis manifiestas.
 - Alteraciones estéticas, irritación, disconfor o dolor.
 - Prevenir neoplasia*
 - Lesiones planas persistentes, pigmentadas, erosionadas, etc.
 - Pacientes inmunosuprimidas.
 - Lesiones con ADN-HPV tipo oncogénico persistentes.
- Menores
 - Control de la diseminación de la enfermedad.*
 - Aunque la mayoría de estas lesiones no sean verdaderos precursores de carcinoma y aunque no hay método que elimine o erradique efectivamente per se la infección HPV latente o subclínica.*

Los tratamientos disponibles en el TGI del hombre y la mujer son:

1. Químicos
 - a. Ácido tricloroacético.
 - b. Podofilino.
 - c. 5-fluorouracilo.
 - d. Inmunomoduladores (imiquimod, no utilizado en cuello uterino)
2. Quirúrgicos
 - a. Ablacionales (destrucción tisular no se realiza estudio posterior)
 - i. Electrocoagulación. Destrucción por calor producido por equipos eléctricos
 - ii. Láser evaporación. Empleando la energía térmica producida por el Láser
 - iii. Criocoagulación. Destrucción por el congelamiento epitelial al aplicársele gas refrigerante (Nitrógeno, óxido nítrico)
 - b. Escisionales (extirpa tejido para análisis histopatológico posterior)
 - i. Escisión láser de anhídrido carbónico.
 - ii. Escisión con asa electroquirúrgica de radiofrecuencia (asa de radiofrecuencia).
 - c. Cono a bisturí frío o con aguja monopolar.

La mayoría de estos tratamientos pueden realizarse bajo anestesia local, ya sea en un consultorio o sala preparada para procedimientos o en quirófano.

El cono cervical, debe realizarse bajo anestesia regional, por lo que la paciente debe estar internada y se realiza en quirófano. Implica una mayor pérdida de tejido estromal, pudiendo repercutir en el futuro gestacional de la paciente. Se lo aconseja para lesiones endocervicales o en mujeres peri o menopaúsicas, ya que como se explicó previamente, la ZT se encuentra en el canal, siendo comunes las lesiones dentro del canal cervical. Es por ello que se realizan escisiones en forma de cono con mayor relevancia en la profundidad. Las lesiones en mujeres jóvenes suelen ser superficiales, por lo que, cuando se indica una conización, ésta suele realizarse no demasiado profundo, pero sí amplios en superficie pasando por fuera de la lesión. Para marcar por dónde se debe pasar para realizar la escisión mediante el test de Schiller utilizando Lugol, al igual que en una colposcopia.

Resultados luego de una conización:

- Cono satisfactorio: la lesión extirpada no presentaba invasión y los márgenes de la incisión estaban libres de lesión.
- Cono insatisfactorio: o la lesión era invasora, se expresa cono insatisfactorio por lesión, o los márgenes de la incisión estaban afectados por la lesión, se expresa cono insatisfactorio por extensión

Pautas para el tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial

No hay ninguna técnica quirúrgica conservadora que aparezca claramente más efectiva que otras para tratar y erradicar la CIN.

Las técnicas destructivas solamente son adecuadas cuando:

- Se puede visualizar la totalidad de la ZT.
- No hay evidencia de anormalidad en el epitelio glandular.
- No hay evidencia de enfermedad invasiva.
- No hay discrepancia entre citología e histología.

La crioterapia está en desuso en la actualidad, pero debería utilizarse solo para lesiones de bajo grado (LSIL: cambios por HPV y CIN 1). Cuando se utiliza el tratamiento mediante técnicas de escisión, debería intentarse por todos los medios eliminar la lesión en un solo espécimen. El informe histológico ha de registrar las dimensiones del espécimen y el estado de los márgenes de resección en cuanto a la enfermedad intraepitelial o invasiva.

En las lesiones ectocervicales, las técnicas de exéresis deberían extirpar el tejido en una profundidad mayor de 8 mm.

Los CIN o SIL que se extienden hasta los márgenes de resección en la exéresis con asa, presentan una mayor incidencia de recidiva, pero esto no justifica repetir la exéresis siempre y cuando:

- Se visualice toda la ZT.
- No haya evidencia de anormalidad del epitelio glandular.
- No haya evidencia de enfermedad invasiva.
- Las mujeres sean menores de 50 años.

Las mujeres mayores de 50 años con una exéresis incompleta del CIN en el margen endocervical, mediante LLETZ, tendrían que repetir la exéresis para intentar obtener márgenes negativos.

Las mujeres con adenocarcinoma in situ o atipia de células glandulares pueden ser sometidas a una exéresis local, si desean seguir fértiles. La exéresis incompleta en el margen endocervical (profundo

en el conducto cervical), requiere un procedimiento de escisión adicional (re-cono ampliando canal), para obtener márgenes negativos y excluir la posibilidad de enfermedad invasiva oculta.

El cáncer escamoso microinvasor en estadio Ia1 de FIGO (ver Cáncer de Cuello uterino), puede tratarse mediante técnicas de exéresis si:

- Los márgenes de escisión están libres de CIN y enfermedad invasiva. Si se extirpa la lesión invasiva, pero el CIN se extiende hasta el margen del corte, debe realizarse una nueva exéresis a fin de confirmar la eliminación del CIN y excluir toda posible invasión. Esta conducta debe seguirse incluso si se plantea una histerectomía, para descartar una enfermedad invasiva oculta que requiriera cirugía radical.
- Un patólogo especializado en ginecología y en estos procedimientos debe examinar el material.

EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DEL TGI.

Definiciones

- Curación: desaparición sostenida de la lesión por más de 2 años, estudios de control negativos.
- Persistencia: presencia sostenida en el tiempo de lesiones, sin que haya mediado tratamiento alguno.
- Persistencia postratamiento: reaparición de lesiones antes de los 3 meses en la misma zona tratada.
- Recurrencia: reaparición de lesiones postratamiento, en un tiempo mayor de 3 meses y menor de 12.
- Enfermedad de Novo: diagnóstico de nueva lesión luego de 12 a 18 meses de realizado un tratamiento.
- Progresión: diagnóstico de lesión mayor, incluso invasión, en pacientes tratadas, o no, de enfermedad menor sin importar el tiempo transcurrido.

- Regresión espontánea: desaparición clínica de lesiones en pacientes no tratados.

Los plazos para que se considere un tipo u otro de evolución son relativos, sobre todo si se tiene en cuenta la historia natural de la infección por HPV y de las lesiones intraepiteliales. La utilidad de estas definiciones, radica principalmente en facilitar la evaluación de los resultados de seguimientos y tratamientos obtenidos en distintos centros.

Manejo en lesiones cervicales

Como resumen de lo mencionado, diremos que, ante una lesión de sospecha en una colposcopia, lo ideal es la toma de biopsia independientemente del resultado del PAP, a esto se llama correlación colpo-cito-histológica (colposcopia-PAP-biopsia). A su vez, con PAP alterado hay que poner cuidado en la evaluación colposcópica en búsqueda de lesiones, si se encuentran deben biopsiarse. Luego, con el resultado se tomará la conducta, que puede ser según el mencionado Consenso de 2015:

Manejo de mujeres con diagnóstico histológico de L-SIL con correlación cito-colpo-histológica

- 1) Seguimientos sin tratamiento por 2 años: PAP + colposcopia c/6 meses. Progresión a H-SIL (CIN 2 +) o persistencia de lesión a los 2 años: escisión.
- 2) Tratamiento en paciente de alto riesgo: según criterio y evaluación del médico tratante.

Manejo de mujeres con diagnóstico histológico de H-SIL

En H-SIL por un CIN 2: si pueden realizarse marcadores de

riesgo de progresión molecular (p16) puede contemplarse el control en mujeres menores de 25 años con p16 (-)

En mujeres mayores de 30 años se suele recomendar el tratamiento escisional en todo H-SIL

VACUNAS

Se han desarrollado tres vacunas contra la infección por HPV; una vacuna tetravalente (Gardasil®), una vacuna bivalente (Cervarix®- actualmente no disponible en el país) y, a partir de diciembre de 2014 en Europa, se encuentra disponible la Gardasil® nonavalente (previene contra 9 subtipos).

Se ha demostrado eficacia de la prevención por infección por HPV en:

- Enfermedad cervical, vaginal y vulvar: en grandes ensayos clínicos que la vacuna tetravalente (FUTURE II Study Group 2007) y la vacuna bivalente previenen las enfermedades cervicales, incluida la neoplasia intraepitelial cervical (CIN2 / 3) y el adenocarcinoma in situ. En estos estudios, el estado del HPV se determinó a través de pruebas serológicas y detección de ADN en muestras cervicales, y la eficacia de la vacuna fue mayor en las mujeres que no tenían la infección previa por VPH. También se ha demostrado que la vacuna tetravalente reduce la incidencia de verrugas genitales y neoplasias intraepiteliales vaginales y vulvares (VAIN y VIN 1-3).
- Enfermedad anal: todavía no hay datos sobre la eficacia específicamente en la prevención de la neoplasia intraepitelial anal (AIN) y el cáncer anal en mujeres. La mayoría

de los cánceres anales en las mujeres están relacionados con el HPV 16 y 18, por lo que debería ser beneficiosa la vacunación.

- Enfermedad oral: la vacunación también se ha asociado con la reducción de la prevalencia de infección oral con los tipos 16 y 18 del HPV, con una eficacia de la vacuna cercana al 93%.

La inmunización con la vacuna contra el HPV es más efectiva entre los individuos que no han sido infectados con el virus, por lo que el mejor momento para la vacunación es antes del inicio de relaciones sexuales.

La Sociedad Americana del Cáncer da las recomendaciones de vacunación:

- La vacunación rutinaria debe iniciarse a los 11 o 12 años de edad. La vacunación de los varones se recomienda con la vacuna tetravalente.
- Recomendaciones para las personas no vacunadas a la edad de rutina: también se recomienda la vacunación para las mujeres de 13 a 26 años de edad y para los hombres de 13 a 21 años de edad que no han sido vacunados previamente o que no han completado la serie de 3 dosis.
- Los varones de 22 a 26 años de edad pueden ser vacunados.
- Poblaciones especiales. También se recomienda la vacunación hasta los 26 años de edad para los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y para las personas inmunocomprometidas, si no se han vacunado previamente. La vacunación puede proporcionar protección contra la infección con los tipos de vacuna contra el HPV que aún no se han adquirido. Por lo tanto, la vacunación se recomienda en la edad recomendada para las mujeres, independientemente

de si tienen un resultado anormal de la prueba de Papanicolaou, y para las mujeres o los hombres independientemente de infección conocida por HPV, lesiones precancerosas asociadas al virus o verrugas anogenitales.

Algunas recomendaciones y contraindicaciones:

- Las pacientes deben ser advertidas de que la vacunación no tendrá ningún efecto terapéutico sobre una infección por HPV existente, una lesión precancerosa asociada al virus, cáncer o verrugas anogenitales.
- La vacuna tetravalente (Gardasil®) y la vacuna 9-valente (Gardasil 9®) se administran típicamente en tres dosis al tiempo 0, 2 y 6 de seguimiento.
- La vacuna se puede administrar con seguridad al mismo tiempo que otras vacunas apropiadas para la edad, pero en un sitio anatómico diferente y se puede administrar durante la lactancia.
- Las vacunas contra el HPV no se recomiendan para su uso en mujeres embarazadas. Las vacunas no han sido asociadas causalmente con resultados adversos del embarazo o eventos adversos en el feto en desarrollo y si se administró una dosis de vacuna durante el embarazo, no se necesita intervención y se debe completar la vacunación después del nacimiento
- La eficacia de la vacuna tetravalente contra la neoplasia anogenital, cervical y vulvar de alto grado se mantiene elevada hasta los 42 meses posteriores a la vacunación. Se han notificado niveles de anticuerpos persistentes y protección contra la infección por HPV hasta 10 años después de la vacunación. Más datos estarán disponibles en el futuro, ya que los participantes femeninos y masculinos en los estudios de vacunas son seguidos en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

Frazer Ian H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol* 4: 46-54. 2004.

Woodman, Ciaran & I Collins, Stuart & Young, Lawrence. The natural history of cervical HPV infection: Unresolved issues. *Nature reviews. Cancer*. 7. 11-22. 10.1038/2050. 2007

CAPÍTULO 3

MANEJO DE LA MASA ANEXIAL

Es habitual que el tocoginecólogo o el médico generalista se encuentre con un diagnóstico de masa anexial, ya sea clínico o imagenológico. Es por ello que se considera importante abordar este tema de manera separada a los tumores del ovario, a pesar que la mayoría de las masas anexiales son tumores ováricos.

Como se mencionó en el apartado de Anatomía Ginecológica a inicios del presente manual, los anexos del útero están compuestos por los ovarios, las trompas de Falopio, los ligamentos redondos y el ligamento ancho y sus estructuras dependientes.

El término masa anexial es inespecífico y frecuentemente se asocia con tumor o quiste ovárico, aunque puede ser una cuestión funcional (quiste folicular, quiste del cuerpo lúteo, etc.) o patológica (embarazo ectópico, cistoadenoma ovárico), ello debido a que la patología tubárica es menos prevalente, pero debe tenerse en cuenta.

El diagnóstico diferencial puede ser complejo debido a que anatómicamente las estructuras anexiales se encuentran en íntimo contacto, siendo por la clínica e imágenes diagnósticas difícil de diferenciar la estructura de origen.

La mayoría de las masas anexiales son benignas, sobretodo en mujeres en edad reproductiva. El manejo depende no sólo de las características imagenológicas de la masa, ya que en ocasiones es un hallazgo incidental, sino también el cuadro clínico de la paciente.

A pesar que se estima entre 4-6% la probabilidad de encontrar

malignidad en una masa anexial de aspecto no maligno, los ginecólogos de atención primaria deberán siempre considerar la posibilidad de un cáncer ovárico subyacente en pacientes de cualquier grupo etario que presentan una masa anexial. Dado que existe una fuerte evidencia de que su abordaje primario encarado por un equipo de ginecólogos especializados en oncología (ginecólogos oncólogos) mejora significativamente el pronóstico de estas mujeres, resulta fundamental considerar los criterios de sospecha de malignidad para su derivación a un centro de referencia.

La sospecha de enfermedad maligna se basa en:

a) Criterios clínicos:

Antecedentes familiares de cáncer de mama, ovario y colon.

Edad de la paciente: Joven para tumores germinales, postmenopáusicas para los epiteliales. Bilateralidad.

Masas fijas o sólidas.

Ascitis.

Marcadores tumorales elevados

b) Factores de riesgo:

Nuliparidad.

Historia de esterilidad.

Antecedentes personales de endometriosis ovárica

c) Criterios imagenológicos:

1) Ecografía: es la primera modalidad de imágenes utilizada para identificar y caracterizar las masas anexiales. De preferencia debe realizarse con transductor y abordaje vaginal, lo que permite evaluar mejor las masas pélvicas por la resolución del transductor. La ecografía por vía abdominal suele ser complementaria en determinados casos. Los criterios ecográficos sospechosos de malignidad son: a) Masa sólida heterogénea b) Presencia de proyecciones papilares en una lesión quística c) Presencia de tabiques gruesos (> 3

mm), irregulares y/o convergentes

Doppler: es una herramienta adicional ecográfica que determina el flujo vascular presente en la lesión y para evaluar el grado de resistencia arterial en la masa. Es de sospecha la hipervascularización central y el hallazgo de papilas intraquísticas o en la superficie del ovario. Existe un caso particular de masa anexial funcional, que es el cuerpo lúteo. El mismo se encuentra en el premenstruo y presenta una vascularización importante característica y periférica conocida como anillo de fuego (ring fire).

- 2) Resonancia Magnética (RM): no se utiliza de rutina, pero puede ser de utilidad principalmente como herramienta cuando hay una masa anexial ecográficamente indeterminada.
- 3) Tomografía Computada (TC) No es de elección en la evaluación inicial de masas anexiales.



Figura 9: ecografía que ilustra una papila intraquística.

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran cuestiones ováricas funcionales, complicaciones gestacionales, productos de restos embrionarios, infecciones pelvianas, afecciones pelvianas no

ginecológicas (apendicitis, diverticulitis, etc.), hasta patología oncológica (ovario, trompa, etc.).

TABLA 3: POSIBLES ETIOLOGÍAS DE UNA MASA ANEXIAL.

TUMORES BENIGNOS	Quiste funcionales (simples o hemorrágicos), endometriosis, cistoadenoma seroso o mucinoso, teratoma marudo.
PATOLOGÍA BENIGNA NO OVÁRICA	Quiste paratubario, paraovárico, hidrosálpix, absceso tuboovárico, quiste de inclusión peritoneal, absceso apendicular, absceso diverticular, miomatosis uterina, riñón pélvico.
PATOLOGÍA MALIGNA PRIMARIA DEL OVARIO	Carcinoma epitelial, germinal, del estroma gonadal.
PATOLOGÍA MALIGNA SECUNDARIA	Metástasis de cáncer de mama o de tumores gastrointestinales



Figura 10: hidrosalpinx, masa anexial de origen tubario.

DECISIÓN TERAPÉUTICA

Teniendo en cuenta la posible etiología de la masa anexial y el cuadro clínico, las conductas posibles son tratar o esperar-controlar el cuadro. Por ejemplo, siendo esto una situación bastante frecuente, los quistes hemorrágicos de ovario pueden controlarse de manera expectante teniendo en cuenta la repercusión hemodinámica

de la paciente. La mayoría se resuelve espontáneamente. También debe tenerse en cuenta el medio en que el paciente se encuentra, en algunos centros asistenciales no existen métodos de diagnóstico por imágenes por servicio de guardia, por lo que se deben agudizar las maniobras clínicas para determinar cuál va a ser la resolución del caso. Esto último teniendo en cuenta que la presentación de la masa anexial se produzca con dolor agudo (abdomen agudo), aunque puede ser un hallazgo incidental en una ecografía de control. Por ejemplo, el típico caso de un quiste de ovario funcional de 3 a 4 cm, de contenido simple. Esto suele ocurrir frecuentemente cuando se realizan ecografías de control cercano al período ovulatorio, es por ello que se recomienda realizarlas en el período postmenstrual inmediato (fase folicular precoz) (ver más abajo).

En el caso que la paciente deba ser intervenida quirúrgicamente, la vía de abordaje depende del centro en que se encuentra, debido al equipamiento y experiencia del equipo quirúrgico. Hoy en día el abordaje inicial preferentemente debería ser por video-laparoscopia, aunque realizar una cirugía laparotómica no debe ser considerado inapropiado; siendo en determinados casos de hemoperitoneo importante, de elección la vía convencional.

Si se sospecha masa anexial maligna, el abordaje inicial debería preferentemente ser por laparotomía y con una incisión mediana. El uso de la laparoscopia debe quedar reservado para pacientes seleccionadas y en manos de un cirujano entrenado en ginecología oncológica laparoscópica, sabiendo que es más frecuente la rotura de la masa anexial cuando se emplea esta vía de abordaje.

Cabe consignar que, ante la mínima sospecha de malignidad,

se debe contar con estudio intraoperatorio por parte del Servicio de Patología; siendo importante contar con un diagnóstico de la masa para continuar con la intervención oncológica o finalizar el procedimiento luego de extraída la masa. Además, deben realizarse los pasos semiológicos intraquirúrgicos establecidos para el cáncer de ovario.

MASA ANEXIAL Y EMBARAZO

En la mayoría de los casos clínicos el manejo es expectante, dado que solamente el 1%-2% de las masas anexiales diagnosticadas durante el embarazo, son malignas.

- Indicación de intervención quirúrgica durante la gestación:
 1. Persistencia de las mismas con un tamaño mayor de 5 cm.
 2. Sospecha de malignidad.
 3. Tamaño suficiente que pueda producir complicación (rotura o torsión), o dificultades obstétricas (tumor previo).

En caso de indicación de cirugía, el momento ideal es al inicio del segundo trimestre, para disminuir las complicaciones en el embarazo en curso. El abordaje laparoscópico es factible pero no más allá de las 20 semanas por la altura uterina que dificulta el procedimiento.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL OVARIO

La clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (2012) para tumores ováricos separa las neoplasias ováricas según el tejido de origen más probable: epitelial superficial (65%), células germinales (15%), cordón sexual-estroma (10%), metástasis (5%), misceláneas.

Los tumores epiteliales de superficie también se clasifican por tipo de célula (serosa, mucinosa, endometrioide, etc.) y atipia (benigno, límite -proliferación atípica, bajo potencial de malignidad- o maligno). La mayoría de los tumores malignos son derivados del epitelio superficial (90%), sin embargo, dependiendo de la edad de la paciente, los tumores germinales surgen más frecuentemente en la segunda y tercera década, tanto los benignos como los malignos.

TABLA 4: CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DEL OVARIO (OMS, 2012)

1. Epitelio superficial	Tumores serosos	Benigno (cistoadenoma)
		Tumores limítrofes (tumor limítrofe seroso)
		Maligno (adenocarcinoma seroso)
	Tumores mucinosos (endocervicales y de tipo intestinal):	Benigno (cistoadenoma)
		Tumores limítrofes (mucinoso)
		Maligno (adenocarcinoma mucinoso)
	Tumores endometrioides:	Benigno (cistoadenoma)
		Tumores límite (tumor límite endometrioide)
		Maligno (adenocarcinoma endometrioide)
	Tumores de células claras:	Benigno
		Tumores limítrofes
		Maligno (adenocarcinoma de células claras)
	Tumores de células de transición:	Tumor de Brenner
Tumor de Brenner de malignidad límite.		
Tumor maligno de Brenner		
Carcinoma de células de transición (tipo no Brenner)		
2. Epitelio-estroma	Adenosarcoma	
	Carcinosarcoma (anteriormente tumores mixtos de Müller)	
3. Cordón sexual - tumores del estroma funcional	Tumores granulosa:	Fibromas
		Fibrotecomas
		Tecomas
	Tumores de células de Sertoli:	Tumores de células de Leydig
		Tumor del cordón sexual con túbulos anulares.
	Ginandroblastoma	
4. Tumores de células germinales	Teratoma:	Tumores de células esteroides (lípidos)
		Inmaduro
		Maduro
		Sólido
		Quística (quiste dermoide)
	Monodérmico (por ejemplo, struma ovarii, carcinoide)	
	Disgerminoma	
	Tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico)	
Tumores de células germinales mixtas		
5. Maligno, no especificado de otra manera	Cáncer metastásico de primaria no ovárica:	Colónico apendicular
		Gástrico
		Mama

Los tumores ováricos benignos incluyen quistes funcionales, siendo la mayoría hallazgos incidentales y asintomáticos. Aunque también pueden presentarse como un abdomen agudo, es decir con dolor de aparición brusca, siendo la causa más frecuente la ruptura con el consiguiente sangrado produciendo irritación peritoneal y dolor.

Quistes funcionales

Hay 2 tipos de quistes funcionales:

- Quistes foliculares: se desarrollan a partir de folículos.
- Quistes del cuerpo lúteo: se desarrollan a partir del cuerpo lúteo. Puede haber un sangrado dentro de la cavidad del quiste, lo que distiende la cápsula del ovario, que puede romperse y derramar su contenido en el peritoneo.

La mayoría de los quistes funcionales tienen 1,5 cm de diámetro; pocos exceden los 5 cm. En general, los quistes funcionales se resuelven espontáneamente en días o semanas. Los quistes funcionales son poco comunes después de la menopausia.

El síndrome de ovario poliquístico se define habitualmente como un síndrome clínico, no por la presencia de quistes ováricos. Pero en general, los ovarios contienen varios quistes foliculares de 2 a 6 mm y a veces tienen quistes más grandes con células atrésicas.

Tumores benignos

Los tumores ováricos benignos en general crecen lentamente y rara vez se malignizan. Incluyen los siguientes:

- Teratomas quísticos benignos: estos tumores también se llaman quistes dermoides porque, aunque derivan de las 3 capas de células germinales, consisten principalmente en tejido ectodérmico.
- Fibromas: estos tumores de lento crecimiento pueden llegar

a desarrollarse de gran tamaño.

- Cistoadenomas: estos tumores son más comúnmente serosos o mucinosos.

Signos y síntomas

La mayoría de los quistes y tumores benignos funcionales son asintomáticos. Los quistes hemorrágicos del cuerpo lúteo pueden ocasionar dolor o signos de peritonitis, en especial cuando se rompen o torsionan. Esto último suele ocurrir en quistes de mediano tamaño (aprox. 5 a 6 cm).

Diagnóstico

Por lo general, las masas se detectan incidentalmente, pero puede haber signos y síntomas sugestivos. Se realiza una prueba de embarazo para excluir uno ectópico. A menudo, la ecografía transvaginal confirma el diagnóstico. Las masas con características imagenológicas de sospecha, requieren extirpación.

Las pruebas de marcadores tumorales se hacen si una masa requiere extirpación o si existe sospecha de cáncer de ovario. Los marcadores tumorales se utilizan más para el seguimiento de la respuesta al tratamiento que para el tamizaje, porque carecen de una adecuada sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Por ejemplo, los valores de los marcadores tumorales pueden estar falsamente elevados en mujeres que tienen endometriosis, fibromas uterinos, peritonitis, colecistitis, pancreatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, o varios tipos de cáncer (ver: cáncer de ovario).

En mujeres en edad reproductiva, las masas anexiales quísticas simples de pared delgada de 5 a 8 cm (en general foliculares)

sin características sospechosas, no requieren más evaluación a menos que persistan > 3 ciclos menstruales.

Tratamiento

La gran mayoría de los quistes de ovario funcionales se resuelven sin tratamiento, aunque tengan gran tamaño; en estos casos prima el control ecográfico seriado dependiendo el caso: tamaño, síntomas y características del quiste. Los tumores con componente sólido-quístico o sólidos como los teratomas quísticos maduros (generalmente quistes dermoides) y los fibromas, requieren tratamiento quirúrgico, como así también los cistoadenomas. De más está decir que ante sospecha de malignidad, la indicación también es quirúrgica.

El tratamiento quirúrgico de la patología benigna en mujeres en edad reproductiva es eminentemente conservador, es decir la extirpación del quiste o quistectomía. Si es técnicamente posible, la quistectomía por vía laparoscópica o laparotómica puede ser necesaria en los siguientes casos:

- La mayoría de los quistes de ≥ 10 cm que persisten por > 3 ciclos menstruales.
- Teratomas quísticos.
- Los quistes del cuerpo lúteo sangrantes que se presentan como abdomen agudo.
- Los fibromas y otros tumores sólidos.

La ooforectomía se realiza en los siguientes casos:

- Fibromas que no pueden extirparse mediante quistectomía.
- Teratomas quísticos > 10 cm.
- Los quistes que no pueden separarse quirúrgicamente del ovario.
- La mayoría de los quistes detectados en las mujeres posmenopáusicas.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

Catalán B. A, Laiz R. D, Corvalán A. J, Masoli I. D, Vásquez C. W. Manejo de masas anexiales. Rev Chil Obstet Ginecol 2005; 70(4): 231-235.
Consenso Nacional Inter-sociedades sobre manejo de las masas anexiales. Diciembre de 2012. Argentina.

CAPÍTULO 4

NEOPLASIA VULVAR INTRAEPITELIAL (VIN)

El término VIN (de Vulvar Intraepithelial Neoplasia) fue ampliamente aceptado por las principales sociedades y organismos internacionales, incluyendo la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) y la ISSVD (Sociedad para el estudio de las enfermedades de la vulvovaginales). En 1986, la ISSVD, estableció 3 grados de VIN de severidad creciente: VIN 1, VIN 2 y VIN 3, en función de la alteración de la maduración epitelial, similar a los criterios utilizados para las lesiones cervicales en CIN 1, 2 y 3.

En los últimos años se produjeron modificaciones en la clasificación de la VIN. La nueva clasificación describe dos tipos de VIN, con características etiopatogénicas y clínico-patológicas diferentes: el VIN de tipo común, relacionada con el VPH, que presenta en general una morfología basaloide, condilomatosa (warty) o mixta basaloide/condilomatosa; y el VIN diferenciado, relacionado con el liquen escleroso. Además, se excluyó al VIN 1 como lesión precursora.

TABLA 5: CLASIFICACIÓN DE VIN (ISSVD 2004).

VIN	CARACTERÍSTICAS	
Tipo común	Asociado a HPV	Condilomatoso Basaloide Mixto
Tipo diferenciado	No asociado a HPV	
Tipo inclasificado	Paget, melanoma in situ	

En 2015, la ISSVD propuso alguna modificación a la clasificación de 2004. Según esta última revisión LSIL (VIN1) no debe ser

considerada propiamente lesión precursora, sino, una reacción cutánea secundaria a la infección por el VPH sin potencial oncogénico. El efecto de la infección por VPH en la vulva no es biológicamente equivalente al producido en cérvix o ano ya que la vulva está constituida por epitelio queratinizado y carece de zona de transformación, por lo que la LSIL (VIN1) no debe considerarse o tratarse como una lesión potencialmente neoplásica.

Existen dos formas etiopatogénicas implicadas en la génesis del VIN: HSIL (VIN tipo común) y VIN tipo diferenciado.

HSIL (VIN tipo común)

Los subtipos de HPV de alto riesgo son los causales de esta entidad, siendo el 16 el genotipo más común en la HSIL, seguido por el 33 y el 18. En la mayoría de los casos, las infecciones son autolimitadas y se resuelven gracias a la respuesta inmune en un promedio de 2 años. La inmunodepresión se asocia con frecuencia a persistencia viral y desarrollo de lesiones intraepiteliales, incluso multicéntricas en el tracto genital inferior (TGI). La infección persistente y la actividad oncogénica de las proteínas E6 y E7 del HPV son cruciales para el desarrollo del HSIL. El tabaquismo también se asocia con frecuencia con HSIL.

VIN diferenciado

La etiopatogenia de este VIN no está relacionado a una infección viral y suele asociarse a dermatosis inflamatorias crónicas como el liquen escleroso atrófico. Las mutaciones del gen p53, un fenómeno frecuente en los carcinomas escamosos de vulva VPH negativos, parecen ser un evento temprano en el desarrollo de las lesiones de este

tipo de VIN. Son estos los casos de mujeres aÑosas que consultan por prurito cr3nico.

Historia natural del VIN

El riesgo de progresi3n de estas lesiones no es uniforme y est3 condicionado fundamentalmente por el tipo de VIN. Si no se realiza ning3n tratamiento, las lesiones de VIN pueden persistir, progresar o regresar a epitelio normal. En pacientes no tratadas la progresi3n de la VIN se estima alrededor del 10% en un periodo comprendido entre 1 y 8 aÑos.

El VIN diferenciado tiene un mayor riesgo de progresi3n a carcinoma escamoso de vulva que el HSIL, 33% versus 6%, y en un menor periodo de tiempo. La inmunodepresi3n, la edad avanzada, o las lesiones extensas o ulceradas se asocian a un mayor riesgo de progresi3n. La inmunodepresi3n favorece el mantenimiento, recurrencia y progresi3n de estas lesiones, especialmente en la HSIL, la regresi3n espont3nea completa ocurre en el 1%, siendo esta m3s frecuente en mujeres j3venes (menores de 35 aÑos).

Anatomía patol3gica

Histol3gicamente la epidermis de la HSIL muestra acantosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. Se acompaÑa adem3s de p3rdida de la maduraci3n celular, hipercromasia nuclear, incremento de mitosis, pleomorfismo y aumento de la relaci3n n3cleo-citoplasma.

Las lesiones de HSIL se dividen en dos subtipos:

- **Basaloides:** son planas y est3n compuestas por c3lulas pequeÑas, uniformes, semejantes a las c3lulas basales, con relaci3n n3cleo-citoplasm3tica alta y cambios coiloc3ticos poco evidentes o ausentes que reemplazan totalmente la epidermis en todo su espesor.

- **Condilomatosas:** se caracterizan por acantosis, papilomatosis marcada con crestas interpapilares engrosadas, marcado pleomorfismo celular y cambios coilocíticos prominentes.

Frecuentemente los patrones basaloide y condilomatoso se combinan en una misma lesión, sobre todo si esta es extensa.

La mayoría de los carcinomas vulvares escamosos se originan desde los VIN diferenciados. Estas lesiones suelen diagnosticarse en mujeres mayores de 60 años. Los hallazgos histológicos de la VIN tipo diferenciado son sutiles y difíciles de reconocer, puesto que el diagnóstico es extremadamente difícil. En consecuencia, estas lesiones se diagnostican, hasta en el 40% de los casos, erróneamente como dermatosis benignas. Con frecuencia se identifican cambios de liquen escleroso o liquen simple crónico adyacentes a las lesiones de VIN tipo diferenciado o en otras zonas de la vulva.

Se describen 5 criterios histológicos para su diagnóstico:

1. mitosis atípicas en el estrato basal
2. atipia de células basales
3. disqueratosis
4. nucléolos prominentes
5. elongación y anastomosis de las crestas interpapilares

Clínica

Sólo el 50% de las lesiones de VIN son sintomáticas, siendo el prurito el síntoma más frecuente seguido de dolor, escozor, dispareunia o disuria. En las pacientes asintomáticas, las lesiones se suelen diagnosticar durante el examen ginecológico. El caso habitual es una mujer añosa que consulta por prurito, sin ser examinada y es tratada

con cremas tópicas por cierto tiempo. Ante la no mejora se realiza examen físico y el consiguiente diagnóstico mediante biopsia.

No existe un patrón característico de las lesiones del VIN. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, de coloración blanca, roja o pigmentada, melanica, y una superficie totalmente plana o sobre-elevada. La HSIL y VIN tipo diferenciado no sólo difieren en sus características epidemiológicas, también en su forma de presentación clínica.

- HSIL: las lesiones suelen ser polimorfas, frecuentemente sobre-elevadas o papilomatosas y pigmentadas, y multifocales, localizadas en las áreas mucosas desprovistas de vello, preferentemente en el tercio inferior de la vulva. Con frecuencia comprometen vulva, periano y periné, además de vagina. Puede coexistir con lesiones multicéntricas en el TGI: en cuello, vagina y ano. Es por ello que, ante este diagnóstico, deba evaluarse todo el tracto genital con colposcopia y citología, además de minuciosa exploración anal (pudiendo incluir anoscopia y citología)
- VIN tipo diferenciado: lo más frecuente es la asociación al liquen, como se mencionó, es decir en un ambiente de atrofia genital. Estas lesiones, a diferencia del HSIL, suelen ser únicas, blanquecinas y de pequeño tamaño. Como se mencionó, la clínica habitual es el prurito.

Examen físico

El examen debe ser meticuloso y con buena iluminación, siendo ideal la utilización del colposcopio para realizar una vulvoscopia con ácido acético al 5%, aguardando varios minutos para que sea efectiva en las áreas de epitelio queratinizado. El blanqueamiento de determinadas áreas tras aplicar el ácido acético permite el diagnóstico de lesiones específicas que de otro modo no se identificarían. Este

procedimiento presenta una baja especificidad, dado que el epitelio vulvar, fundamentalmente a nivel de introito, reacciona frecuentemente ante el ácido acético de forma difusa en ausencia de enfermedad. La inspección a bajo aumento se utiliza para el rastreo general de la vulva y a mayor aumento para el examen detallado de pequeñas lesiones.

Luego de la exploración deben describirse detalladamente todos los hallazgos clínicos (color, superficie y vascularización) así como la topografía y localización exacta. Se aconseja para ello, la realización de esquemas o, de ser posible, fotografía de las lesiones.

Ante el hallazgo de una lesión de sospecha, debe procederse a la biopsia de la o las lesiones. Se sugiere para ello utilizar un punch tipo de Keyes (ver imagen), realizando previamente anestesia local y antisepsia; la muestra debe incluir tejido subcutáneo o estroma. Cuando las lesiones son múltiples, debe obtenerse muestra de cada una de ellas, identificando cada muestra con cada localización lesional. Como en las biopsias cervicales, puede utilizarse solución de Monsel para cohibir el sangrado. Se recomienda, en lesiones de gran tamaño, realizar el procedimiento en quirófano y con los medios allí disponibles: electro bisturí, puntos de sutura, anestesia, etc.



Figura 11: punch de Keyes utilizado para biopsia de vulva.

La invasión oculta del estroma en las pacientes con VIN se describe en un 2 a 22% de los casos, siendo el objetivo fundamental

el diagnóstico por un patólogo con experiencia.



Figura 12: biopsias múltiples realizadas con punch.

Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento son: prevenir la progresión a carcinoma invasor, curar o paliar los síntomas, evitar las recidivas y preservar la anatomía y la funcionalidad vulvar. El aumento de la incidencia de VIN en mujeres jóvenes, observada en los últimos años, ha contribuido a la búsqueda de tratamientos más conservadores.

Para seleccionar una determinada terapéutica, será imprescindible evaluar el riesgo de progresión a cáncer, condicionado por las características de la paciente: edad, estado inmunológico, patología asociada; y de la lesión: localización, extensión, afectación de áreas pilosas/ no pilosas uni/multifocalidad y multicentricidad. Existen múltiples opciones de tratamiento (escisional, destructivo, médico) que se pueden aplicar de forma única o combinada.

Se recomienda el tratamiento de las pacientes con VIN en

todos los casos. El tratamiento escisional debe realizarse en los casos de VIN diferenciados y en los casos de HSIL con alto riesgo de invasión oculta. En los casos en los que se haya descartado invasión, es factible utilizar tratamientos destructivos locales o terapias combinadas. La conducta expectante con observación es una opción en casos muy seleccionados y en pacientes que vayan a cumplir con los controles estrictos.

El **tratamiento escisional**, es de elección en el VIN diferenciado y en casos de HSIL con lesiones no pasibles de tratamientos destructivos o tópicos. La escisión de la totalidad de la lesión debe realizarse con margen de seguridad de 0,5 cm alrededor de la lesión visible macroscópicamente (o menor en lesiones con compromiso de estructuras anatómicas como el ano, uretra o clítoris) y profundidad mínima de 3 mm en áreas pilosas y 1 mm en áreas no pilosas. Este método incluye la preservación del clítoris, aunque pueden extirparse superficialmente las lesiones sobre glánde o capuchón.

Las lesiones de VIN muy extensas, con afectación de la mayor parte de la vulva, requieren la realización de una vulvectomía cutánea o superficial, es decir sin llegar a la aponeurosis perineal superficial.

El **tratamiento destructivo** consiste en eliminar la totalidad de la lesión con diferentes métodos de destrucción tisular, con el defecto que no se obtiene material para estudio histológico. Antes de realizar este tratamiento, debe realizarse biopsia de la o las lesiones para descartar mayor patología. La principal ventaja de estos métodos es la supuesta menor radicalidad, mejor conservación anatómica-funcional de la vulva, con respecto a los tratamientos escisionales. Estas ventajas tienen una gran importancia si tenemos en cuenta que

la VIN se diagnostica cada vez con mayor frecuencia en mujeres más jóvenes, en las que el tipo histológico más frecuente es la HSIL (VIN tipo común), con menor riesgo de progresión a lesión invasora.

Vaporización con láser de CO₂: se realiza la destrucción de la lesión mediante vaporización con láser bajo anestesia local, generalmente. La cuestión fundamental es la profundidad que debe alcanzar la vaporización: 3-4 mm en las áreas pilosas y 0,5-1 mm en las zonas no pilosas. Este procedimiento está especialmente recomendado cuando las lesiones son multifocales y extensas. El mínimo daño residual que causa sobre el tejido reduce la formación de tejido cicatricial. L

El tratamiento tópico puede realizarse con Imiquimod, que es un modulador de la respuesta inmune con un efecto antitumoral. Su actividad se debe a la estimulación de las citoquinas locales y la inmunidad celular. La posología más utilizada consiste en la aplicación de Imiquimod 5% antes de acostarse sobre la lesión, 3 veces por semana durante un máximo de 3 a 4 meses. Puede producir ardor, eritema y reacción inflamatoria.

La indicación es en HSIL en caso de lesiones unifocales o multifocales aisladas, como tratamiento único o combinado.

El 5-Fluorouracilo, que produce una descamación química de la VIN. La posología más utilizada consiste en la aplicación de una capa fina de 5-FU al 5% sobre la lesión (evitando el resto de la vulva) 1-2 veces al día durante 6-10 semanas. Los pacientes comienzan a tener respuesta inflamatoria intensa en 2 semanas. Se recomienda realizar controles cada 4-6 semanas durante el tratamiento. Pueden ocurrir diferentes respuestas locales de los tejidos como eritema, edema, descamación de la piel y dolor significativo. En caso de efectos locales

importantes, se puede reducir su aplicación a una vez por semana. Después de la finalización del tratamiento, la curación del tejido se completa en 4-6 semanas. Su principal inconveniente es la mala tolerancia, ya que produce quemaduras, dolor, inflamación, edema y favorece la aparición de úlceras vulvares.

Los tratamientos combinados suman más de un tratamiento primario de la VIN. Generalmente se realiza la combinación de un tratamiento escisional, con un tratamiento destructivo o tópico en la lesión residual. El procedimiento combinado más frecuente es la escisión + láser de CO₂ o la escisión + imiquimod. La indicación ideal es en lesiones extensas o multifocales y de difícil localización.

BIBLIOGRAFÍA

- AEPCG-Guía: Dermatitis inflamatoria de la vulva (liquen escleroso, liquen plano y liquen simple crónico). Coordinador: Andía D. Autores: Cararach M., Castro M., García A., Juliá M., Mascaró J.M., Quílez J.C., Ramírez M., Ramón y Cajal J. M. Revisores-editores: Torné A., del Pino M. Publicaciones AEPCG. 2016; pp: 1-52. ISBN: 978-84-617-6416-7.
- AEPCG-Guía: Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). Revisores-editores: Torné A., del Pino M. Publicaciones AEPCG, noviembre 2015.

CAPÍTULO 5

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer cervical uterino es el segundo tipo de neoplasia más común en mujeres. La edad media de aparición es a los 45 años. Es el cáncer ginecológico pelviano más frecuente en países en vías de desarrollo, diagnosticándose más de 400.000 casos nuevos cada año. El cáncer cervical es un problema de salud pública. En el año 2001, el 11.7% de todas las neoplasias en las mujeres correspondieron a esta neoplasia en Argentina, y se reportaron 369,500 casos nuevos en países en vías de desarrollo, a diferencia de los países desarrollados (Europa y Estados Unidos), en los cuales 96,100 casos fueron diagnosticados en el mismo año. La población femenina originaria de Latinoamérica es considerada como de alto riesgo para desarrollarlo. Cada año se diagnostican 68,000 casos nuevos en esta región. Estudios comparativos de las tasas de mortalidad por esta enfermedad, señalan que las tasas más altas corresponden a Chile y México.

En la Argentina, se diagnostican 3000 nuevos casos por año y mueren aproximadamente 1600 mujeres en ese lapso, por esta causa. Estos números se mantienen invariables desde hace años, lo cual realza la relevancia de esta enfermedad como problema de Salud Pública.

Subtipos de cáncer cervical

- Carcinoma de las células escamosas, que se origina a expensas del epitelio pavimentoso; es el más frecuente (aproximadamente 80% de los casos). El precursor inmediato de este carcinoma son las HSIL, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

- Adenocarcinoma cervical, que constituye el 15% de los casos y se desarrolla a partir de lesiones precursoras denominadas adenocarcinoma in situ.
- Carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos, que constituyen el 5% restante de los casos

Historia Natural de la enfermedad

Desde que surgen las lesiones más leves (CIN I) hasta la aparición del carcinoma invasor, pasa una media de 12-13 años. Durante este periodo, es posible eliminar la lesión precursora mediante técnicas mínimamente invasivas, con baja morbimortalidad y costos. De ahí la importancia fundamental del procedimiento para detectar precozmente (screening) las lesiones del epitelio cervical: la citología, y los procedimientos diagnósticos posteriores si ésta es positiva: colposcopia y biopsia.

Clínica

Más de la mitad de los casos de cáncer cervical se detectan en mujeres que no participan en revisiones regulares. Lo más frecuente es que sea asintomático sobretudo en estadios tempranos. Los principales síntomas son:

- Genitorrágia sero-hemática (“agua de lavado de carne”).
- Sinusorrágias.
- Aumento de flujo vaginal.
- Dolor pelviano
- Dispareunia.

Estadificación

El sistema de estadificación más utilizado es el de FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), se basa princi-

palmente en el examen físico y un número limitado de procedimientos de diagnóstico endoscópico y estudios de imagen en caso de que se necesiten.

La directriz de la FIGO permiten exámenes para establecer la etapa del cáncer cervical. A excepción del examen físico, no es obligatorio realizar todas estas pruebas en todas las pacientes, sólo en caso de sospecha. Esto se adapta a la situación socio-económica de los países que presentan mayor prevalencia de la enfermedad.

TABLA 6: PASOS PARA EVALUAR LA ETAPA DEL CÁNCER CERVICAL SON:

METODOLOGÍA ESTADIFICATORIA PARA EL CARCINOMA DE CÉRVIX UTERINO
Examen pélvico preferentemente bajo anestesia. Especuloscopia, bimanual y rectovaginal; inspección del tumor primario, útero, vagina y atención especial al parametrio.
Palpación de los ganglios linfáticos inguinales y supraclaviculares.
Colposcopia con biopsia cervical dirigida o biopsia cervical sin colposcopia, si la lesión es visible. Dependiente del caso, legrado endocervical con Conización con criterio diagnóstico.
Histeroscopia, cistoscopia o rectoscopia en caso de invasión local.
Estudios de imagen. <u>RMN</u> se utiliza para evaluar tamaño de lesión y afectación parametrial. TAC para valorar o descartar obstrucción ureteral. Radiografías de tórax para evaluar la presencia de metástasis pulmonares.

El sistema de estadificación FIGO es básicamente un examen físico y es fundamental un examinador con experiencia. La RMN es un método excelente para valorar extensión de la enfermedad hacia vagina y parametrios y el tamaño tumoral. De ser factible, se sugiere solicitarla de manera sistemática.

La clasificación de las etapas clínicas de la evolución del carcinoma de cuello, partiendo de la etapa 0, que correspondería al carcinoma *in situ* (CIN-III o HSIL).

Estadificación FIGO para el carcinoma de cervix uterino	
Estadío I: tumor confinado al cervix.	<p>IA: carcinoma microinvasor con invasión del estroma con profundidad máxima de 5.0 y extensión horizontal ≤ 7.0 mm. IA1: ≤ 3 mm de profundidad, hasta 7 mm de superficie. IA2: ≤ 5 mm de profundidad, hasta 7 mm de superficie.</p> <p>IB: carcinoma macroscópico o mayor a IA. IB1: tumor ≤ 4 cm. IB2: tumor > 4 cm.</p>
Estadío II: tumor afecta fuera de cérvix pero no a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina.	<p>IIA: tumor sin invasión del parametrio IIA1: tumor ≤ 4 cm. IIA2: tumor > 4 cm. IIB: invasión del parametrio.</p>
Estadío III: tumor se extiende a la pared pélvica y/o involucra el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional.	<p>IIIA: tumor involucra el 1/3 inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica. IIIB: tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional.</p>
Estadío IV: tumor invade la mucosa de la vejiga o del recto y/o metástasis a distancia.	<p>IVA: tumor invade mucosa de vejiga o recto IVB: tumor se extiende más allá de la pelvis verdadera.</p>

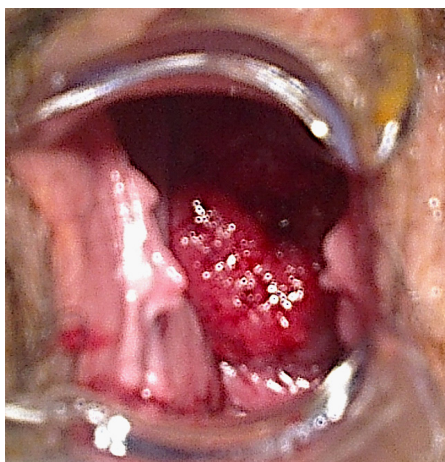


Figura 13: imagen que ilustra la especuloscopia de un carcinoma de cérvix uterino. Es éste el primer paso de la evaluación: inspección y examen físico.

Pronóstico

El pronóstico y la supervivencia de las mujeres que sufren un carcinoma invasivo depende sobre todo del estadio al que se detecta el cáncer en primer lugar, y en menor medida del tipo celular predominante en el tumor.

Diagnóstico

Como se ha mencionado, el carcinoma cervical incipiente rara vez causa síntomas. Cualquier hemorragia o flujo anormal de la vagina necesita inmediata investigación médica, si bien estos síntomas pueden deberse a otros problemas de salud, también podrían indicar cáncer cervical.

El diagnóstico inicial suele objetivarse ante un resultado anormal de una prueba de Papanicolaou o la observación de la lesión a simple vista o por colposcopia.

Los resultados de la prueba de Papanicolaou se dan en 5 clases que van desde clase 1 (normal) a clase 5 (cáncer invasivo presente). Las clases 2 a la 5 requieren análisis posteriores que incluyen biopsia (toma de un pequeño trocito de tejido para estudiarlo), para determinar la naturaleza y extensión de las anomalías y para diagnosticar el cáncer.

Con la colposcopia, visualización del cuello útero bajo aumento, es factible realizar una inspección pormenorizada del cérvix. En el mismo acto suele realizarse la prueba de Lugol, la cual evidencia áreas del cérvix y vagina que sean aglucogénicas, siendo las mismas de mayor cuidado y atención. También es útil la colposcopia para realizar biopsias dirigidas de las lesiones sospechosas. La biopsia suele realizarse con pinza de sacabocado en diferentes versiones.

Si se confirma la presencia de cáncer cervical, pueden recomendarse otros exámenes para determinar el estadio de la enfermedad:

- Examen bajo anestesia: en nuestro medio suele ser de gran utilidad para valorar la factibilidad de realizar tratamiento quirúrgico. El examen fundamental, además de la observación con espéculo, es el tacto recto-vaginal para valorar extensión de la enfermedad a parametrios. Si los mismos no se encuentran afectados y no se observa compromiso importante en el resto del examen, es posible que el tratamiento a indicarse de inicio sea el quirúrgico. En el mismo acto pueden obtenerse biopsias de áreas de sospecha.
- RNM de pelvis: de ser factible su realización por sus costos, es fundamental para evaluar invasión parametrial o extensión al resto de la pelvis. Ha reemplazado prácticamente a técnicas más invasivas como la recto y cistoscopia.

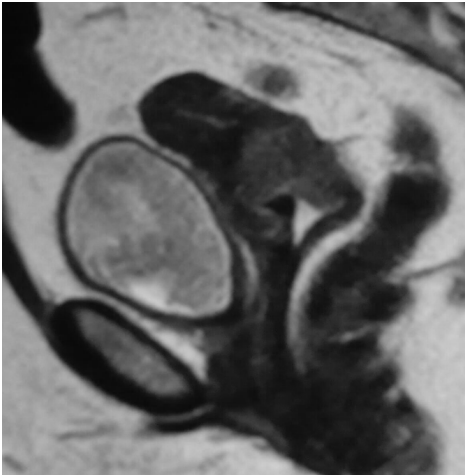
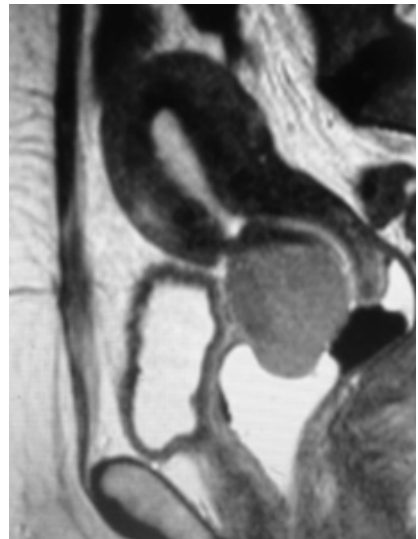


Figura 14: imagen de una RMN de pelvis que muestra un carcinoma de cérvix localmente avanzado, que compromete parametrios y parte de vagina. Este es un caso no quirúrgico de inicio.

Figura 15: imagen de RMN que muestra carcinoma de cérvix uterino que afecta particularmente el labio anterior del cuello uterino, sin afectar vejiga ni vagina. Nótese que se colocó gel en vagina para facilitar el diagnóstico.



Tratamiento

El tratamiento del cáncer de cérvix varía en función del estadio al momento del diagnóstico, la presencia de factores de riesgo histológicos y el deseo de la paciente de preservar la fertilidad. En estadios iniciales (IA, IA2, IB1 y IIA) sin afectación ganglionar, se considera de elección el tratamiento quirúrgico, aunque la radioterapia ha demostrado resultados equiparables a la cirugía en cuanto a supervivencia, diferenciándose principalmente en los efectos secundarios. El tratamiento quirúrgico presenta ciertas ventajas sobre la radioterapia: permite la conservación de la función ovárica, mantiene una vagina más funcional y permite obtener una pieza quirúrgica para su posterior estudio histológico. En estadios avanzados el tratamiento estándar es la quimio-radioterapia concomitante.

En estadios iniciales el tratamiento quirúrgico estándar es la histerectomía radical. En pacientes menores de 40 años con deseo gestacionales, tumores menores de 2cm y sin afectación ganglionar, se puede intentar una cirugía preservadora de la fertilidad: la traquelectomía radical.

El objetivo de la histerectomía radical es realizar la extirpación completa del tumor mediante la resección del útero, parametrios proximales y un manguito o collarete vaginal. En estadios iniciales de cáncer cervical es fundamental determinar el estadio ganglionar al diagnóstico tanto para la planificación terapéutica como para determinar el pronóstico de la paciente. Clásicamente para la estadificación ganglionar en los estadios iniciales del cáncer de cérvix, se ha realizado con la linfadenectomía pelviana bilateral, es decir extirpando los ganglios iliacos primitivos, iliacos externos e internos. La linfadenec-

tomía pélvica bilateral es un procedimiento quirúrgico con morbilidad asociada. Está asociada con complicaciones intraoperatorias, como lesiones vasculares y neurológicas, así como complicaciones a largo plazo, como el linfedema y el linfocele. En ausencia de metástasis ganglionares, la linfadenectomía carece de valor terapéutico, por lo que se está investigando sobre la utilidad del ganglio centinela como método estadificador en el cáncer de cérvix uterino. A lo largo de la historia, se han descrito múltiples técnicas para la realización de la histerectomía radical, lo que ha llevado a que se publiquen numerosas clasificaciones de la misma. Es muy importante tener en cuenta que el único parámetro para diferenciar los tipos de histerectomía radical es la extensión de la resección parametrial.



Figura 16: pieza operatoria de una histerectomía radical por carcinoma de cérvix uterino con parametrectomía, 1/3 de vagina y linfadenectomía.

Antecedentes históricos

La cirugía en cáncer de cuello uterino, comenzó a surgir alrededor de 1870. En ese entonces, se la histerectomía para el tratamiento. En 1880, en Praga, se realiza la primera histerectomía radical vía vaginal para tratar un carcinoma de cérvix. Schauta, en

1908, estandarizó la técnica de la histerectomía vaginal radical, con identificación de ambos uréteres y una resección de los ligamentos cardinales desde su origen. Wertheim fue el primero en describir la técnica y publicó sus primeros 500 casos de histerectomía radical en 1912, con un nivel de complicaciones mayores (31%) y mortalidad intraoperatoria (18%) relativamente alto. En sus primeros casos, él no realizaba linfadenectomía pelviana. Posteriormente, aparece la radioterapia y muchos de los cirujanos optaron por abandonar la alternativa quirúrgica de tratamiento. Joe Meiggs, quien publica un libro sobre técnicas quirúrgicas, agrega, a la histerectomía radical, la linfadenectomía pélvica de rutina. Con esto, los resultados quirúrgicos se asemejaron a los de la radioterapia, con 75% de sobrevida a cinco años (publicado en 1954). A partir de entonces, la cirugía estándar del carcinoma de cérvix, fue la conocida como operación de Wertheim Meiggs, siendo así conocida actualmente.

Las mejoras en técnicas anestésicas, antibióticos y manejo hidro-electrolítico, mejoró la sobrevida de estas intervenciones radicales.

Clasificación de la histerectomía extendida

Piver y Rutledge, en 1974, clasificaron las histerectomías extendidas, lo cual unificó los términos.

Describieron cinco tipos:

- Tipo 1: histerectomía extrafascial, sin disección de uréteres, sin necesidad de extraer collarete de vagina.
- Tipo 2: histerectomía radical, se disecan los uréteres en su porción paracervical. La arteria uterina se liga medial al uréter. El ligamento úterosacro se liga en su porción media, entre el útero y su inserción sacra. El ligamento cardinal se

secciona en su porción media. Se extrae el tercio superior de la vagina.

- Tipo 3: histerectomía radical; el uréter se disecciona en su porción paracervical, del ligamento pubovesical. La arteria uterina se liga desde su origen. El ligamento úterosacro se disecciona en su inserción sacra. El ligamento cardinal se disecciona completamente. Se extrae el tercio superior de la vagina.
- Tipo 4: se disecciona el uréter y se extrae completamente del ligamento pubovesical. La arteria vesical superior se extrae junto con el ligamento pubovesical y con la pieza quirúrgica. Se extirpan tres cuartos superiores de la vagina.
- Tipo 5: similar a una excenteración pélvica, sin necesidad de extracción completa de la vejiga, reseccionando parte de ésta y la sección distal de los uréteres.

Cirugía menos radical

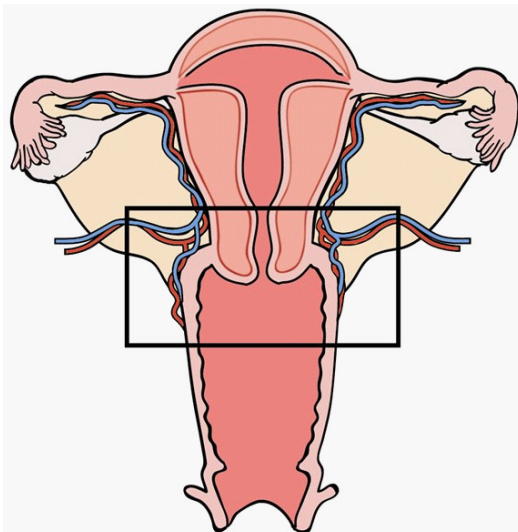
La histerectomía radical y la traquelectomía radical son procedimientos importantes que pueden producir morbilidad. La extirpación de los parametrios está asociada con complicaciones operatorias como hemorragia, lesiones nerviosas y/o uretrales, y postoperatorias como disfunción vesical e intestinal, formación de fístulas y disfunción sexual; es por ello que la cirugía radical debe ser bien indicada. El tratamiento estándar en estadios IA1 sin invasión linfovascular es la histerectomía simple o la conización cervical. En estadio IA2 sin invasión linfovascular, se recomienda actualmente la realización de una histerectomía radical clase II sin linfadenectomía pélvica.

Preservación de fertilidad en cáncer de cérvix uterino

Teniendo en cuenta el retraso de búsqueda de la primera gestación y la incidencia de cáncer de cuello en mujeres jóvenes, no

es infrecuente la situación que una paciente con diagnóstico de la enfermedad posea deseos reproductivos. Teniendo en cuenta el estadio, en ciertos casos puntuales puede intentarse la preservación quirúrgica de la fertilidad, es decir preservando el cuerpo uterino, o en casos muy iniciales, realizando un cono cervical.

La traquelectomía radical, es una opción oncológicamente segura en pacientes jóvenes con estadios iniciales de cáncer de cérvix, tumores menores de 2cm y en ausencia de metástasis ganglionares. Esta intervención, consiste en la resección quirúrgica del cérvix, un manguito vagina y la porción interna de los ligamentos cardinales y úterosacros. Se debe realizar una biopsia intraoperatoria del margen superior del cérvix para asegurar márgenes libres. El margen superior vaginal se anastomosa al cérvix restante, ya que es recomendable dejar al menos 10mm de estroma cérvix para asegurar buenos resultados obstétricos posteriores, pudiéndose colocar un cerclaje, en el mismo acto quirúrgico. La traquelectomía radical siempre debe ser precedida de una linfadenectomía pélvica y/o una biopsia selectiva de ganglio centinela, dado que la presencia de metástasis ganglionares es una



contraindicación absoluta para su realización, siendo suspendido el tratamiento preservador y realizada en el mismo acto la histerectomía.

Figura 17: imagen que esquematiza el procedimiento de traquelectomía radical, la cual involucra la extirpación de parametrios y vagina, preservando el cuerpo uterino.



Figura 18: pieza quirúrgica de traquelectomía radical.

Radioterapia

La radioterapia puede ser externa o interna (braquiterapia), con aplicación local de la fuente de radiación bajo anestesia. Puede realizarse de inicio, como se ha mencionado, o luego de la cirugía teniendo en cuenta el estadio patológico de la pieza operatoria: afectación ganglionar y tamaño tumoral. Sólo se realiza terapia radiante acompañada de quimioterapia concurrente para potenciar los efectos de ambos tratamientos.

La supervivencia a 5 años es de 95% para el estadio IA, 80-90% para IB, 75% para estadio II y menos de 50% para estadio III o superior. La supervivencia a 5 años para todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix uterino es del 66%.

CAPÍTULO 6

CÁNCER DE VULVA

El carcinoma epidermoide de vulva es una neoplasia poco frecuente, con una edad de presentación habitual en mujeres mayores de 70-80 años; en los últimos años se ha visto un leve incremento en mujeres de menor edad y en relación a infecciones por HPV. Los labios mayores y menores son el sitio más común de compromiso por el carcinoma de vulva y representan prácticamente el 70% de los casos, las lesiones multifocales son en casi el 5% de los casos. Debe tenerse en cuenta que pueden verse afectadas estructuras vecinas como el periné, ano, uretra y vagina.

Factores de riesgo

- **Edad:** la incidencia del cáncer de vulva incrementa con la edad. En los últimos años, ha habido un incremento en la aparición de nuevos casos en mujeres más jóvenes, a pesar de lo cual la enfermedad es muy rara en mujeres menores de 25 años. Hay un incremento gradual en mujeres entre los 45 y 65 años, la tasa se incrementa notablemente luego de los 65 años, con un pico de incidencia de 24 casos por 100000 en mujeres mayores de 85 años. El liquen escleroso como una condición inflamatoria crónica de la vulva, se asocia al carcinoma diferenciado de vulva (ver VIN). El cáncer de vulva que ocurre a partir de un LE, varía del 3-7%, mientras que, en las piezas operatorias de carcinoma, se encuentra LLE en el 60% de los casos.
- **Liquen escleroso (LE):** a pesar que el mecanismo de la malignización de LE no es claro aún, la inflamación crónica

asociada a LE puede llevar a anormalidades moleculares que pueden facilitar la proliferación neoplásica.

- HPV: el subtipo 16 es una causa del cáncer de la vulva, mientras que los subtipos 18 y 33 se clasifican como causas probables de cáncer de la vulva. Un reciente estudio internacional evaluó la contribución del HPV y en 1709 cánceres de vulva en 39 países de todo el mundo. El ADN de HPV se detectó en el 28,6% de los casos, mientras que la positividad del HPV y de la p16INK4a (que representa el cáncer inducido por el virus) fue del 25%. La prevalencia general de casos relacionados con el virus fue más alta en mujeres jóvenes para cualquier subtipo histológico. Las características verrugosas o basaloides eran más propensas a ser HPV y p16 positivas (69%) en comparación con los cánceres escamosos queratinizantes (11.5%). El HPV 16 fue el tipo más común (72,5%), seguido del 33 (6,5%) y el 18 (4,6%).
- Antecedentes familiares: la herencia del cáncer de células escamosas no se ha cuantificado, aunque se han informado algunos casos de agrupamiento familiar en casos no inducidos por el HPV, lo que sugiere un papel para los factores de riesgo genéticos hereditarios.

Clínica

El síntoma fundamental del carcinoma vulvar es el prurito (80% de los casos) de larga evolución en la mayoría de los casos. Pueden también las pacientes consultar inicialmente con una masa tumoral, edema, ulceraciones o genitorragia. El dolor acompaña sobre todo a las lesiones próximas a clítoris o uretra. Sólo en un 5% el primer síntoma de consulta es una masa inguinal o un absceso, en el contexto de una enfermedad evolucionada. Localización Su localización puede afectar a cualquier punto de la vulva, aunque aproximadamente el

80% se desarrolla en los labios, con más frecuencia en labios mayores (60%). La afectación del clítoris aparece en el 5-15% de las pacientes y la de la región vulvo-perineal o uretral en un 6%. Un 10% pueden ser multifocales.

La inspección vulvar a simple vista suele bastar para objetivar lesiones y es fundamental realizarla ante la presencia de síntomas, la misma también puede realizarse con un colposcopio (vulvoscopia) para evaluar a mayor aumento las lesiones. Pueden objetivarse úlceras, lesiones exofíticas, melánicas o eczematoides. La palpación se realiza a nivel de la lesión, evaluando compromiso de profundidad y tamaño, además de la palpación de ambas regiones inguinales en búsqueda de posibles adenomegalias. Debe tenerse en cuenta que los ganglios inguinales suelen presentarse aumentados de tamaño sin patología, por lo cual deben buscarse ganglios de consistencia dura y posiblemente aglomeraciones en casos de patología avanzada. La palpación de la ingle, se realiza con ambos miembros inferiores extendidos y a mano llena desde la arcada crural hacia caudal.

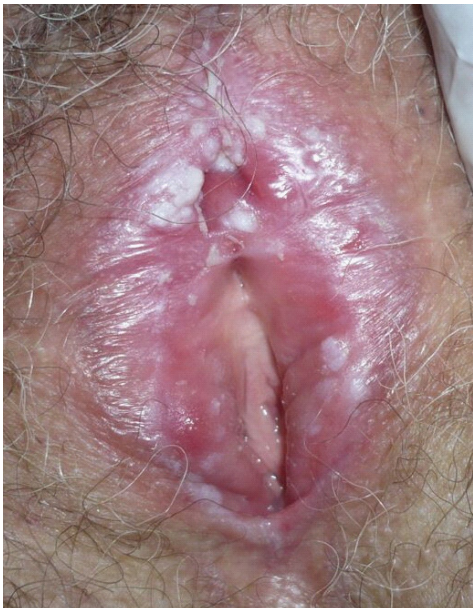


Figura 19: lesiones múltiples de un carcinoma vulvar asociado a liquen escleroso. Caso habitual de presentación en mujeres añosas.

Es factible que la paciente que consulta por una lesión vulvar sea tratada con cremas tópicas por posibles lesiones benignas o supuestas infecciones por hongos o atrofia vulvar. Es fundamental tener en cuenta que, si la paciente tratada tópicamente no mejora en tiempo prudencial, debe ser evaluada por especialistas en la materia. En casos de lesiones de este tipo, suele indicarse biopsia incisional de la lesión.

Tipos histológicos del cáncer de vulva

Las lesiones preneoplásicas de la vulva se agrupan actualmente bajo el término de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). El riesgo de progresión de estas lesiones a carcinoma invasor se distribuye en dos grupos distintos: en mujeres jóvenes, con riesgo bajo si son tratadas de manera local (con tratamientos destructivos locales, inclusive inmunorreguladores tópicos). Este tipo de lesiones suelen asociarse a infecciones por virus HPV, pudiendo ser multifocales en el tracto genital como cuello y vagina. Por otro lado, los V.I.N. en mujeres de edad avanzada o inmunosuprimidas, tienen un mayor riesgo de progresión a cáncer invasor. Suelen ser lesiones unifocales y se asocian menos frecuentemente a infección por HPV.

Una descripción reciente de carcinomas vulvares discrimina dos tipos: los que ocurren en mujeres jóvenes asociados a VIN. Éstos suelen ser tumores verrucosos o basiloideas. El segundo tipo, incluye los que aparecen en mujeres de mayor edad, como el carcinoma epidermoide bien diferenciado queratinizante que no se asocia a V.I.N., pero sí a hiperplasia epitelial o a liquen atrófico.

Pronóstico

Depende en gran parte de la afectación o no de los ganglios inguinales y la cantidad de ganglios afectados. También es relevante el tamaño tumoral y la afectación de órganos vecinos para definir el pronóstico. En las pacientes con enfermedad operable y sin compromiso ganglionar, la tasa de supervivencia general es del 90%, en casos de compromiso ganglionar la supervivencia a 5 años es del 50%.

TABLA 7: SOBREVIVENCIA POR CÁNCER DE VULVA A LOS 5 AÑOS DE ACUERDO A ESTADIO DE FIGO.

Estadio FIGO	%
I	90
II	77
III	51
IV	18

Factores pronósticos más relevantes

- Estado Ganglionar
- Edad
- Grado de diferenciación
- Estadio tumoral
- Profundidad de la invasión

TABLA 8: SOBREVIVENCIA A LOS 5 AÑOS DE ACUERDO A LA AFECTACIÓN GANGLIONAR INGUINAL.

Estado de ganglios	Supervivencia a los 5 años
Negativo	80,7%
1 afectado	63%
2 afectados	30%
3 afectados	19%
4 + afectados	13%

TABLA 9: ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DEL CARCINOMA VULVAR

Estadificación FIGO para el carcinoma de vulva	
Estadio I: tumor limitado a la vulva.	IA: lesiones menores o iguales a 2 cm de tamaño, limitadas a la vulva o el perineo y con invasión estromal menor o igual a 1 mm sin metástasis ganglionar. IB: lesiones mayor de 2 cm de tamaño o con invasión estromal mayor a 1 mm limitado a la vulva o el perineo con ganglios negativos
Estadio II: tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de la vagina, ano) con ganglios negativos	
Estadio III: tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes o sin esta (tercio inferior de la uretra , tercio inferior de la vagina, ano) con ganglios linfáticos inguino femorales positivos	IIIA: (i) con metástasis en un ganglio linfático (≥ 5 mm). (ii) con metástasis en 1–2 ganglios linfáticos (< 5 mm). IIIB: (i) con metástasis en dos o más ganglios linfáticos (≥ 5 mm). (ii) con metástasis en tres o más ganglios linfáticos (< 5 mm). IIIC: con ganglios positivos con diseminación extracapsular.
Estadio IV: invasión de otras estructuras regionales (2/3 de la parte superior de la uretra, 2/3 de la parte superior de la vagina) o distantes.	IVA: el tumor invade cualquiera de las siguientes: (i) mucosa de la uretra superior o la vagina, mucosa de la vejiga, mucosa rectal o fijado al hueso pélvico. (ii) ganglios linfáticos inguino-femorales fijos o ulcerados. IVB: toda metástasis distante como ganglios linfáticos pélvicos.

Tratamiento

El tratamiento estándar para el cáncer de vulva es la cirugía, acompañada de acuerdo al caso de quimio-radioterapia.

La cirugía clásica del carcinoma de vulva es la vulvectomía radical, acompañada de la linfadenectomía de ganglios inguinales. En las últimas décadas, se ha comprobado la efectividad de cirugías menos agresivas, con escisiones locales tumorales con márgenes libres, hemivulvectomías, linfadenectomías más selectivas (si la lesión es lateral en la vulva puede realizarse la linfadenectomía homolateral con una

hemivulvectomy), hasta la biopsia del ganglio centinela al igual que en el cáncer de mama.

La estrategia actual para el tratamiento de las pacientes con un carcinoma confinado a la vulva debe ser personalizada. Lo más importante es llevar a cabo la operación más conservadora con criterio curativo, es decir con extirpación de la misma obteniendo márgenes de seguridad. A la hora de considerar la cirugía más adecuada es necesario determinar independientemente el manejo adecuado de la lesión primaria y los ganglios linfáticos inguinales. Antes de cualquier cirugía a la paciente se le debería realizar una colposcopia, vaginoscopia y vulvoscopia, pues puede que haya presencia de lesiones preinvasivas (y raramente invasivas) en otros lugares del tracto genital inferior.

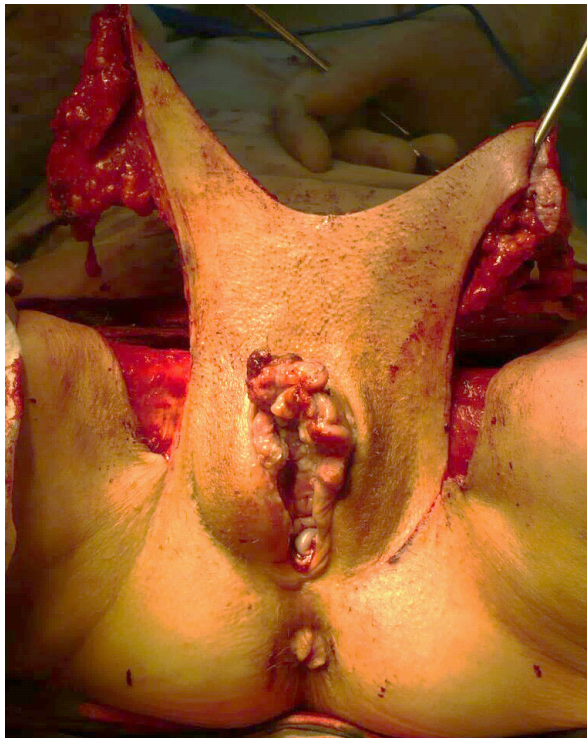


Figura 20: imagen de vulvectomy radical clásica, con puente cutáneo que abarca las áreas inguinales. Este fue el tratamiento estándar durante gran parte del siglo XX, produciendo efectos curativos importantes, pero con altos índices de morbilidad y disconfor en la paciente.

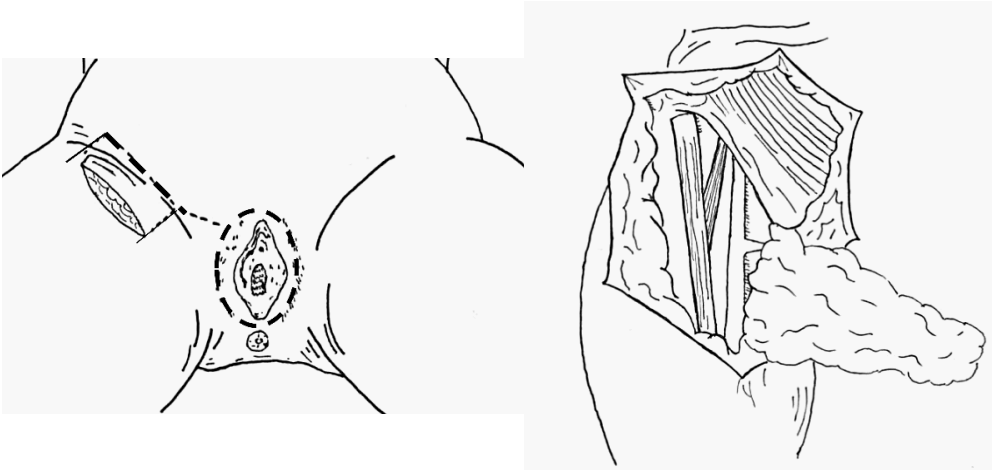


Figura 21: vulvectomía con incisiones separadas a la izquierda, mientras que a la derecha se muestra una linfadenectomía inguinal. Dibujo: Dra María José Irastorza.

En el manejo de la lesión primaria, se debe tener en cuenta el estado del resto de la vulva. Y la presencia de una enfermedad invasiva multifocal. Aunque tradicionalmente se ha considerado que la vulvectomía radical debe ser el tratamiento estándar para la lesión vulvar primaria, esta cirugía está asociada a considerables trastornos en la función sexual e imagen corporal. Desde principios de los ochenta va-



rios investigadores han preconizado la escisión local amplia (o también llamada escisión local radical) en vez de la vulvectomía radical para la lesión primaria en pacientes con tumores T1 y T2_{1,3,4}. Un

Figura 22: lesión de 1,5 cm lateral, pasible de un tratamiento conservador como la hemivulvectomía o escisión local radical.

De acuerdo a la afectación o no de los ganglios inguinales y al tamaño e invasión tumoral, se indica luego radio-quimioterapia concurrentes. En casos de compromiso loco-regional importante, suele indicarse de inicio el tratamiento adyuvante combinado y luego, de acuerdo a respuesta y factibilidad, puede indicarse la cirugía.

Actualmente, la vulvectomía radical es necesaria en raras ocasiones, siendo factible en la mayoría de los casos realizar tratamientos conservadores.

El manejo adecuado de los ganglios linfáticos regionales es el factor individual más importante para disminuir la mortalidad del cáncer vulvar en estadio inicial. Las pacientes que corren un alto riesgo de padecer metástasis de los ganglios linfáticos, son las que tienen un tumor de hasta 2 cm, pero con invasión del estroma a una profundidad mayor de 1 mm, así como tumores mayores de 2cm de diámetro.

El ganglio centinela en cáncer de vulva

Durante la última década los investigadores han estudiado la viabilidad de utilizar la identificación del ganglio centinela para evitar la linfadenectomía inguinofemoral completa en pacientes cuidadosamente seleccionadas con cáncer vulvar. La hipótesis es que, si el ganglio centinela es negativo, todos los demás ganglios lo serán, por lo que se puede evitar que la paciente sufra la morbilidad de una disección inguinal completa. El ganglio (o ganglios) centinela se identifica mediante la inyección de un trazador (azul de patente o incluso trazadores fluorescentes) intradérmico alrededor de la lesión vulvar primaria, en combinación con un coloide de sulfuro marcado con ^{99m}Tc radiactivo intradérmico. Tras las inyecciones, se aíslan los ganglios en la ingle mediante una disección (para identificar los ganglios azules) y conteo

gamma. Se realiza el estudio patológico intraoperatorio, si el ganglio no se encuentra afectado, puede evitarse la linfadenectomía inguinal.

Se recomienda que el procedimiento del ganglio centinela sea el tratamiento estándar para el cáncer vulvar en estadio inicial. Sin embargo, para prevenir recurrencias inguinales deben cumplirse las siguientes condiciones:

- Cáncer vulvar de células escamosas comprobado histológicamente con una profundidad de la invasión de más de 1 mm.
- Tumores de menos de 4 cm que no hayan afectado el ano, la vagina o la uretra.
- Tumor unifocal.
- Que no haya ganglios linfáticos clínicamente sospechosos.
- Exclusión de ganglios linfáticos aumentados mediante pruebas de imagen preoperatorias (TAC/ultrasonido/resonancia magnética).

Se recomienda usar la técnica combinada (radiotrazador y colorante azul), pues esta técnica tiene las tasas de detección más altas. Un factor muy importante a la hora de llevar a cabo el procedimiento del ganglio centinela en el cáncer vulvar es la experiencia del equipo que lleva a cabo este procedimiento multidisciplinario.

No es necesario llevar a cabo el tratamiento de ambas ingles si la lesión primaria es unilateral (ésta se define como una lesión a 2 cm o más de la línea media) y si los ganglios ipsilaterales son negativos.

Una linfadenectomía inguinofemoral es el tratamiento indicado para todas las pacientes con un cáncer vulvar microinvasivo que no cumplen los criterios de inclusión del procedimiento del ganglio centinela. Estos son:

- Todos los tumores primarios mayores de 4 cm.

- Tumores multifocales.
- Tumores de menos de 4 cm con una metástasis de los ganglios linfáticos comprobada.
- Todos los tumores T2 y T3.
- Todas las recurrencias locales sin una linfadenectomía en el tratamiento primario debido a un ganglio centinela negativo.



Figura 23: imagen que muestra de inicio una lesión perianal, con diagnóstico de carcinoma epidermoide. Luego la cirugía utilizando colgajos de avance para el cierre. Por último, se muestra el excelente resultado cosmético. Posiblemente en otros tiempos esta paciente hubiera sido sometida a una vulvectomía radical, con igual resultado curativo.

Enfermedad en estadio avanzado

Se puede considerar que el cáncer vulvar está avanzado si hay un tumor T3 o T4, o si hay presencia de ganglios inguinales afectados de manera relevante en el examen físico. Las pacientes con lesiones T2 que infiltran de modo extenso la vagina distal, la uretra distal o el ano también están en este grupo, pues el deseo de preservar la función anal o uretral puede justificar un tratamiento inicial con ra-

diación, con o sin quimioterapia concurrente o cirugía. En cualquiera de los casos el manejo debe ser individualizado, y es deseable que haya un enfoque con un equipo multidisciplinario. Al igual que con la enfermedad en estadio inicial, es recomendable determinar de modo independiente el tratamiento más adecuado para el tumor primario y los ganglios linfáticos pélvicos.

Radioterapia

La radioterapia debe prescribirse en las siguientes situaciones:

- a) Para las pacientes con una enfermedad avanzada para evitar cirugías mórbidas como una excenteración pélvica.
- b) Tras una cirugía y con el fin de tratar las cadenas inguinales y pélvicas en las pacientes con más de dos micrometástasis, una macrometástasis o diseminación extracapsular en los ganglios inguinales.
- c) Tras la cirugía para prevenir una recurrencia local y mejorar la supervivencia en pacientes con márgenes quirúrgicos afectados (<5 mm).

Función de la quimioterapia

Los datos en cáncer de vulva son insuficientes para recomendar un esquema como único tratamiento. Sin embargo, con la extrapolación de los esquemas utilizados para el cáncer de células escamosas del cérvix uterino y ano, se comenzó a utilizar la quimioterapia concurrente con la radioterapia como tratamiento primario en la enfermedad avanzada o luego de la cirugía en pacientes que tengan indicación. Los regímenes de quimioterapia incluyeron varias combinaciones de 5-fluorouracilo, cisplatino, mitomicina C, o bleomicina;

en la actualidad se utiliza preferiblemente con cisplatino semanal.

La quimio-radioterapia definitiva es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad irreseccable de inicio.

Manejo del cáncer vulvar recurrente

La mayoría de las recurrencias se diagnostican dentro de los 2 años siguientes al tratamiento primario, y en las pacientes con una enfermedad en estadio precoz la mayoría de recurrencias ocurren en la vulva. Habría 3 patrones de recurrencia local con pronósticos muy diferentes: recurrencia en el lugar del tumor primario (situada hasta 2 cm de la cicatriz de la vulvectomía incluyendo esta); recurrencia vulvar remota y recurrencia en el puente cutáneo entre la ingle y la vulva.

En nuestra experiencia, las pacientes que presentan recurrencias primarias y remotas tienen un pronóstico excelente. Las recurrencias vulvares locales generalmente se pueden tratar mediante una resección quirúrgica. La radioterapia también se ha usado para tratar las recurrencias vulvares.

Las técnicas modernas de radioterapia conformada de haz externo (como la IMRT -radioterapia de intensidad modulada) pueden emitir una dosis más homogénea en los tejidos vulvovaginales deseados, y se espera que tenga menor riesgo de necrosis y complicaciones para los tejidos adyacentes; sin embargo, aún no hay disponible mucha información sobre enfermedades localmente recurrentes tratadas de esta forma. Las recurrencias a distancia y regionales son difíciles de tratar. Es posible usar los agentes quimioterápicos que tienen una alta actividad contra los carcinomas escamosos para tratar las metástasis a distancia. Los agentes más activos son el cisplatino, el Metotrexato, Ciclofosfamida, Bleomicina y la Mitomicina C, pero las tasas de

respuesta son bajas y la duración de la respuesta es, a menudo, baja.

SEGUIMIENTO

Para el seguimiento de pacientes tratadas, la inspección y examen periódicos son fundamentales, teniendo en cuenta que la mayoría de las recidivas son locales o locorregionales, y alrededor del 75% ocurren en los dos primeros años de realizado el diagnóstico. Sigue siendo fundamental la palpación inguinal en búsqueda de recurrencias ganglionares.

CAPÍTULO 7

CÁNCER DE OVARIO

La incidencia anual del cáncer de ovario en países desarrollados se estima en 17 casos por cada 100.000 mujeres con un riesgo promedio de aproximadamente 1 en 70 acumulado en la vida de cada mujer. Aproximadamente el 75% de los casos se diagnostican en estadios avanzados, por lo que el pronóstico global a largo plazo continúa siendo malo, con sobrevividas prolongadas en el orden del 20 al 30 %. La edad media al diagnóstico es de 61 años. El cáncer de origen epitelial es la forma más común, representando cerca del 80 % del total de los casos.

Etiología

Aun no se ha determinado fehacientemente la o las causas que inician un carcinoma ovárico, siendo posiblemente multicausal y dependiente de cada tipo tumoral. Se proponen las siguientes hipótesis:

- Ovulación: las repetidas ovulaciones durante años y de manera ininterrumpida producen micro traumatismos en la corteza ovárica, lo cual produciría clones anormales favoreciendo la carcinogénesis. En contrapartida a lo enunciado, las mujeres que utilizan anovulatorios de manera prolongada, múltiparas, y mujeres con lactancia prolongada, poseen una menor incidencia de cáncer de ovario.
- Exposición persistente a gonadotrofinas: con las consiguientes concentraciones elevadas de estradiol podrían ser carcinogénicas. Ésta hipótesis se basa en la observación de tumores ováricos inducidos experimentalmente, portadores de receptores para gonadotrofina y estrógenos, en los que estas hormonas podrían estimular la proliferación celular.
- Origen tubario. Es una teoría reciente. Con inicio en las

fimbrias de la trompa y de forma retrógrada se implantarían sobre la superficie del ovario las células endometriales y tubáricas, lo que desencadenaría la secuencia de eventos hacia el desarrollo de cáncer de tipo epitelial seroso, endometroide y de células claras.

- Dos tipos. Otra nueva teoría, sugiere otro modelo para el desarrollo de estos tumores. Según ciertos autores se establecen dos categorías; los tumores de tipo I que tienden a ser de bajo grado, que se desarrollan paulatinamente a partir de tumores de bajo potencial de malignidad. Los tumores de tipo II, son neoplasias de alto grado que se desarrollan de novo sin precursores identificables. Los tumores de tipo I incluyen a los carcinomas serosos de bajo grado, los carcinomas mucinosos, los endometroides, los tumores de Brenner malignos y los carcinomas de células claras. Los tumores de tipo II incluyen a los tumores serosos de alto grado, endometroides de alto grado, los carcinosarcomas y los carcinomas indiferenciados.

Clínica

El diagnóstico de sospecha de una masa anexial se establece, bien en el contexto de una paciente sintomática o como hallazgo casual en una exploración clínica o ecográfica de una paciente asintomática. Lo habitual en el cáncer de ovario es la presencia de síntomas poco específicos: astenia, epigastralgia, dolor hipogástrico, distensión abdominal, dispepsia. Es frecuente que la paciente consulte por síntomas digestivos antes de genitales. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de las pacientes concurren en estadios avanzados de la enfermedad por la vaguedad de los síntomas y la ausencia de un método de screening útil para su hallazgo en etapas precursoras o iniciales.

La actitud ante una tumoración ovárica o a nivel de anexos sobretodo en la peri y postmenopausia debe enfocarse con criterio

oncológico, es decir pensando en patología maligna desde un inicio para no demorar la resolución del caso y hacerlo de la manera correcta.

En cuanto a la anamnesis, la misma debe estar dirigida a la identificación de factores de riesgo de padecer un cáncer de ovario. Se consideran pacientes con un riesgo incrementado las postmenopáusicas, las que tengan antecedentes familiares de cáncer de ovario, antecedentes de otras neoplasias como mama, endometrio, colon, las nuligestas, y utilización previa de inductores de ovulación.

TABLA 10: RELACIÓN ENTRE LA EDAD DE PRESENTACIÓN Y EL TIPO HISTOLÓGICO PREVALENTE.

Tipo histológico	<20 años	20-50 años	>50 años
Epitelio superficial	29%	71%	81%
Células germinales	59%	14%	6%
Estroma gonadal	8%	5%	4%
Mesénquima no específico	4%	10%	9%

Examen físico

Es necesario realizar el tacto vaginal para valorar la presencia de masas anexiales buscando las siguientes características de sospecha: consistencia dura, irregularidades en la superficie, fijeza a la pelvis, nodularidades en fondo de saco de Douglas. Debe evaluarse el estado general de la paciente, ya que es posible que si la enfermedad está diseminada repercuta en su status general (disminución de peso, etc.). Teniendo en cuenta la posible y frecuente afectación abdominal de esta enfermedad, la exploración abdominal debe realizarse para valorar la presencia de ascitis y/o tamaño de la tumoración, palpación de hígado y bazo.

Métodos complementarios de diagnóstico

Ecografía ginecológica transvaginal: método diagnóstico príncipes en patología pelviana ginecológica y en masas anexiales en particular. Los signos ecográficos de sospecha incluyen:

Signos ecográficos de sospecha de malignidad:

- Tamaño > 10 cm
- Coexistencia de áreas sólidas y líquidas en el interior del tumor
- Bordes mal definidos
- Presencia de papilas en el interior del tumor
- Tabiques >3mm
- Ascitis
- Aumento de la vascularización peri e intratumoral

TAC abdominal: se utiliza para visualizar la lesión y evaluar la totalidad de la cavidad abdominal. Debe tenerse en cuenta que el cáncer de ovario puede afectar la totalidad del abdomen y es fundamental evaluar entre otras estructuras: hígado, bazo, intestino, hilio hepático y esplénico y el retro peritoneo.

Resonancia magnética nuclear: es ideal para identificar de manera pormenorizada la masa anexial, aunque por una cuestión costo-efectiva suele utilizarse solo la ecografía transvaginal.

Histogénesis y anatomía patológica

Debido a su compleja histología, a partir del ovario pueden producirse diferentes neoplasias derivadas de cada uno de sus componentes: epitelio celómico, estroma específico (hormono-secretante), estroma inespecífico, células germinales y de los cordones sexuales. El carcinoma ovárico se diagnostica más frecuentemente luego de la

5° década de la vida, siendo más frecuentes los tumores derivados del epitelio celómico: cistoadenocarcinomas serosos, mucinosos y endometrioides. En mujeres jóvenes y adolescentes, suelen ser más frecuentes los derivados de células germinales y de los cordones sexuales (Tabla1).

Los tumores epiteliales del ovario pueden ser benignos o cistadenomas, o malignos o cistoadenocarcinomas. Sin embargo, existe una entidad intermedia de tumores epiteliales del ovario denominada “tumores borderline”. Tanto el comportamiento oncológico de este grupo intermedio de tumores como las alteraciones histológicas de las células del epitelio ovárico no cumplen criterios específicos de benignidad ni de malignidad. En 1973, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) denominó a este grupo de tumores de ovario de “bajo potencial de malignidad” y desde entonces la Organización Mundial de la Salud (OMS) los denomina tumores borderline del ovario. Son tumores que se presentan generalmente durante la 3ª - 4ª década de la vida de la mujer y se diagnostican limitados al ovario en el 80% de los casos. De esta forma, el comportamiento biológico-oncológico es muy bueno con una supervivencia global a 10 años del 90% para estadios iniciales y del 60-70% para estadios avanzados. Si bien el tratamiento recomendado es prácticamente el mismo que el carcinoma, (anexohisterectomía), en ciertos casos seleccionados y con deseos de paridad, puede plantearse el tratamiento conservador de la fertilidad. La eficacia de la quimioterapia es limitada debido a la lenta velocidad de crecimiento de las células alteradas, con lo cual su uso es limitado y no aconsejado.

Los tumores borderline de ovario comprenden el 15-20 % de los tumores epiteliales. A diferencia del cáncer de ovario invasivo,

estos tumores se diagnostican en estadios iniciales en el 80% de los casos. La edad media de presentación es 40 años, pero casi 30% de las mujeres se diagnostica antes de 40 años.

Marcadores tumorales

La utilización de marcadores tumorales séricos en cánceres ginecológicos comenzó con el descubrimiento de Ca-125 en 1981. Aunque los estudios sobre diversos marcadores tumorales se han llevado a cabo en los años siguientes, ningún marcador circulante ha alcanzado niveles deseados de sensibilidad y especificidad para detección temprana del carcinoma de ovario.

Los marcadores tumorales son sustancias que pueden medirse cuantitativamente, como antígenos, citoquinas, hormonas, enzimas y factores de crecimiento, que indican la presencia de un tumor y que son producidos por el propio tumor o como una reacción a la carga o volumen tumoral. Estos marcadores pueden hallarse a nivel tisular por histopatología o en serología y otros fluidos. En la práctica clínica, pueden ser utilizados en el preoperatorio como posible diagnóstico diferencial, para valorar respuesta al tratamiento (quirúrgico o adyuvante) o como seguimiento. Un marcador tumoral ideal debe tener una alta sensibilidad y especificidad y debe permitir el diagnóstico y el tratamiento eficaz del tumor, antes de que surjan los síntomas clínicos.

- CA-125

Es en el cáncer de ovario donde se utilizan más ampliamente los marcadores tumorales. El Ca 125 es un epítipo antigénico con estructura de la proteína que puede ser reconocido por anticuerpos monoclonales desarrollados contra la línea celular. Clínicamente, sus

concentraciones serológicas pueden elevarse suero en casos con cáncer de ovario, generalmente serosos.

En aproximadamente el 50% de las mujeres con enfermedad en estadio I, se elevan los valores de Ca 125 en suero y en más de 80% de las mujeres con cáncer de ovario avanzado. Sin embargo, la especificidad de este marcador es limitada: se eleva en el 1% de las mujeres sanas y fluctúa durante el ciclo menstrual. El Ca 125 se incrementa en una gran variedad de patologías benignas y malignas (endometriosis, miomatosis, la cirrosis con o sin ascitis, enfermedad inflamatoria pélvica, el cáncer de endometrio, mama, pulmón y páncreas y el líquido pleural o peritoneal debido a diversas causas).

Es altamente beneficioso en el diagnóstico diferencial preoperatorio de masas anexiales en mujeres post-menopáusicas, así como en el seguimiento y monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

El uso de Ca 125 en el diagnóstico diferencial preoperatorio de masas anexiales es más significativo en las mujeres posmenopáusicas que en las mujeres premenopáusicas.

El valor de Ca 125 en el tamizaje de cáncer de ovario es discutible, aunque puede hacer una contribución notable a la predicción de estadios avanzados de cáncer de ovario en las mujeres posmenopáusicas y en mujeres con mutaciones de riesgo de cáncer familiar.

Al complementar el valor del marcador con la ecografía transvaginal, los resultados muestran lo importante de esta asociación para el diagnóstico presuntivo de cáncer de ovario. La especificidad del marcador aumenta sobretodo en mujeres posmenopáusicas.

El valor pronóstico en el preoperatorio de Ca 125, debe to-

marse como un elemento más para evaluar la sospecha de malignidad: clínica, imágenes y este marcador son útiles para valorar el caso. El marcador ha comprobado gran utilidad en el pronóstico de las pacientes tratadas: la disminución en sus niveles luego de los primeros ciclos de quimioterapia, se asocia directamente con la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia. Así como la elevación del marcador en mujeres en el seguimiento, precediendo muchas veces la elevación del marcador a la clínica e imágenes de la recurrencia de la enfermedad.

Como resumen de la utilidad e indicación de los marcadores más frecuentes en carcinoma de ovario, ver la tabla 11.

TABLA 11: MARCADORES TUMORALES EN CÁNCER DE OVARIO.

MARCADOR	UTILIDAD CLÍNICA	COMENTARIO
AFP (Alfa-feto proteína)	Tumores de células germinales. Útil en diagnóstico y seguimiento.	Se eleva en: hepatitis virales, cirrosis hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, poliposis, embarazo.
CA 125	Tumores epiteliales de ovario (principalmente serosos). Útil en diagnóstico y seguimiento.	Se eleva en: carcinoma de colon, mama y pulmón y endometrio, endometriosis, embarazo, ascitis, pancreatitis aguda.
CA 19-9	Tumores epiteliales mucinosos de ovario. Útil en diagnóstico y seguimiento.	Se eleva en: pancreatitis aguda, enfermedades del árbol biliar, fibrosis quística.
CEA (Antígeno carcinoembrionario).		Se eleva en: carcinoma colorectal, de estómago, pulmón, mama, páncreas, endometrio. Por baja especificidad debe asociarse a otros marcadores. Patologías benignas: enfermedades hepatobiliares y afecciones pulmonares, colitis ulcerosa.
HCG (Gonadotropina coriónica humana).	Tumores de células germinales, trofoblásticos (mola) y coriocarcinomas.	Se eleva en el embarazo.

Vías de propagación

El cáncer de ovario produce una diseminación que puede iniciar por órganos pélvicos vecinos, llegando a comprometer órganos abdominales distantes como hígado, bazo e intestino; la diseminación de las células tumorales se realiza siguiendo la circulación del líquido peritoneal. En cuanto a la propagación linfática, la misma se produce a nivel pélvico y de ganglios lumboaórticos. Las metástasis a distancia más frecuentes se producen a nivel pulmonar, ósea, cerebral, etc.

Estadificación

Clasificación del cáncer de ovario según FIGO	
Estadio I: tumor confinado a los ovarios.	IA: tumor limitado a un ovario, cápsula íntegra, sin crecimiento superficial, lavado (-). IB: tumor de los dos ovarios, con cápsula íntegra, sin crecimiento superficial y lavado (-). IC: tumor IA o IB con cápsula rota o con crecimiento superficial o con lavado (+).
Estadio II: tumor confinado a la pelvis.	IIA: implantes en útero y/o trompas, cápsula íntegra, sin crecimiento superficial y lavado negativo. IIB: extensión pélvica, cápsula íntegra, sin crecimiento superficial y lavado negativo. IIC: A o B con ascitis (+) o lavado peritoneal (+).
Estadio III: tumor que afecta el abdomen.	IIIA: uno o dos ovarios con Mtt peritoneales microscópicas IIIB: uno o dos ovarios con Mtt peritoneales hasta 2 cm. IIIC: uno o dos ovarios con Mtt peritoneales mayores de 2 cm. o ganglios (+).
Estadio IV: metástasis a distancia o prequirúrgicas	Metástasis a distancia (pulmón parenquimatoso, derrame pleural con citología (+), Metástasis parenquimatosas en hígado, ganglios inguinales, más raramente cerebro o hueso)

Tratamiento

Ante una masa en anexial de sospecha, y luego de los estudios preoperatorios, debe realizarse la cirugía. La estadificación se completa en el acto quirúrgico y con la presencia de un especialista en anatomía patológica para confirmar el diagnóstico. Luego de realizado el tratamiento quirúrgico acorde al caso, se planeará el tratamiento adyuvante ulterior de ser necesario.

Tratamiento quirúrgico

El cirujano debe contar con el estudio intraoperatorio patológico para definir en el momento la conducta a tomar. La estadificación del cáncer de ovario se realiza eminentemente por semiología quirúrgica. Ante un tumor del ovario, el cirujano debe conocer antes de realizar la intervención quirúrgica, si esta masa anexial es probablemente maligna o benigna. Para tener esta apreciación, los siguientes parámetros son tomados en cuenta:

- Edad de la paciente: joven (germinales malignos).
- Perimenopáusica (epiteliales malignos).
- Bilateralidad.
- Momento de aparición.
- Tamaño del tumor.
- Masas fijas o sólidas.
- Presencia de ascitis.
- Hallazgos en la ecografía TV de posible malignidad.
- Marcador tumoral elevado.

De acuerdo a la concienzuda evaluación de estos elementos, y en casos de sospecha de malignidad, la paciente debe ser ingresada a quirófano con una correcta preparación intestinal para una posible

resección. Si se sospecha masa anexial maligna, el abordaje inicial debe ser por laparotomía. El uso de la laparoscopia debe quedar para pacientes seleccionadas y en manos de un cirujano entrenado en ginecología oncológica.

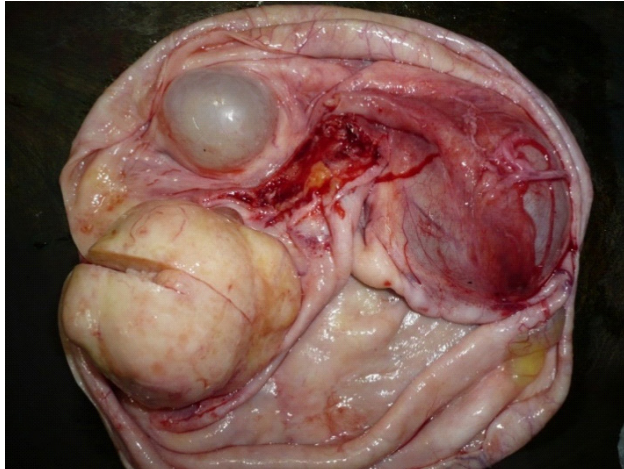


Figura 24: carcinoma de ovario con componente solido en su interior.

Debe tenerse en cuenta la valoración preoperatoria del status clínico de la paciente, ya que las intervenciones quirúrgicas por cáncer de ovario suelen conllevar tiempos operatorios prolongados, acompañados de grandes resecciones. Es por ello que se aconseja realizar anestesia general, ante la sospecha de malignidad. No debe olvidarse la posible utilización de sonda nasogástrica en el intra y postoperatorio, y la necesidad de realizar una correcta heparino-profilaxis. Para consignar los distintos elementos que hacen de un acertado manejo del cáncer de ovario, nos hemos valido del Consenso sobre esta patología, elaborado por un conjunto interdisciplinario de sociedades científicas (incluyendo la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica-AAGO) bajo la Dirección del Programa Argentino de Enfermedades Oncológicas (2006).

Las variables que pueden alterar el pronóstico del cáncer de ovario son:

- Estadificación quirúrgica adecuada
- Fundamentalmente tipo histológico y grado tumoral.
- Volumen de enfermedad residual tras una cirugía primaria.

Ante una paciente con cáncer de ovario que no ha sido tratada anteriormente, la intervención realizada se la considera como cirugía primaria. Sus objetivos primordiales son arribar a una correcta estadificación y realizar una citorreducción lo más óptima posible (intentando dejar el menor volumen tumoral posible). La extirpación del mayor volumen tumoral posible aumenta la efectividad de la quimioterapia, disminuyendo la carga tumoral por el pasaje celular a etapas de mayor proliferación celular y eliminando masas tumorales mal vascularizadas. Generalmente la extracción de grandes masas, mejora el funcionamiento intestinal, disminuye el catabolismo y mejora el estado general y la sobrevida.

Se realiza una incisión mediana infra umbilical con extensión hasta la apófisis xifoides en caso de confirmar malignidad, para lograr un amplio campo operatorio; esto nos permitirá efectuar una correcta semiología de toda la cavidad abdominal. Una vez abierto peritoneo, el primer gesto consiste en extraer líquido ascítico, si lo hubiere. Acto seguido, se deben realizar los pasos pautados por la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) para la correcta estadificación intraoperatoria del cáncer de ovario:

1. Evaluación cuidadosa de todas las superficies peritoneales.
2. Cuatro lavados de la cavidad peritoneal: diafragma, abdomen derecho e izquierdo y pelvis.

3. Confirmación histológica intraoperatoria de malignidad con salpingo-ooforectomía uni o bilateral.
4. Omentectomía infracólica.
5. Linfadenectomía selectiva de linfonodos pelvianos y para-aórticos.
6. Biopsia y/o resección de lesiones sospechosas, masas y adherencias.
7. Biopsias aleatorias de superficies peritoneales normales, incluyendo aquellas por debajo del diafragma derecho, vejiga, fondos de saco de Douglas, espacios para-cólicos derecho e izquierdo, paredes pelvianas laterales.
8. Histerectomía abdominal total con salpingo-ooforectomía bilateral.
9. Apendicectomía en tumores mucinosos.



Figura 25: pieza operatoria de anexohisterectomía + omentectomía.

En cuanto al tumor primario, el cirujano debe realizar una evaluación macroscópica. Debido a que frecuentemente estos tumores suelen estar adheridos a la pelvis o a órganos vecinos, las maniobras disectivas deben ser sumamente cuidadosas. Es fundamental mantener

la cápsula del tumor indemne de así encontrarse. En casos de ruptura intraoperatoria, se deben realizar lavados exhaustivos de la cavidad peritoneal.

El objetivo final es extirpar las masas tumorales en forma completa, de ser posible. Como hemos mencionado, esto incluye una anexohisterectomía total, omentectomía y la linfadenectomía pelviana y para-aórtica sistemática. Si esto se logra, se habrá logrado la citorreducción completa. Se considera citorreducción óptima cuando la masa residual es menor a 1 cm. La linfadenectomía debe incluir: linfonodos pelvianos (ilíacos primitivos, externos y obturatrices) y para-aórticos (laterocavos, intercavo-aórticos, precavos, pre-aórticos, latero-aórticos). La extensión de la misma responde al estadio de la patología en particular (hasta vasos mesentéricos o renales en la linfadenectomía completa clásica).

Estrategias quirúrgicas alternativas

Cirugía Secundaria (segundo esfuerzo quirúrgico): cuando la cirugía primaria no ha logrado una citorreducción óptima, luego del tratamiento citostático que haya demostrado respuesta clínica o imagenológica a la quimioterapia de primera línea, se realiza un segundo esfuerzo quirúrgico. Esto permitiría completar el tratamiento quirúrgico y evaluar la respuesta a quimioterapia.

Cirugía del Intervalo: se efectúa durante el curso de la poliquimioterapia y generalmente luego del tercer ciclo, en pacientes con cirugía primaria sub-óptima. También se puede aplicar a pacientes que no puedan someterse a citorreducción primaria antes de la poliquimioterapia por su estado general.

Cirugía del second look: este término se aplica a aquellas

pacientes que no tienen evidencia clínica, serológica, ni imagenológica de enfermedad, una vez finalizado el tratamiento citostático. Hasta la fecha, esta estrategia quirúrgica no ha aumentado el porcentaje de sobrevida, ni el período libre de enfermedad. Solo se justifica en pacientes con citorreducción sub-óptima y respuesta clínica completa o parcial luego de seis ciclos de quimioterapia y en las cuales no se efectuó citorreducción del intervalo. Puede realizarse una evaluación laparoscópica para disminuir la morbilidad.

Quimioterapia

La mayoría de las pacientes con diagnóstico de carcinoma de ovario deben ser tratadas con quimioterapia, ya que su diagnóstico suele ser en estadios avanzados. El agente más utilizado en tumores derivados del epitelio celómico (cistoadenocarcinomas) es el Platino, el cual puede combinarse con Paclitaxel. En recurrencias, y de acuerdo al tiempo de aparición de éstas luego del tratamiento inicial, pueden realizarse otras líneas de tratamientos o repetirse el inicial.

Seguimiento

Según el Consenso Nacional sobre Cáncer de Ovario de 2014, las pacientes tratadas serán controladas cada 3 meses durante los dos primeros años posteriores a su terapéutica inicial. Luego, el período se extenderá a 6 meses hasta los 5 años, para finalmente pasar a ser anual. En cada control se efectuará examen físico, examen ginecológico completo, análisis de rutina y dosaje del marcador específico (optativo). Los estudios por imágenes de mayor complejidad (RMN, TAC) se solicitarán anualmente o ante la sospecha de recurrencia. Sin embargo, el seguimiento intensivo no ha demostrado mejoría en la

sobrevida global. Ante la aparición de recurrencias, suele ser factible re intervenciones quirúrgicas y diferentes líneas de adyuvancia quimioterápica. El uso de la radioterapia es excepcional en esta patología y reservada a casos específicos.

CAPÍTULO 8

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Es una enfermedad que predomina en mujeres luego de la 5ª década de la vida, ocurriendo el 75% ocurre en la postmenopausia. El adenocarcinoma de endometrio representa el 90-95 % de los cánceres del cuerpo uterino, el restante 5-10 % está formado por otros tumores, que básicamente son: sarcomas de útero, los tumores trofoblásticos gestacionales (corioncarinoma) y los tumores metastásicos.

Se reconocen 2 subtipos:

- Tipo I: representa más del 85% de los cánceres de endometrio. Suelen ser bien diferenciados y causar síntomas en estadios tempranos, lo cual hace que sea curable en la mayoría de los casos. Se reconocen como factores de riesgo aquellos que aumentan el nivel de estrógenos circulantes: obesidad, anovulación crónica y nuliparidad, terapia hormonal de reemplazo y uso de Tamoxifeno (RR: 2). Histológicamente está representado por el adenocarcinoma de endometrio tipo endometroide.
- Tipo II: el restante 15% de los carcinomas endometriales, está representado por tipos histológicos poco diferenciados y sin factores de riesgo definidos. Tienen metástasis en etapas tempranas y explican la mayoría de las muertes por neoplasia endometrial. Habitualmente está representado por los tipos histológicos de células claras y papilar seroso.

Dado que es un cáncer relativamente en nuestro medio frecuente sería una enfermedad adecuada para screening; sin embargo, las pruebas de detección temprana han despertado poco interés por

ser una enfermedad que se presenta con síntomas en etapas tempranas donde la curación es altamente probable.

Clínica

- **Metrorragia.** Es el más frecuente y se debe descartar cáncer de endometrio ante la aparición de metrorragia en la postmenopausia. En la mujer premenopáusica puede aparecer con otros trastornos menstruales como hipermenorrea, menometrorragia o sangrado fuera del ciclo.
- **Leucorrea.** En ocasiones fétida e incluso purulenta con pio-metra en casos de sinequia cervical.
- **Dolor (dolores de Sampson).** Suele ser un síntoma tardío y producido por distensión uterina o contracciones para expulsar material tumoral necrótico.

Conducta ante metrorragia

Las genitorragias son causa frecuente de consulta ginecológica, siendo el sangrado de origen uterino el más habitual. Debido a las múltiples causas que la producen, es fundamental establecer el diagnóstico etiológico de la misma.

Englobaría todas aquellas alteraciones patológicas en el patrón normal del flujo y ritmo menstrual, en la postmenopausia y durante el embarazo. Los términos períodos menstruales, deben ser utilizados para referirse a la descamación cíclica regular del endometrio, secundaria a los cambios hormonales asociados con la ovulación. El sangrado que no se adapta a esta definición, no es menstruación; el mismo debe describirse en relación con la cantidad, duración, intervalo, y etapa ginecológica en la que ocurre: vida reproductiva, peri y postmenopausia.

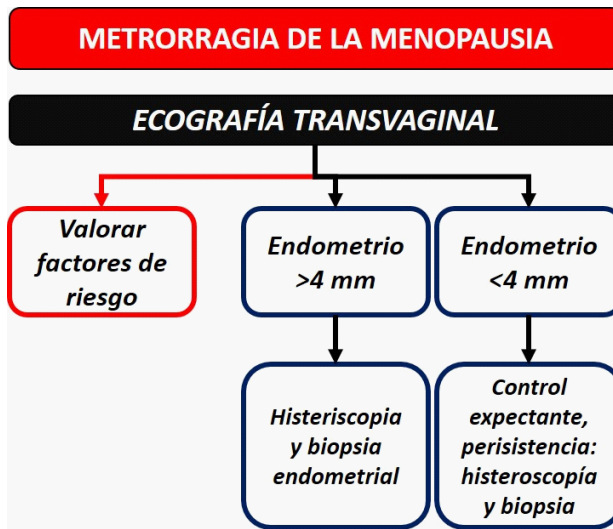


Figura 26: conducta básica ante una metrorragia de la postmenopausia.

Examen físico

La evaluación ginecológica debe incluir la inspección cuidadosa de la vulva, vagina y el ano-recto para descartar sangrado no uterino. El examen con espéculo está dirigida a descartar lesiones de origen vaginal o cervicales, y a su vez a evidenciar el origen uterino del sangrado al objetivar la exteriorización de sangre a través del orificio cervical externo.

Acto seguido, es necesario realizar el tacto vaginal para valorar un posible aumento de tamaño uterino, masas anexiales o alteraciones de otro tipo.

Métodos complementarios de diagnóstico

- Ecografía ginecológica transvaginal: con el objeto de estudiar el endometrio y de descartar patologías útero-ováricas. A su vez, y en la perimenopausia, es posible descartar embarazo. El endometrio neoplásico y pre neoplásico tiende a ser más grueso que el normal. Por lo que se ha propuesto la medición del grosor endometrial por ultrasonografía trans-

vaginal como el elemento primordial para la detección del carcinoma y sus precursores. El valor de corte se encuentra entre los 4 y 5 mm en la postmenopausia (ver figura 27).

- Colposcopia: permite una visualización ampliada del cérvix para descartar causa cervical.
- Citología cervical: se utiliza para descartar patología cervical de dificultosa evaluación a la colposcopia, como ocurre en lesiones cervical ubicadas en el canal. Es de rutina en la perimenopausia la obtención de citología endocervical con cepillo. La sensibilidad del PAP informada para detectar cáncer endometrial es de tan sólo un 30%. Sin embargo, la presencia de células glandulares atípicas de importancia indeterminada (AGCUS) o células endometriales en una mujer posmenopáusica que no está recibiendo hormonoterapia, justifica la realización de pruebas complementarias como colposcopia, raspado endocervical y biopsia endometrial.

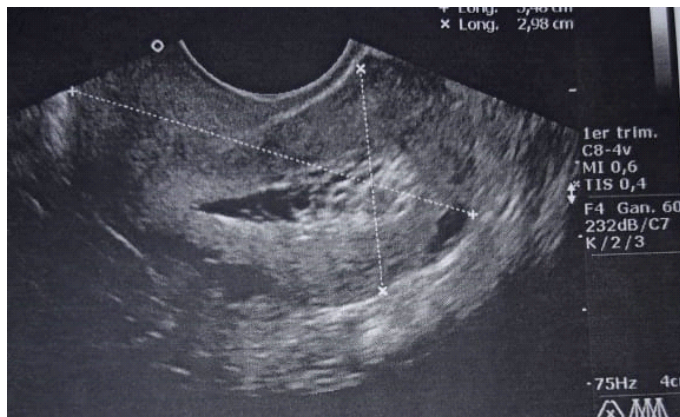


Figura 27: imagen de ecografía TV que lustra un endometrio engrosado a expensas de un carcinoma de endometrio.

- Histeroscopia: técnica endoscópica para visualización de la cavidad endometrial que se utiliza para objetivar lesiones y obtener muestras histológicas de las mismas. Ante patología benigna (miomas submucosos, pólipos endometriales), permite su tratamiento, no así en patología maligna.

- Citología endometrial: habitualmente realizada en consultorio y de manera ambulatoria con cepillo (endobrush-ver figura).



Figura 28: cepillo para muestra de citología endometrial a la izquierda, y a la derecha se ilustra una cánula de obtención de histología (PipelleR).

- Histología endometrial: es el ideal para realizar un diagnóstico patológico. La misma puede obtenerse con:
 - Legrado fraccionado: en quirófano y bajo anestesia. Se obtiene en primera instancia muestras de endocervix y luego de endometrio. Es útil para establecer diagnóstico diferencial entre patología de origen cervical o endometrial y de extensión de patología endometrial hacia endocérnix.
 - Cánula: es posible obtener histología de endometrio con una cánula descartable (PipelleR), la cual es utilizada de manera ambulatoria y en consultorio.
 - Histeroscopia: método ideal para evaluar pacientes con posible carcinoma de endometrio, ya que se visualiza la cavidad endometrial con un endoscopio específico. A su vez se pueden obtener muestras seriadas e, inclusive, realizar resección parcial o prácticamente total del endometrio.

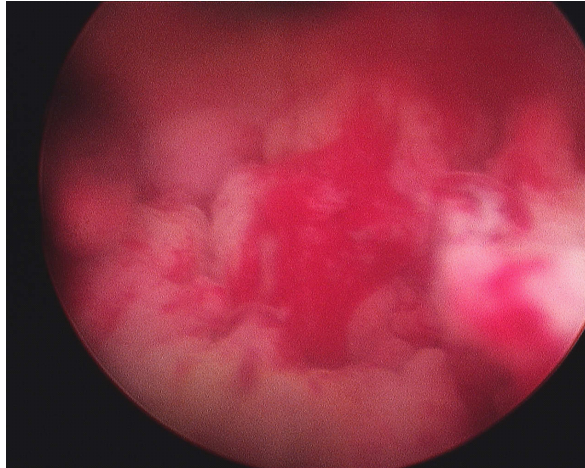


Figura 29: imagen que ilustra la visión por histeroscopia del carcinoma de endometrio.

Otros métodos de diagnóstico

- TAC abdominal. Con contraste se utiliza para visualizar la lesión y evaluar profundidad de invasión miometrial. Además, es útil para evaluar invasión de órganos vecinos, hígado y afectación de ganglios regionales (pelvianos y lumbo-aórticos).
- Resonancia magnética nuclear (RMN). Es ideal para identificar el grado de invasión miometrial, aunque es menos sensible para detectar metástasis extrauterina. El ideal ante un diagnóstico de carcinoma de endometrio es solicitar una RMN para valorar extensión de la enfermedad hacia miometrio, endocérvix y, en tal caso a parametrios.

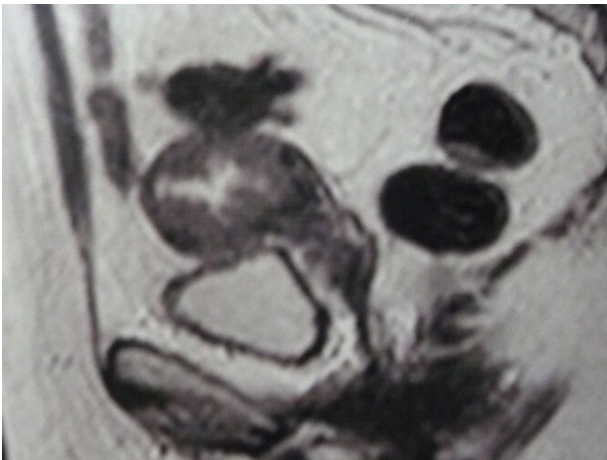


Figura 30: resonancia magnética nuclear que ilustra un carcinoma de endometrio con afectación de toda la pared del miometrio. La resonancia es fundamental para la evaluación preoperatoria.

Utilidad del tamizaje: no se recomiendan pruebas de detección temprana de cáncer endometrial. Esta conclusión surge del hecho de que el cáncer de endometrio es sintomático en etapas tempranas (metrorragia) y tiene un excelente pronóstico. La detección masiva no disminuiría la mortalidad. A su vez, no se recomiendan pruebas de detección en pacientes bajo tratamiento con Tamoxifeno. A pesar que este es un grupo de riesgo relativo cáncer aumenta 2 a 3 veces, los síntomas se presentan en etapas tempranas con hemorragia transvaginal y la indicación de biopsia endometrial periódica es incómoda y disminuye el apego de la paciente a esta indicación

Se recomiendan pruebas de detección anuales en portadoras de cáncer colorrectal hereditario no polipoideo y en familiares, dado que se informa un riesgo acumulativo de 39% en portadoras de la mutación y de 15% en familiares de primer grado, apareciendo el cáncer de endometrio un promedio de 15 años antes que los casos esporádicos.

Histogénesis y anatomía patológica

La secuencia de evolución biológica puede ser la siguiente, en la mayoría de los casos (cáncer de endometrio Tipo I):

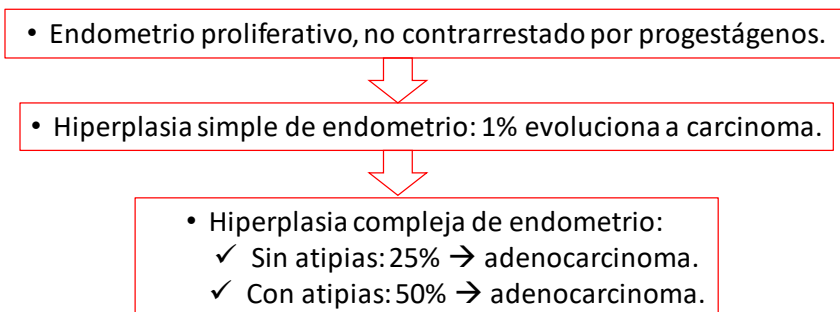


Figura 31: historia natural del carcinoma de endometrio.

En la macroscopía, el adenocarcinoma de endometrio se presenta bajo dos formas:

- Difusa. Es la más frecuente, supone el 75% de los casos.
- Circunscripta o focal. Representa el 25% de los casos.

En la microscopía se describen 3 grados:

- Grado 1. Es bien diferenciado, 60% de los casos.
- Grado 2 (G2). Moderadamente diferenciado, 25% de los casos.
- Grado 3 (G3). Indiferenciado, 15% de los casos.

Variedades histológicas poco frecuentes:

- Adenoacantoma (15%). Entre las glándulas aparecen elementos de metaplasia escamosa benigna.
- Carcinoma adeno-escamoso (5%). Elementos de metaplasia escamosa maligna.
- Adenocarcinoma papilar-seroso (5 %). En las luces glandulares aparecen ramificaciones arborescentes.
- Carcinoma de células claras (3%). Presencia de células de citoplasma amplio conteniendo glucógeno, existiendo múltiples vacuolas.

Vías de propagación

Las vías de propagación y diseminación del carcinoma endometrial son por extensión directa, linfática y hemática.

A) Extensión directa:

Miometrio-Serosa-Cavidad peritoneal Trompas-Ovarios-Cavidad peritoneal Cérvix-Vagina.

B) Vía linfática.

El compromiso linfático es proporcional al grado de afectación miometrial, el grado tumoral y a su vez es más frecuente en tipos histológicos de mal pronóstico (papilar seroso y células claras). La propagación puede darse hacia los ganglios ilíacos internos, externos y primitivos, además, por la doble

vascularización uterina, la misma puede darse a nivel lumbo-aórtico. En ciertos casos también pueden verse afectados los ganglios inguinales, por la vía del ligamento redondo o por continuidad de los linfáticos pelvianos externos.

C) Vía hemática.

Siendo el pulmón el órgano más frecuente (vía cava) en alojar las metástasis y posteriormente, hígado, huesos y cerebro.

Estadificación

La estadificación del carcinoma de endometrio se realiza evaluando la pieza operatoria en el intraoperatorio y luego se confirma en el estudio diferido. El cirujano y/o el patólogo evalúa generalmente la pieza para valorar la linfadenectomía. El método diagnóstico más eficaz para planificar el tratamiento es la resonancia magnética previa a la cirugía, en la que se evalúa el grado de invasión miometrial y el compromiso vaginal y de parametrios.

Tabla 11

Clasificación según FIGO del cáncer de endometrio	
ESTADÍO I: Tumor confinado al cuerpo uterino.	IA: afectación endometrial o invasión menor de 1/2 del miometrio. IB: invasión igual a o mayor que la mitad del miometrio.
ESTADÍO II: Tumor invade estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero	
ESTADÍO III: Diseminación local y/o regional del tumor	IIIA: tumor invade la serosa del cuerpo uterino y/o anexos. IIIB: involucración vaginal y/o parametrial. IIIC: metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y/o para-aórticos. IIIC1: ganglios pélvicos positivos. IIIC2: ganglios positivos para-aórticos con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos.
ESTADÍO IV: Tumor invade vejiga y/o mucosa intestinal, y/o metástasis distantes	IVA: tumor invade vejiga y/o mucosa intestinal. IVB: metástasis a distancia, incluyendo metástasis intra-abdominales y/o ganglios linfáticos inguinales.

Pronóstico

La supervivencia actual a los 5 años por estadios es de: 86%, 66%, 44% y 16% respectivamente del estadio I al IV.

Tratamiento

El tratamiento del carcinoma de endometrio es eminentemente quirúrgico, ya que en la mayoría de los casos la enfermedad se encuentra limitada al utero. Es habitual que, teniendo en cuenta los factores pronósticos, se indique adyuvancia con radioterapia externa y/o braquiterapia.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento clásico es la anexo-histerectomía total con extirpación de tercio superior de vagina. Es fundamental realizar un examen exhaustivo de la cavidad abdominal, obtener muestras para un estudio citológico y evaluar en el quirófano el grado de invasión miometrial macroscópica (tarea del cirujano). La histerectomía ampliada con linfadenectomía con ampliación a parametrios, se utiliza en casos de invasión cervical, siendo el tratamiento similar al cáncer de cuello.

La linfadenectomía estaría indicada en los casos histológicos de alto riesgo y en invasión miometrial de más del 50%. La linfadenectomía puede ser completa o selectiva, teniendo en cuenta la extensión de la enfermedad, aunque lo ideal es abordar los ganglios pelvianos y lumbo-aórticos. La linfadenectomía selectiva estaría indicada en los casos de riesgo moderado y alto, es decir a partir de los estadios IC y/o G2, ya que en pacientes de bajo riesgo sería suficiente la anexo-histerectomía total collarate vaginal.



Figura 32: pieza quirúrgica de anexohisterectomía por carcinoma de endometrio. La tinción azul es para infiltración para la biopsia de ganglio centinela, lo que se realiza de manera investigacional en la actualidad.

Radioterapia

La radioterapia puede ser intracavitaria o externa. La radioterapia externa puede ser el complemento del tratamiento quirúrgico o de la radioterapia interna.

En la actualidad sabemos que las enfermas que se benefician de la radioterapia post-operatoria, son aquellas con tumores G2 o G3, miometrio invadido, en las variedades histológicas desfavorables (carcinoma de células claras, adenocarcinoma seroso papilar y cuando hay metástasis ganglionares). En estadios avanzados, que en principio no son operables o bien en contraindicaciones quirúrgicas, la radioterapia suele ser la primera elección terapéutica.

Hormonoterapia

La mayoría de los adenocarcinomas son hormono dependientes, utilizando gestágenos. El tratamiento de gestágenos a altas

dosis solo se reserva en la actualidad para estadios muy avanzados y recidivas. El más usado es el acetato de Medroxiprogesterona.

Quimioterapia

En la actualidad se utiliza en de enfermedad avanzada, recidiva o metástasis. La quimioterapia, en combinaciones basadas en Doxorubicina y/o Cisplatino suele utilizarse en estadio II en adelante, histología de células claras o papilar-seroso, entre otras indicaciones específicas. Uno de los esquemas frecuentemente utilizados es el PAC (Cisplatino, Adriamicina, Ciclofosfamida).

CAPÍTULO 9

PATOLOGÍA MAMARIA

PROF MÉD MERCEDES ARRUPE- PROF DR JOSÉ M MARICONDE

Las afecciones mamarias constituyen uno de los motivos más frecuentes de consulta en ginecología. La glándula mamaria puede considerarse una glándula sudorípara modificada y altamente especializada. Se la compara con una glándula sudorípara porque histológicamente se le parece. La porción secretora de la glándula posee un epitelio cúbico o cilíndrico simple. El epitelio de los ductos menores y galactóforos es estratificado formado por 2 capas de células cilíndricas. Los galactóforos presentan una dilatación al llegar a la base del pezón (seno lactífero) y luego vuelven a estrecharse hasta su desembocadura. Esta última porción del galactóforo posee epitelio plano estratificado. Rodeando los epitelios de la unidad ducto-lobulillar, existe una capa continua de células fusiformes mioepiteliales; aparentemente encargadas de sintetizar los componentes de la membrana basal subyacente y de participar en la eyección láctea a partir de su capacidad contráctil. Existe tejido conectivo laxo intralobulillar, más denso interlobulillar y luego, entre los lóbulos, tejido conectivo denso interlobar con abundante tejido adiposo. La glándula mamaria se desarrolla a su máxima expresión durante el embarazo gracias a la acción conjunta de los estrógenos, la progesterona y la hormona lactógeno placentaria. Cumple su función primordial durante el período de lactancia gracias a la síntesis de leche en sus acinos terminales, inducida principalmente por la prolactina y, finalmente, logra la eyección de ésta a través de sus conductos galactóforos, gracias a la liberación de occitocina inducida

por el reflejo de succión iniciado en el pezón por el recién nacido. Esta función, como se podrá apreciar, es una de las más particulares del organismo humano ya que no está dedicada a la supervivencia del individuo en sí mismo, sino a la de su progenie.

FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA:

1. **Edad:** menos del 5% de los casos de cáncer de mama se presenta antes de los 35 años. Una cuarta parte entre los 35 y 50 años y el resto luego de los 50 años. Es decir que, a mayor cantidad de años, la mujer adquiere mayor riesgo acumulativo de padecer cáncer de mama (1 de cada 8).
2. **Hormonales:** la menarca temprana y una menopausia tardía (es decir una “amplia ventana estrogénica”), sumado a la nuliparidad o la primiparidad tardía, junto a tratamientos prolongados con terapia hormonal de reemplazo, incrementan en diferente medida el riesgo de cáncer de mama. La lactancia materna a edad temprana, posee un efecto protector. La obesidad, al incrementar el nivel de estrógenos circulantes, incrementa el riesgo de padecer la enfermedad.
3. **Factores raciales:** se han encontrado grupos raciales con riesgo incrementado, como por ejemplo la población judía de origen Askenazi, quienes poseen una incidencia elevada de mutaciones en el gen BRCA 2, que incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama.
4. **Antecedentes familiares o personales de cáncer:** existe un riesgo aumentado de cáncer de mama en mujeres con antecedentes familiares, especialmente si estos familiares tuvieron cáncer de mama en edades premenopáusicas o con presentaciones bilaterales. El riesgo es mayor si fueron familiares de primer grado. Se iniciará el tamizaje 10 años antes de la edad en que el familiar directo presentó el cáncer.

A este respecto hay que dejar bien claras las diferencias entre cáncer familiar y cáncer hereditario. En el primer caso, existen varios miembros de la misma familia afectados por la enfermedad, sin que exista transmisión autosómica dominante. El cáncer de mama hereditario se produce como resultado de una transmisión autosómica dominante, afectando a múltiples generaciones. Un claro ejemplo de cáncer de mama hereditario, son las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, las que incrementan considerablemente el riesgo.

Los antecedentes personales de cáncer de ovario o endometrio elevan el riesgo de padecer cáncer de mama, y las mujeres que han padecido cáncer de mama tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer en la mama contralateral.

De todos los cánceres de mama, un 75% a 80% son esporádicos, un 20-25% se consideran de agregación familiar no asociado a mutaciones y solo un 5-10% de los casos se encuentran asociados a alteraciones genéticas.

5. Lesiones de riesgo: los antecedentes personales de punciones mamarias o cirugía mamarias con diagnóstico de lesiones proliferativas de riesgo incrementan el riesgo de desarrollar cáncer invasor de mama, como hiperplasia ductal con atipias (HDA), carcinoma lobulillar in situ (CLI) y por supuesto, el haber sido tratada por carcinoma ductal in situ (CDIs).
6. Mama densa: es la mama que presenta una relación aumentada entre el tejido glandular y el tejido adiposo. Es normal en mujeres menores de 40 años, por ello en las mujeres jóvenes, es más útil la ecografía mamaria que la mamografía. Luego de los 40 años, habitualmente comienza un proceso de reemplazo adiposo de la glándula y la mama pierde densidad, por ello la mamografía comienza a ser muy útil para el diagnóstico precoz de cáncer de

mama a partir de esta edad. En los casos en que la mama persiste densa a pesar del paso de los años, la mamografía deberá complementarse siempre con ecografía y en algunos casos serán necesarios estudios de mayor complejidad. La mamografía debe informar el grado de densidad mamaria, el cual constituye un factor de riesgo por sí mismo.

En la próxima tabla, se mencionan los factores de riesgo y el riesgo relativo de padecer cáncer de mama.

TABLA 12: FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA Y SU RIESGO RELATIVO (RR).

RIESGO RELATIVO < 2	RIESGO RELATIVO DE 2 A 4	RIESGO RELATIVO > 4
Menarca temprana	Un familiar 1° grado Ca. Mama	Dos familiares 1° grado Ca. Mama
Menopausia tardía	Exposición a radiación	Mutaciones genéticas
Nuliparidad	Cáncer de mama previo	Carcinoma Lobular in situ
> 35 años 1° parto	Mamas densas	Carcinoma Ductal in situ
THR (terapia de reemplazo hormonal)		Hiperplasia Ductal Atípica
Obesidad		
Alcohol		
Lesiones proliferativas Benignas		

Entonces, una vez establecido el grado de sospecha en base al interrogatorio y el examen físico, llega el momento de pedir los estudios complementarios. En las mujeres menores de 40 años preferiremos la ecografía mamaria, a partir de los 40 la mamografía obligatoria, muchas veces acompañada o seguida de ecografía mamaria.

Diagnóstico por imágenes en patología mamaria

La prevención secundaria en el cáncer de mama está orientada a un diagnóstico lo más precoz y preciso posible. La detección temprana posibilita diagnosticar la enfermedad en una fase inicial cuando existe un alto potencial de curación.

1. Mamografía:

Es el único método de tamizaje eficaz para disminuir la mortalidad por cáncer mamario. Se realizan dos incidencias básicas: medio- lateral- oblicuo (MLO) y cráneo-caudal (CC) de cada mama. En la incidencia MLO se incluye la prolongación axilar de la mama y la axila.

TABLA 13: INDICACIONES PARA REALIZAR LA MAMOGRAFÍA.

Indicaciones de mamografía (según Consenso Nacional Intersociedades 2006)
Mujeres a partir de los 40 años (inclusive), con periodicidad anual.
Mujeres con antecedentes familiares directos de carcinoma de mama: madre, hermana o hija, a partir de los 35 años o 10 años antes del familiar más joven con cáncer de mama, con periodicidad anual.
Mujeres con factores considerados de riesgo para cáncer de mama.
Pacientes de cualquier edad, a las que se ha diagnosticado un cáncer mamario por otros métodos diagnósticos, y no dispongan de mamografía.
Pacientes con enfermedad metastásica demostrada, sin tumor primario conocido.
Pacientes con antecedentes personales de cáncer mamario, con periodicidad anual.
Previa a cualquier operación mamaria, sin importar patología.

Para categorizar los hallazgos mamográficos, se utiliza la clasificación de BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System). El BIRADS 1 y 2 es un estudio con hallazgos normales. Un informe BIRADS 3 indica seguimiento semestral por dos años. Ante un informe BIRADS 4 o 5, se indicará biopsia. BIRADS 6 significa que la lesión ya fue biopsiada previamente a dicha mamografía y tiene diagnóstico de cáncer invasor.

TABLA 14: CLASIFICACIÓN DE BIRADS.

BIRADS	RIESGO DE CARCINOMA	CONDUCTA
0	No determinada	Completar estudio
I	No incrementada	Evaluación a intervalo normal
II	No incrementada	Evaluación a intervalo normal
III	≤2%	Seguimiento a corto plazo
IV	3% - 94%	Estudio histológico
V	≥95%	Estudio histológico
VI	100%	Estadificación y planificación terapéutica

Las lesiones por mamografía se clasifican en:

- Asimetría focal: al observar una mama y la otra en la misma incidencia, se distingue un área más densa, radiopaca, que se encuentra de un lado y no del otro, en el mismo sector. No conforma nódulo.
- Distorsión: áreas de distorsión de la trama del tejido mamario normal sin conformar nódulo.
- Nódulo: opacidad redondeada observada en las 2 incidencias; se describirá la localización, número, tamaño, densidad y bordes, lo cual definirá el grado de sospecha. Los más densos, con bordes irregulares o estrellados, son los de sospecha de malignidad (independientemente de su tamaño).
- Macrocalcificaciones: suelen relacionarse con procesos benignos como fibroadenomas en involución o necrosis grasa por traumatismos o en lechos de cirugías previas.
- Microcalcificaciones: su distribución y morfología, determinan el grado de sospecha. A mayor agrupación y heterogeneidad mayor sospecha.












BI-RADS	DESCRIPCION	VPP	HALLAZGOS	SUGERENCIA
BR-1	mama normal			control habitual
BR-2	patología benigna		 oval con grasa  oval con calcificaciones	control habitual
BR-3	Sugestiva de benignidad	< 2%	 redondo u oval  densidad focal asimétrica	control 6 meses
BR-4A	baja a moderada sospecha	5% 2 al 10%	 redondo u oval palpables  lobulada palpable	Punción histológica
BR-4B	moderada sospecha	35% 11 al 40%	 microlobulada retos  parcialmente definidos	estudio histológico
BR-4C	moderada a alta sospecha	70% 41 al 94%	 totalmente indefinidos  irregular	estudio histológico
BR-5	alta sospecha	95%	 espinular	estudio histológico
BR-6	malignidad confirmada	100%	anatomía patológica positiva	No hay sugerencia
BR-0	estudio insuficiente	???	???	c. localizada/ ecografía

Figura 33: correlato entre la clasificación de BIRADS mamográfico y la conducta a seguir. Extraído de clase del Dr Román Rostagno: (<http://www.gmrostagno.com.ar/images/BIRADSNodulosMamograficos.jpg>)

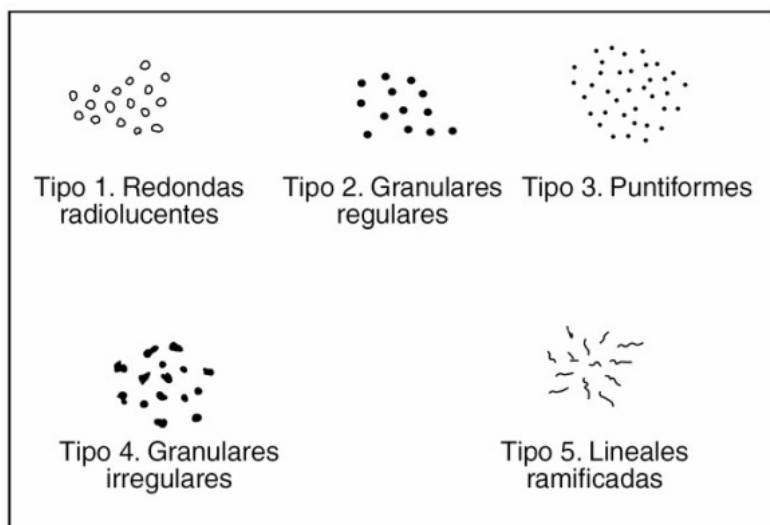


Figura 34: microcalcificaciones encontradas en una mamografía. Se categorizan de manera ascendente de acuerdo a su grado de sospecha; las tipo 4 y 5 son las de mayor riesgo de representar patología.

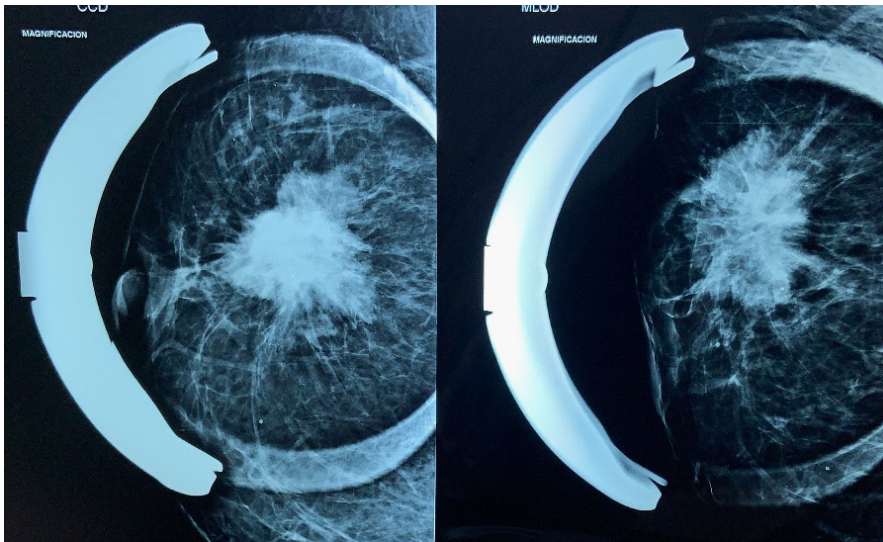


Figura 35: imagen de una compresión mamaria que evidencia una lesión de sospecha, con bordes irregulares. Esta imagen muestra cómo el ginecólogo evalúa la mamografía en el consultorio con megascopio.

2. Tomosíntesis o Mamografía 3D:

Alta sensibilidad y definición de asimetrías, distorsiones y nódulos. No reemplaza a la ecografía ni a la resonancia, sino que las complementa. En algunos países se utiliza como método de tamizaje en lugar de la mamografía digital 2D.

3. Ecografía mamaria

Es un estudio sumamente útil para estudiar mamas densas, control de prótesis mamarias, evaluar nódulos y diferenciar si son sólidos o quísticos, control en mujeres jóvenes y como método de guía para punciones diagnósticas y marcaciones preoperatorias de nódulos no palpables. Evalúa también las regiones axilares en búsqueda de adenomegalias y cambios en las características de los ganglios, que hagan sospechar metástasis axilares.

Se describirán en el informe ecográfico las características del parénquima mamario. La presencia o ausencia de quistes simples

o complejos según sus paredes y contenido. La presencia o ausencia de imágenes nodulares sólidas, en cuyo caso deberá decir: número, localización, tamaño, tipo de bordes, grado de heterogeneidad, si produce refuerzo acústico posterior (calle blanca) o sombra acústica posterior (calle negra) y si su eje mayor es perpendicular o paralelo a la piel. Una característica agregada últimamente, es la medición del grado de elasticidad del nódulo, medida por elastografía. Así podrán tener distinto grado de sospecha de benignidad o malignidad y categorizarse por BIRADS ecográfico.

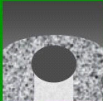
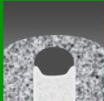
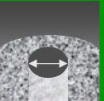


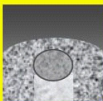
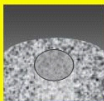
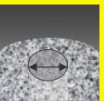

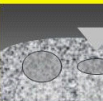





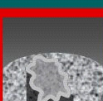
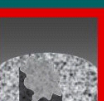
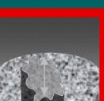

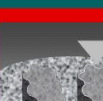
	Márgenes	Transmisión posterior	Eje mayor a la piel	Ecos internos	Compresión	Presunción diagnóstica
BR 2	 Definidos	 Refuerzo	 Paralelo	 anecoico Ausentes	 Modifica	Quiste Simple
BR 3	 Definidos	 Refuerzo	 Paralelo	 hipoecoico Homogéneos	 Modifica	Fibroadenoma
BR 4	 Definidos	 Mixto	 Paralelo	 Mixto	 Puede Modificar	Quiste Complejo T. Papilar intraquistico
BR 5	 Imprecisos	 Atenuación	 Perpendicular	 hipoecoico Heterogéneos	 No modifica	Cáncer

Figura 36: clasificación de BIRADS ecográfico, mostrando ejemplos de imágenes en cada categoría. Obtenido de clase del Dr Román Rostagno. (<http://www.gmrostagno.com.ar/images/BIRADSNodulosEcograficos.jpg>)

4. Resonancia magnética nuclear.

Se utiliza cada vez con mayor frecuencia la resonancia magnética mamaria con gadolinio. La difusión de este método es reciente y es sumamente útil para evaluar pacientes con alto riesgo familiar de cáncer de mama, prótesis, lesiones de difícil evaluación con eco-

mamografía y estudio en pacientes con carcinoma lobulillar (para evaluar multicentricidad, multifocalidad o bilateralidad del proceso). Básicamente consiste en evaluar la captación del medio de contraste y su “lavado” en el área problema. De esta manera se categorizan las imágenes de manera dinámica además de morfológica. También utiliza el sistema BIRADS para categorizar las lesiones.

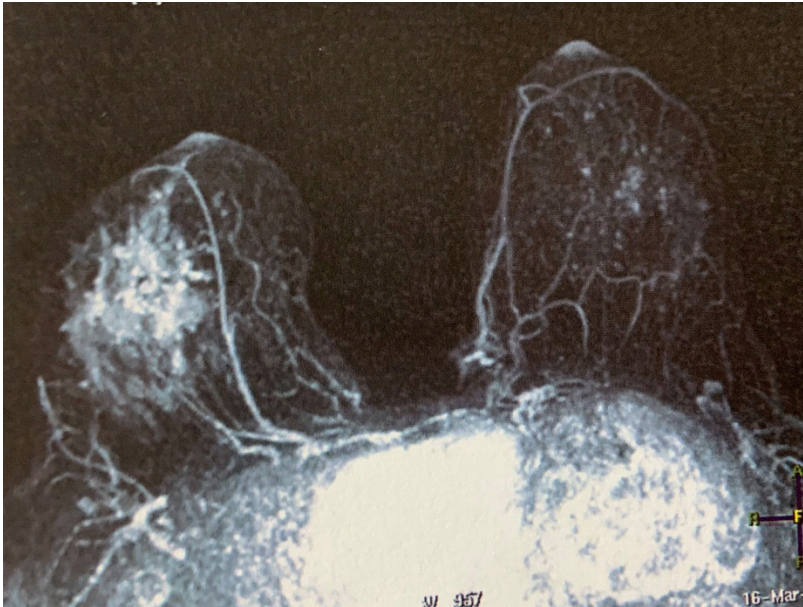


Figura 37: resonancia magnética de mama con Gadolinio que muestra lesión amplia de mama.

CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es la patología oncológica más prevalente en la mujer, tanto en países desarrollados como subdesarrollados. Su tasa duplica la del cáncer colorrectal y triplica la del cáncer de pulmón.

En Argentina se producen 5600 muertes por año por cáncer de mama, siendo el segundo país de América con la tasa de mortalidad más alta. Las tasas de mortalidad más elevadas se dan entre los 50 y

los 80 años. Se estima que 1 de cada 8 mujeres que alcancen los 80 años de edad, habrán sufrido cáncer de mama en el curso de su vida.

En 1999 se crea en nuestro país el Programa Nacional para la Prevención y Control del Cáncer de Mama. Sus objetivos son reducir la mortalidad por cáncer de mama y mejorar la calidad de vida y sobrevida global de las mujeres con cáncer de mama. Para lograr el primer objetivo, se planteó la necesidad de realizar tamizaje clínico (examen mamario) y por imágenes (mamografía) como mínimo bianual a partir de los 50 años. Pero debe quedarnos como concepto que el tamizaje ideal consiste en el examen mamario y mamografía todos los años a partir de los 40 años.

Como ya se expuso al principio de este capítulo, una correcta anamnesis orientada a la detección de los factores de riesgo para cáncer de mama, una minuciosa semiología y la correcta indicación de los estudios complementarios, son necesarios para diagnosticar las lesiones sospechosas y llegar al diagnóstico. El diagnóstico temprano sigue siendo una importante estrategia de prevención secundaria, particularmente con mamografía. No hay datos acerca del efecto del cribado mediante autoexploración mamaria. Sin embargo, se ha observado que esta práctica empodera a las mujeres, que se responsabilizan así de su propia salud. En consecuencia, se recomienda la autoexploración para fomentar la toma de conciencia entre las mujeres.

A continuación, se exponen casos que semiológicamente orientan en forma directa a una clara sospecha de cáncer de mama. Pero no olvidemos que en los estadios iniciales, el cáncer de mama suele ser subclínico y asintomático.

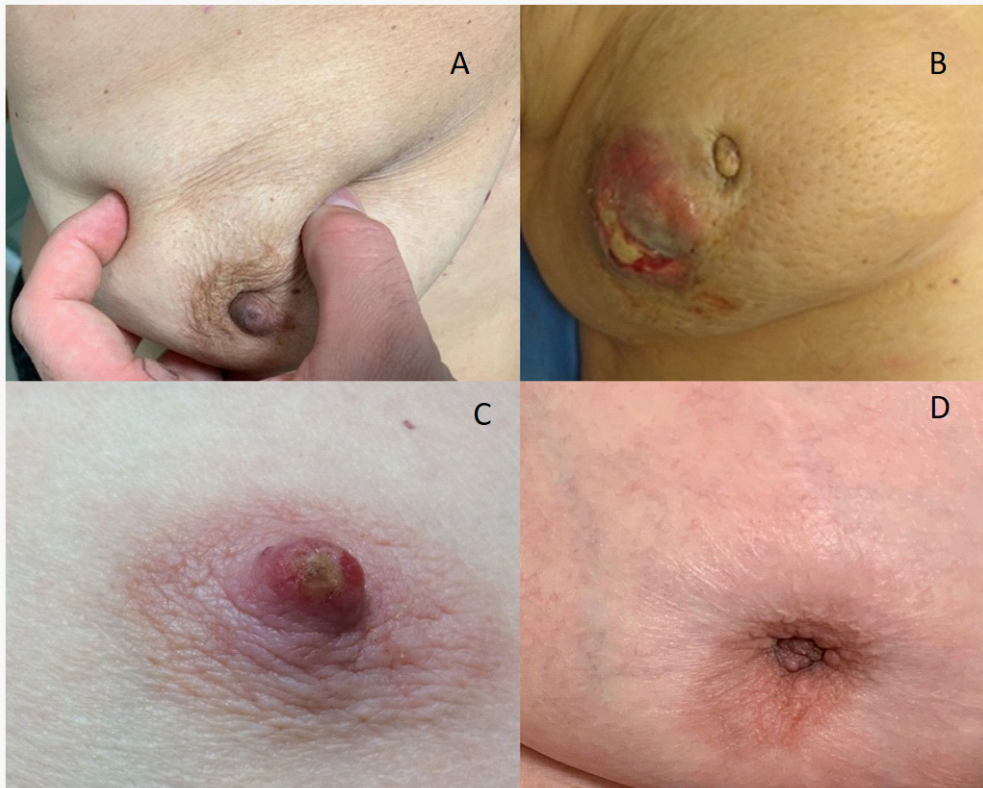


Figura 38: imagen que ilustra los posibles hallazgos clínicos en un cáncer de mama: A) retracción dérmica, B) edema de piel y lesión dérmica en un cáncer localmente avanzado, C) lesión en pezón por enfermedad de Paget y, D) retracción de pezón por un tumor retroareolar.

Existen dos tipos de cáncer de mama que se manifiestan clínicamente de forma especial:

- Carcinoma inflamatorio: es una entidad clínica especial, ya que presenta la afectación de los linfáticos dérmicos por émbolos de células neoplásicas. A la inspección puede objetivarse la mama eritematosa en más del 30% de su superficie, con edema de piel que se observa como “piel de naranja”. Es una entidad dentro del carcinoma de mama localmente avanzando. En ocasiones no se palpa nódulo dominante, sino que la mama se encuentra indurada en forma global. A nivel axilar es frecuente el hallazgo de ganglios axilares indurados y afectados. Lo relevante de la clínica

en este caso en particular, es que puede confundirse con una mastitis, siendo tratadas de inicio con antibióticos sin notar mejoría, lo cual demora el diagnóstico.

- Enfermedad de Paget Mamario: patología que afecta la piel del pezón y areola. Se manifiesta con una lesión eczematosa (eritema, descamación y prurito) que comienza en el cuerpo del pezón y se extiende centrífugamente hacia la areola. Evoluciona en forma crónica, no responde a tratamientos locales y lleva a pérdida de sustancia del pezón. Histológicamente se corresponde con un carcinoma in situ de la piel afectada. Subyacente al mismo, en la glándula mamaria, se halla en la mayoría de los casos, un carcinoma ductal in situ o un carcinoma invasor. Éste último podrá localizarse retroareolar, o menos frecuentemente, más alejado. También puede ocurrir que sólo presente la lesión en la piel sin tumor de mama asociado, pero deberán extremarse las medidas para descartarlo. Es habitual que las pacientes con este diagnóstico hayan recibido tratamiento previo con cremas con glucocorticoides, confundiendo la lesión con un eczema seborreico común de la piel y retrasando el diagnóstico.

PUNCIONES Y DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO / CITOLÓGICO

Luego del examen físico y la evaluación de los estudios complementario, llega el momento de decidir qué lesiones deben ser estudiadas por punción biopsia. Serán todas aquellas que presenten signos semiológicos y/o imagenológicos de sospecha de malignidad. Como vimos en la sección de estudios por imágenes, todas las categorizadas como BIRADS IV y V son de sospecha.

BIOPSIAS POR PUNCIÓN

Sirve tanto para lesiones palpables como no palpables. Se realizan bajo guía ecográfica o por mamografía, dependiendo de la vía por la cual se observe la lesión. Si se observa por ambos métodos, se preferirá la guía ecográfica. La punción se realizará con agujas gruesas:

- Punción Aspiración con Aguja Fina PAAF: dará un resultado citológico (no histológico) y será de utilidad en las lesiones quísticas, cuando éstas sean sospechosas de malignidad (para hacer diagnóstico) o cuando se requiere su evacuación (terapéutico).
- Core Biopsy o Trucut: bajo guía ecográfica o mamográfica (estereotaxia). Obtiene material para estudio histológico.
- Biopsia Asistida al Vacío: es ideal para microcalcificaciones de sospecha agrupadas, además de obtener material histológico. Se requiere siempre guía por mamografía (estereotaxia) o por ecografía. La ventaja con respecto a la anterior es que se obtiene mayor cantidad de tejido por ingreso de la aguja, la cual es más gruesa que el tru-cut.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tipos histológicos más frecuentes de cáncer de mama invasor.

El cáncer de mama ductal infiltrante o invasor (CDI) es el tipo histológico más frecuente y representa 70 a 80% de todos los casos de cáncer de mama. Es seguido en frecuencia por el carcinoma lobulillar invasor (CLI). El carcinoma lobulillar invasor (CLI) tiene como característica principal el de ser multifocal (más de un foco en un mismo cuadrante), multicéntrico (más de un foco en distintos cuadrantes de la misma mama) y/o bilateral (CLI en ambas mamas) hasta en el 20% de los casos al momento del diagnóstico. Por ello, ante el diagnóstico

de este tipo histológico, debe descartarse esta posibilidad por medio de una resonancia nuclear magnética de mama con gadolinio.

Existen tipos histológicos poco frecuentes, que pueden ser de pronóstico favorable (mucinoso, tubular) o desfavorable (micropapilar invasor, metaplásico, lobulillar invasor pleomórfico).

Además del tipo histológico, el patólogo deberá informar el Grado Tumoral (determinado por el grado de pleomorfismo nuclear, el índice mitótico y el grado de diferenciación del tumor).

Lesiones proliferativas de riesgo y carcinomas de mama in situ

Las lesiones no invasoras, algunas de ellas precursoras del carcinoma invasor, son las hiperplasias atípicas (hiperplasia ductal atípica - hiperplasia lobulillar atípica) y los carcinomas in situ ductales (CDIS) y lobulillares (CLI). Gracias al tamizaje anual con mamografía, se logra diagnosticar cada vez más precozmente el cáncer de mama, y en muchos casos, se logra diagnosticar antes de que sea invasor.

- **Carcinoma ductal in situ (CDIS)**

Proliferación epitelial atípica dentro de los conductos sin invadir el estroma que los rodea, es decir que las células atípicas no pasan la membrana basal.

Se manifiesta generalmente como microcalcificaciones agrupadas heterogéneas. A veces como nódulo o derrame sanguíneo por pezón. Los CDIS extensos se pueden asociar a focos de microinvación en un 2% de los casos. Es un precursor de cáncer invasor de mama con un riesgo acumulado a 20 años del 10-30%. El tratamiento es siempre quirúrgico debiendo lograrse márgenes libres. Si la extensión del CDIS es menor a 4 cm y es un solo foco, se realiza escisión local amplia seguida de radioterapia y Tamoxifeno por cinco años. Si hay múltiples

focos y/o la extensión es mayor a 4 cm, se indica mastectomía simple con Ganglio Centinela por el riesgo de focos de invasión asociados en la misma mama.

• **Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)**

Proliferación atípica del epitelio de los lobulillos mamarios que distiende el lobulillo sin invadir el estroma circundante, es decir que las células atípicas lobulillares no pasan la membrana basal. En general no tiene expresión clínica ni mamográfica. Suele ser un hallazgo en el informe de anatomía patológica de una biopsia de la mama por otra causa. Su incidencia es del 0.8 al 4% de las biopsias en general. Es bilateral en el 30% y multicéntrico en el 70% de los casos. Se lo considera como marcador de riesgo para cáncer invasor de mama, con un riesgo acumulado a los 20 años del 15-20%. Pero no es precursor de cáncer lobulillar invasor ni de otro tipo de cáncer invasor de la mama. Al considerarse sólo un marcador de riesgo y conociendo su alta incidencia en multicentricidad y bilateralidad, su escisión quirúrgica local no requiere márgenes libres. Una vez diagnosticado, se hace seguimiento con examen clínico semestral y mamografía anual. Por ello se lo retiró de la clasificación TNM del cáncer de mama, y actualmente su nombre se ha modificado a neoplasia lobulillar.

MARCADORES POR INMUISTOQUÍMICA (IHQ)

Una vez hecho el diagnóstico histológico de cáncer invasor, se solicitarán cuatro marcadores por IHQ, que buscará el anatomopatólogo sobre los tacos de biopsia obtenidos de la punción biopsia. En caso que no se haya realizado punción previa a la cirugía, se buscarán estos marcadores sobre los tacos de las piezas quirúrgicas. Los cuatro

marcadores que se buscan son los siguientes:

1. Receptores a Estrógenos (RE, es un receptor intranuclear)
2. Receptores a Progesterona (RP, es un receptor intranuclear)
3. Her2/Neu (factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2, es un receptor de membrana, se busca en el componente infiltrante del tumor)
4. Ki 67 (proteína nuclear asociada con la proliferación tumoral)

La positividad o negatividad para cada uno de ellos y las combinaciones posibles entre los mismos, reflejan la expresión fenotípica del tumor y orientará el plan terapéutico y el pronóstico en asociación la edad y el estadio tumoral (TNM), entre otros factores (ver factores pronósticos). La positividad para RE y/o RP hace diagnóstico de tumor hormono dependiente y permite tratar a la paciente con Hormonoterapia (HT). Se los llama tumores Luminales y son de mejor pronóstico que aquellos que no expresan receptores hormonales. La expresión de Her2 Neu, indica peor pronóstico, pero habilita una posibilidad más de tratamiento oncológico. Éste se realiza con anticuerpos monoclonales específicos contra dicho receptor (tratamiento blanco-específico). El Ki 67 es un factor de proliferación tumoral, a mayor expresión, más proliferativo es el tumor. Se lo usa para diferenciar entre los dos tipos de tumores Luminales A y B. Los tumores Triple Negativos (TN) son de mal pronóstico y no está indicado utilizar hormonoterapia por no ser respondedores a ella, y tampoco es útil la terapia blanco- específica utilizada contra los Her2 +++.

TABLA 13: CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA.

	Luminal A	Luminal B	Her2 Enriquecido	Triple Negativo
RE	+	+	-	-
RP	+	Negativo o $\leq 20\%$	-	-
Her2 Neu	-	\pm	+++	-
Ki 67	Bajo $< 20\%$	Alto $\geq 20\%$		

- Los Luminales tienen mejor pronóstico (mejor el A que el B), responden a la Hormonoterapia y no tanto a la QT
- Los Her2 +++ responden medianamente bien a la QT y es posible tratarlos con AC monoclonales específicos (Trastuzumab)
- Terapia blanco-específica.
- Los Triple Negativo no responden a la HT ni al Trastuzumab, son de peor pronóstico, responden bien a la QT.

Vías de propagación

- A) Extensión directa, comprometiendo piel, músculos y pared del tórax.
- B) Vía linfática con un primer sitio de afectación a nivel de ganglios axilares, seguidos por mamilarios internos, supra e infraclaviculares.
- C) Vía hemática, siendo los sitios más frecuentes pulmón, hígado, hueso y cerebro.

Clasificación por estadios del cáncer de mama (TNM)

De acuerdo a la combinación del tamaño tumoral (T), la afectación axilar (N) y la presencia o no de metástasis (M), se clasifica al cáncer invasor de mama en estadios. Son considerados “estadios tempranos” los tumores de hasta 5 cm (T1 y T2) sin afectación axilar

(N0) y “localmente avanzados” los tumores de cualquier tamaño que presenten N2 o N3 y aquellos que se presenten como T4 independientemente del N.

<p>Tumor</p> <p>TX Tumor primario no valorable</p> <p>T0 No evidencia de tumor primario</p> <p>Tis Carcinoma in situ (sólo CDIS y Enf de Paget)</p> <p>T1 Tumor hasta 2 cm</p> <p>T2 Tumor > a 2 cm pero < a 5 cm</p> <p>T3 Tumor mayor a 5 cm</p> <p>T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a piel</p> <p style="padding-left: 20px;">T4a Extensión a la pared torácica</p> <p style="padding-left: 20px;">T4b Piel de naranja, ulceración piel o nódulos cutáneos</p> <p style="padding-left: 20px;">T4c T4a + T4b</p> <p style="padding-left: 20px;">T4d <u>Carcinoma inflamatorio</u></p>	<p>Ganglio linfáticos regionales</p> <p>NX Ganglios linfáticos regionales no valorables</p> <p>N0 Ganglios linfáticos regionales no involucrados</p> <p>N1 Ganglios axilares duros pero <u>móviles</u></p> <p>N2</p> <p style="padding-left: 20px;">N2a Ganglios axilares <u>fijos</u></p> <p style="padding-left: 20px;">N2b Ganglios palpables en cadena mamaria interna con axila negativa</p> <p>N3</p> <p style="padding-left: 20px;">N3a Ganglios palpables <u>infraclaviculares</u></p> <p style="padding-left: 20px;">N3b Ganglios axilares + cadena mamaria interna</p> <p style="padding-left: 20px;">N3c Ganglios <u>supraclaviculares</u></p> <p>Metástasis distantes (pulmón, hígado, hueso, cerebro)</p> <p>MX No pueden determinarse MTS a distancia</p> <p>M0 Sin metástasis distantes</p> <p>M1 Existencia de metástasis distantes</p>
---	--

<p>ESTADIOS TNM</p> <ul style="list-style-type: none"> • E0: carcinoma in situ (Tis) • E1: tumor menor a 2 cm con ganglios negativos (T1 N0) • EIIA: tumor < 2 cm (T1) con N1 o de 2 a 5 cm (T2) con N0 • EIIB: tumor de 2 a 5 cm (T2) con N1 o mayor a 5 cm (T3) con N0 • EIIIA: > 5 cm (T3) con N1 o T0 a T3 con N2 • EIIIB: <u>T4</u> con N0 a N2 • EIIC: cualquier T con <u>N3</u> • EIV: cualquier T, cualquier N con <u>MTS a distancia (M1)</u>

Estudios complementarios para estadificar un cáncer de mama

Teniendo en cuenta los patrones de diseminación de la enfermedad, con sitios de metástasis más frecuentes en hígado, pulmón y huesos, los estudios complementarios se orientan a la investigación de posibles metástasis en dichos órganos. Suele realizarse en la práctica a todas las pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer invasor de mama. Aunque si debiera ahorrarse recursos, podría no realizarse en pacientes asintomáticas con estadios tempranos, es decir tumores menores a 5 cm (T1 o T2 con axila negativa (N0)). Los estudios básicos

a realizar para la estadificación sistémica serán:

- Radiografía de tórax frente: para evaluar afectación pulmonar. Generalmente, las metástasis pulmonares expresan nódulos múltiples bilaterales (imagen en suelta de globos).
- Ecografía abdominal: se solicita de rutina para descartar metástasis hepáticas. Las mismas, al igual que a nivel pulmonar, suelen evidenciarse como imágenes sólidas múltiples.
- Idealmente podrían reemplazarse radiografía de tórax y eco abdominal, por tomografía axial computada de tórax y abdomen.
- Centellograma óseo corporal total: siendo los huesos un sitio habitual de metástasis de causa hematógena por un cáncer de mama, este método diagnóstico permite descartarlas. En ocasiones, y ante el hallazgo de imágenes no concluyentes, puede realizarse radiografía del área problema.

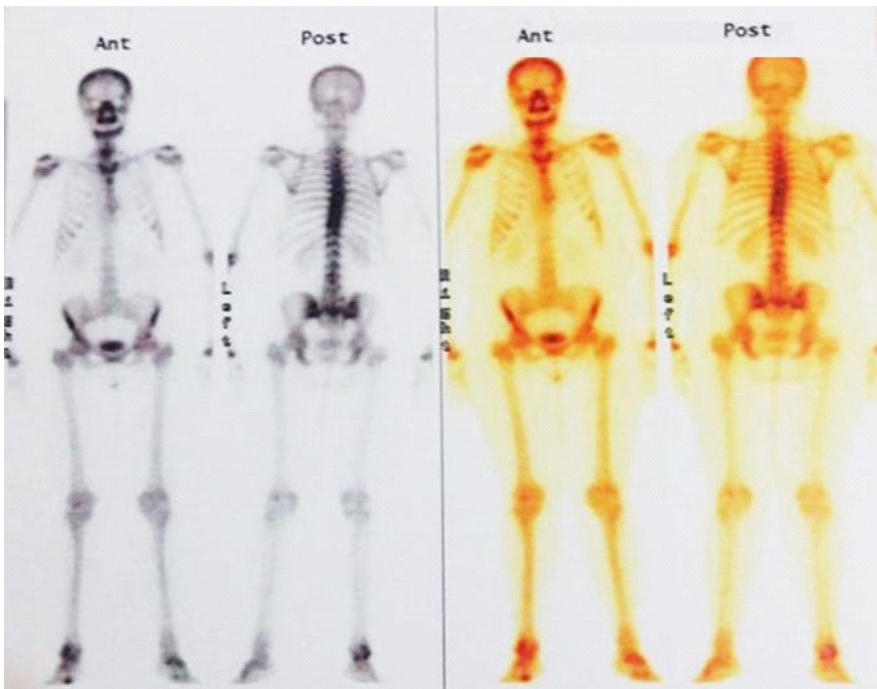


Figura 39: Centellograma óseo corporal total, el cual estudia la presencia de metástasis óseas.

FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico y plan terapéutico estará determinado por las siguientes características clínicas y patológicas (con base en las características histológicas e IHQ):

- Edad y Estado pre o post-menopáusico de la paciente
- Estadio de la enfermedad (TNM)
- El tipo histológico y el Grado Tumoral
- Estado del receptor de estrógeno (RE) y el receptor de progesterona (RP)
- Sobreexpresión del HER2/neu

Con respecto a las mujeres con diagnóstico de cáncer invasor de mama y confirmación de ser portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, los datos son contradictorios en cuanto al pronóstico. Sí está demostrado que tienen un mayor riesgo de presentar enfermedad contralateral sincrónica o metacrónica. Por ello, se deben extremar las medidas para descartar que no tenga un cáncer invasor del lado opuesto. En caso de no tenerlo, igualmente suele plantearse firmemente la opción de realizar una mastectomía de reducción de riesgo en la mama contralateral.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer de mama, al igual que el diagnóstico, se realiza de manera multidisciplinaria. Participan del equipo de patología mamaria: cirujanos, especialistas en diagnóstico por imágenes, oncólogos clínicos, radio-oncólogos, patólogos, fisioterapeutas y psicólogos.

Tratamiento quirúrgico conservador

Desde la década del '80, y luego de 2 trabajos fundamentales al respecto (Veronesi y Fisher), se comenzó a realizar el tratamiento

conservador para el cáncer de mama, en ciertos casos. Como es de esperar, el principio fundamental de esta intervención, es la conservación de la mama afectada, evitando la necesidad de una mastectomía. Sin embargo, se arribó a la siguiente conclusión: si se realiza tratamiento conservador, siempre se debe realizar radioterapia (RT) al volumen mamario para evitar recidivas locales.

El tratamiento conservador del cáncer de mama incluye la cuadrantectomía o segmentectomía + la evaluación axilar (técnica de ganglio centinela o vaciamiento axilar) + radioterapia postoperatoria. Los objetivos del mismo son:

- Obtener el máximo control local conservando volumen mamario.
- Diagnóstico certero sobre el estadio de la enfermedad.
- Aceptable resultado estético.

Para que una paciente sea incluida en un tratamiento conservador, debe cumplir los siguientes requisitos:

1. Estadios I y II
2. Márgenes quirúrgicos negativos en el estudio intraoperatorio.
3. Disponibilidad y posibilidad de realizar radioterapia luego de la cirugía.
4. Accesibilidad al control periódico a mediano y largo plazo.

Figura 40: marcación en piel de la intervención que se va a realizar en el caso de un tratamiento conservador de mama izquierda. La ubicación del tumor es en el cuadrante ínfero externo de la mama izquierda.



CONTRAINDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CONSERVADOR:

Absolutas

- Contraindicaciones de radioterapia: tratamiento radiante previo mamario o torácico, enfermedades del colágeno.
- Microcalcificaciones difusas de características atípicas sin diagnóstico
- Cáncer de mama y embarazo en 1º y 2º trimestre
- Cáncer de mama central salvo excepciones
- Retumorectomía con márgenes positivos extensos
- Enfermedad de Paget con tumor periférico
- Negativa de la paciente al tratamiento conservador

Relativas

- Multicentricidad (más de un foco de tumor invasor en diferentes cuadrantes)

La cuadrantectomía, consiste en extirpar el cuadrante mamario en el que se encuentra el tumor, incluyendo el segmento de piel correspondiente y la aponeurosis del pectoral mayor. El resultado estético es en general menos satisfactorio que para la segmentectomía, la cual extirpa el área tumoral con márgenes macroscópicos libres. Para determinar dichos márgenes se requiere estudio intraoperatorio de la pieza por un patólogo.

Biopsia por congelación o estudio intraoperatorio de la pieza

Es indispensable contar en quirófano con la presencia del anatomopatólogo, quien recibe la pieza de cuadrantectomía o segmentectomía y la evalúa en el mismo momento. Debe informar la presencia del tumor, su tamaño y si los márgenes de tejido sano que lo rodean son suficientes. Si el patólogo nos informa que los márgenes son insuficientes, debemos ampliarlos en ese mismo acto quirúrgico. Luego la pieza y la ampliación de márgenes (si la hubo) se estudiarán

en forma diferida. El patólogo emitirá un informe patológico completo definitivo. Puede ocurrir que, en forma diferida y en base al estudio microscópico, los márgenes den finalmente insuficientes o que pasan por el tumor. En este último caso, deberá operarse nuevamente a la paciente para ampliar los márgenes. Se reevaluará individualmente cada caso particular para determinar si puede seguir conservándose la mama o pasa a mastectomía.

MANEJO DE LAS LESIONES NO PALPABLES O SUBCLÍNICAS

Existen lesiones mamarias que no son palpables ya sea por su tamaño pequeño, localización profunda o por su consistencia similar al parénquima mamario. Éstas sólo son detectadas por mamografía, ecografía mamaria o algún otro método de imágenes; es decir que son subclínicas. Estas lesiones serán categorizadas por el sistema BIRADS en el estudio de imágenes donde sea observada y, según el grado de sospecha, se indicará o no biopsia. En caso de estar indicado, la biopsia por punción se realizará con guía ecográfica preferentemente. Pero, si sólo se observa por mamografía, requerirá guía estereotáxica.

Si el resultado histológico de la punción nos informa un carcinoma invasor, un carcinoma ductal in situ o una lesión no invasora pero proliferativa atípica como la hiperplasia ductal atípica, entre otras, estaremos obligados a realizar exéresis amplia con márgenes libres a través de una cuadrantectomía. La exéresis de las lesiones no palpables se realiza a través de una Biopsia radio quirúrgica en las lesiones que son visibles por mamografía o Biopsia eco quirúrgica en las lesiones que son visibles sólo por ecografía. En ambos casos, si la lesión diagnosticada por punción correspondía a un carcinoma invasor, se realiza técnica de ganglio centinela antes de la exéresis de la pieza.

Biopsia radioquirúrgica

Para realizar una biopsia radio quirúrgica, dado que la lesión no es palpable, deberá marcarse la misma antes de que la paciente entre al quirófano. Además, durante la cirugía deberá constatarse que la lesión esté incluida correctamente dentro de la pieza resecada. Los pasos son los siguientes:

1. Marcación prequirúrgica: se realizará antes de la cirugía con anestesia local, bajo guía ecográfica o estereotáxica (la misma vía que haya sido utilizada para la punción biopsia). Se coloca un arpón cuyo extremo deberá quedar adyacente a la lesión.
2. Exéresis quirúrgica: en quirófano el cirujano realiza la cuadrantectomía o exéresis amplia guiándose por el arpón colocado. Si el diagnóstico por punción era de carcinoma invasor, realiza previamente la investigación de la axila por técnica de ganglio centinela.
3. Estudio intraoperatorio de la pieza: la pieza quirúrgica con el arpón en su interior es llevada al sector de mamografía y se le realiza una placa mamográfica con el objetivo de constatar que la lesión esté dentro de la pieza resecada. Si es así, puede concluirse la cirugía. Caso contrario deberá ampliarse el margen hasta hallarse la lesión.
4. La pieza quirúrgica se difiere para su estudio anatómo-patológico.

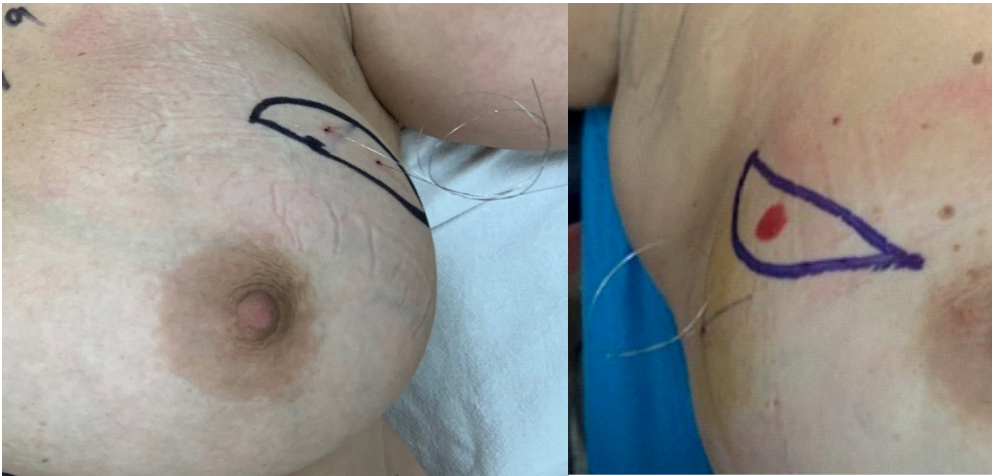


Figura 41: marcación mamaria con arpón en una biopsia radioquirúrgica.

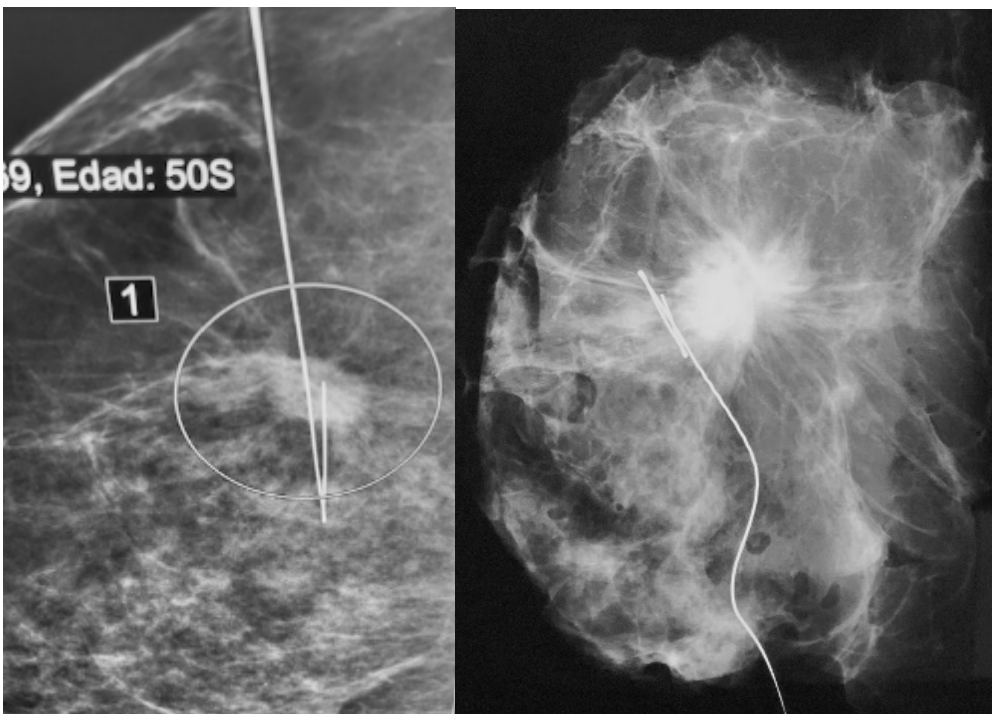


Figura 42: a la izquierda, mamografía que muestra la ubicación del arpón en el preoperatorio. A la derecha, mamografía de una pieza operatoria de biopsia radioquirúrgica. En la misma, se constata a extracción de la lesión en el mismo acto operatorio. Nótese el arpón que marca el nódulo.

Biopsia eco-quirúrgica o con guía ecográfica

Puede ocurrir que la lesión no palpable sólo haya podido

objetivarse por ecografía mamaria. En cuyo caso los pasos a seguir serán los siguientes:

1. Marcación prequirúrgica: se realizará antes de la cirugía con anestesia local, bajo guía ecográfica. Se coloca un arpón cuyo extremo deberá quedar adyacente a la lesión.
2. Exéresis quirúrgica eco-guiada: en quirófano el cirujano realiza la cuadrantectomía o exéresis amplia guiándose por el arpón colocado y con la ayuda intraoperatoria de un ecógrafo, para constatar que la lesión sea extirpada correctamente. Si el diagnóstico por punción era de carcinoma invasor, realiza previamente la investigación de la axila por técnica de ganglio centinela.
3. La pieza quirúrgica se difiere para su estudio anatomopatológico.

Tratamiento quirúrgico radical. Mastectomía radical modificada

Consiste en la extirpación de la mama completa con aponeurorectomía del pectoral mayor + ganglio centinela o vaciamiento axilar, según el estatus clínico de la axila. Se indica cuando no cumple los requisitos para un tratamiento conservador de la mama:

- Porque el estadio tumoral no permite una cirugía conservadora.
- Porque la relación entre el tamaño tumoral y el tamaño de la mama no permitiría un buen resultado estético en una cirugía conservadora.
- Por contraindicaciones o imposibilidad de realizar radioterapia en el postoperatorio.
- Por negativa de la paciente a realizar cirugía conservadora.

Actualmente pueden ofrecerse técnicas de reconstrucción inmediata o diferida con expansores y prótesis, lo cual favorece el

resultado estético y consecuentemente la autoestima de la paciente.



Figura 43: marcadura de una mastectomía radical modificada. En este caso, se muestra una indicación de cirugía post quimioterapia neoadyuvante.

Estudio de los ganglios axilares

Ante el diagnóstico de cáncer de mama, además de realizar el tratamiento quirúrgico de la mama propiamente dicha (sea conservador o radical como ya se ha explicado), debe obtenerse información de los ganglios de la axila. Tradicionalmente se realizaba el vaciamiento o linfadenectomía axilar a todas las pacientes. Ello conllevaba un cierto índice de morbilidad postoperatoria representado por el linfedema crónico del miembro superior correspondiente.

Actualmente, y en casos de axilas clínicamente no afectadas, es factible realizar la biopsia del ganglio centinela (GC). El GC es aquel que recibe en primera instancia la linfa proveniente de la mama afectada. Se encuentra en el primer nivel axilar. Para realizar esta técnica

se realiza la inyección subareolar de un colorante vital llamado Azul Patente, un marcador radioactivo (Tecnecio 99) o la combinación de ambos. Una vez localizado el ganglio marcado con azul y/o con Tecnecio 99, se extirpa y es entregado al patólogo presente en el quirófano. En ocasiones pueden obtenerse hasta dos o tres ganglios marcados. El patólogo realiza un estudio intraoperatorio de estos ganglios e informa al cirujano si son positivos o negativos para metástasis tumoral. Ante la negatividad, es factible preservar el resto de los ganglios axilares. Si el GC es positivo, se realiza vaciamiento axilar. Actualmente, una opción es realizar radioterapia con excelentes resultados, evitando el vaciamiento.

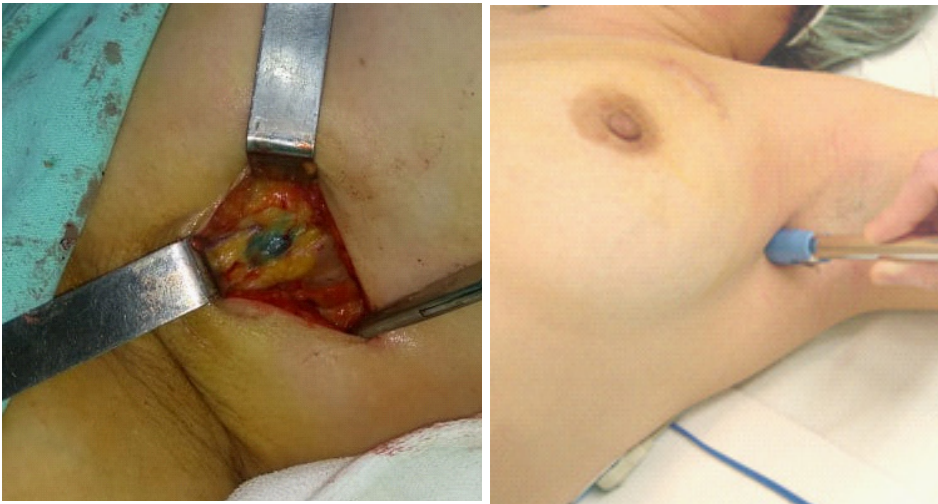


Figura 44: a la izquierda ganglio centinela teñido con azul patente. A la derecha, ubicación del ganglio centinela previo a realizar la incisión. El aparato es un localizador de ondas gamma (GammaprobeR). ambos métodos pueden utilizarse en conjunto: el colorante y el Tc 99.

Radioterapia local y regional. Indicaciones.

1. Siempre que se haya realizado tratamiento conservador.
2. Radioterapia post-mastectomía:
 - 1 a 3 ganglios axilares comprometidos
 - T3-T4

- invasión del músculo pectoral
- márgenes positivos

Radioterapia de las regiones ganglionares. Indicaciones.

Las indicaciones de radioterapia regional (ganglionar), aplican tanto a tratamiento conservador como a casos de mastectomía.

1. ganglio centinela positivo (con macro-metástasis) sin vaciamiento axilar
2. vaciamiento axilar incompleto
3. vaciamiento axilar que informe 4 o más ganglios axilares con metástasis

Quimioterapia

Teniendo en cuenta el estadio (TNM), los hallazgos de anatomía patológica y la IHQ del tumor, la quimioterapia puede:

- Preceder al tratamiento quirúrgico (Neoadyuvancia):
 - Siempre que se diagnostique Carcinoma inflamatorio
 - Casos de cáncer localmente avanzado de mama (CLAM) inoperables de entrada para hacerlos operables
 - Casos de cáncer localmente avanzado de mama (CLAM) operables de entrada, pero que requerirían tratamiento quirúrgico radical, para intentar bajar el estadio tumoral (*downstaging*) y tratar de que se pueda realizar tratamiento conservador.
 - Algunos casos de tumores en EII, para evaluar su respuesta a la quimioterapia y mejorar, en caso de buena respuesta, el resultado quirúrgico posterior y el pronóstico.
- Suceder al tratamiento quirúrgico primario (Adyuvancia): la indicación de quimioterapia adyuvante va a estar determinada por el tipo histológico y su expresión IHQ, el estadio (T y N), el estado pre o postmenopáusico, la edad y comor-

bilidades de la paciente. En líneas generales, puede decirse que tumores pequeños (estadios tempranos), con receptores hormonales positivos (Luminales), con axila negativa y en mujeres postmenopáusicas, sólo requerirán hormonoterapia adyuvante sin quimioterapia. En mujeres premenopáusicas, tumores con diagnóstico inicial de CLAM, Her2/neu +++ o Triple negativos, axila positiva, etc., requerirán quimioterapia adyuvante.

Los esquemas más utilizados incluyen: Ciclofosfamida-Metotrexato-Fluoruracilo (CMF) y Fluoruracilo-Adriamicina-Ciclofosfamida (FAC).

Hormonoterapia

Ante la presencia de RE y/o RP positivos, es decir todos los tumores Luminales A y B, es mandatoria la utilización de hormonoterapia. El agente más utilizado es el Tamoxifeno (TMF).

El Tamoxifeno es un Modulador Selectivo de los Receptores de Estrógenos (SERM). Tiene acción antiestrogénica en la glándula mamaria; se une a los receptores hormonales compitiendo con los estrógenos. Ejerce efectos antitumorales inhibiendo la inducción y progresión del carcinoma mamario. El tratamiento adyuvante con TMF por 5 a 10 años mejora la sobrevida global, el periodo libre de enfermedad y la aparición de segundos carcinomas en las pacientes tratadas con cirugía, quimioterapia y/o irradiación mamaria.

Sobre el endometrio, por el contrario, ejerce efectos de tipo agonista estrogénico, incrementando levemente el riesgo de cáncer de endometrio principalmente en post-menopáusicas. Suele producir engrosamiento endometrial, hallazgo habitual en controles ecográficos de pacientes bajo tratamiento con esta droga. Sólo se hará estudio

histológico de dicho engrosamiento endometrial si se asocia a metrorragia de la post-menopausia.

Existen otros agentes para hormonoterapia más recientes y con excelentes resultados como los inhibidores de la aromatasa, siendo los más utilizados el letrozol y anastrozol.

Seguimiento del cáncer de mama tratado

Un hallazgo precoz de metástasis a distancia (M1) permite hacer tratamiento del estadio IV rápidamente y aumentar la sobrevida. Sin embargo, el objetivo principal del seguimiento, es el diagnóstico precoz de recurrencias locales y regionales, para tratamiento oportuno de las mismas. El plan de control sería el siguiente:

- Examen clínico: cada 4 meses los 2 primeros años, cada 6 meses hasta el 5° año y luego anual.
- Mamografía anual
- Laboratorio anual
- Rx de tórax anual
- Ecografía mamaria, RMN: según necesidad
- Centellograma óseo anual.
- En sospecha clínica de MTS: marcadores tumorales, radiografías dirigidas, ecografía hepática, TAC, etc.

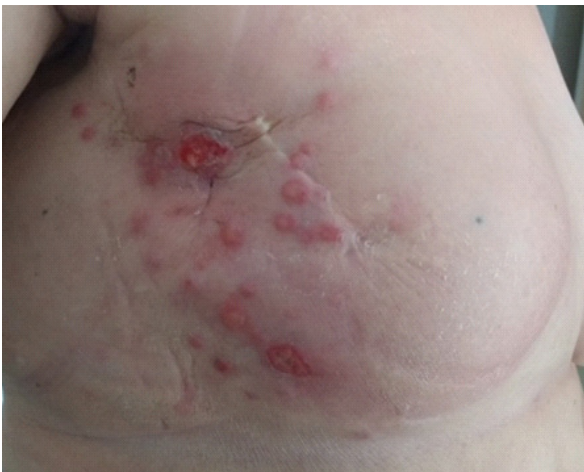


Figura 45: imagen que muestra una recurrencia local en piel de un cáncer de mama tratado con cirugía y radioterapia locorregional. De inicio, el tratamiento de una recurrencia dérmica no es quirúrgico, sino con quimioterapia.



Figura 46: imagen que muestra un caso de recurrencia local de un tratamiento conservador. En este caso, el tratamiento de elección es el quirúrgico, realizando mastectomía y luego evaluando tratamiento adyuvante.

CAPÍTULO 10

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) conforma un grupo de enfermedades heterogéneas que se derivan de una proliferación trofoblástica anormal de la placenta con potencial para invadir localmente el útero y metastatizar. Las presentaciones clínico-patológicas van desde la Mola Hidatiforme Completa y Mola Hidatiforme Parcial (benignas) hasta las presentaciones malignas o neoplasias trofoblásticas gestacionales como la Mola Hidatiforme Invasora, el coriocarcinoma, el Tumor del Sitio Placentario y el Tumor Trofoblástico Epitelial.

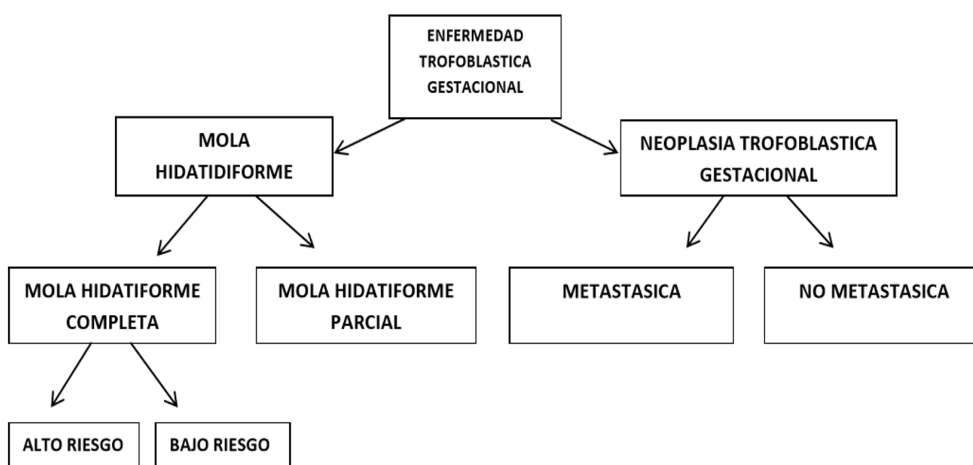


Figura 47: enfermedad trofoblástica gestacional.

MOLA HIDATIFORME

El embarazo molar o mola hidatiforme se caracteriza por una degeneración hidrópica de las vellocidades coriales sin eje conectivo vascular y con la proliferación del epitelio trofoblástico, pero se conserva la estructura diferenciada vellositaria.

Es una patología que normalmente se resuelve con la evacuación uterina, sin embargo, en un 10% de los casos, produce una enfermedad trofoblástica persistente, por lo que es fundamental un adecuado seguimiento tras su evacuación.

Epidemiología

La edad de presentación suele ser con frecuencia en los extremos de la vida reproductiva (antes de los 20 y después de los 40 años) y cuando existe el antecedente de ETG.

Por otro lado, la ETG tiene alta incidencia en el extremo oriente (un 1 embarazo molar cada 120-400 embarazos) con relación a occidente (uno por cada 1000 a 2000 embarazos)

Clasificación

Se pueden distinguir 2 entidades de embarazo molar:

Mola completa: es la forma más frecuente de presentación. Su aspecto macroscópico es de vesículas y microscópicamente se caracteriza por la ausencia de tejido embrionario, degeneración hidrópica e hiperplasia trofoblástica difusas y frecuentes atipias en sincitio y citotrofoblasto. Se origina como consecuencia de la fecundación de un óvulo con material genético ausente o inactivo, teniendo solo componente cromosómico paterno. En la gran mayoría de los casos, la fecundación se produce por un espermatozoide 23X que se duplica, resultando un cariotipo 46XX. Más infrecuentemente se produce una diandria, es decir que el óvulo sin componente cromosómico es fecundado por 2 espermatozoides (23X y 23Y), y el cariotipo es 46XY. El riesgo de enfermedad persistente es del 15-20%.

Mola parcial: en la que hay tejido embrionario y/o amnios,

degeneración hidrópica e hiperplasia trofoblástica focales, sólo afecta al sincitiotrofoblasto y con ausencia de atipias. A diferencia de la mola completa, sí posee material genético materno. El cariotipo suele ser una triploidía, generalmente 69XXY, como consecuencia de la fecundación de un óvulo por 2 espermatozoides. Con mucha menor frecuencia el cariotipo es diploide. El riesgo de ETP es menor (4- 8%).

Diagnóstico

Para el diagnóstico es fundamental la ecografía y la determinación cuantitativa de β -HCG.

Con la ecografía y la determinación serológica, se realizan diagnósticos más precoces que se logran previo a la aparición de síntomas floridos, salvo la genitorragia que puede ocurrir en casos tempranos.

Síntomas:

- Metrorragia: es el síntoma más frecuente, en ocasiones acompañada de dolor en hipogastrio. Puede estar acompañada de la expulsión de vesículas
- Náuseas, vómitos e hiperemesis: se producen por el incremento en los valores de HCG.
- Hipertiroidismo: ocurre por la similitud entre las subunidades α de la HCG y de la TSH, pudiendo presentarse una “tormenta tiroidea”.
- Insuficiencia respiratoria aguda: es excepcional y guarda relación con la embolización pulmonar de células trofoblásticas, así como con la asociación de preeclampsia e hipertiroidismo.

Exploración general

Pueden encontrarse signos de preeclampsia (edemas, hipertensión arterial, etc.), hipertiroidismo (taquicardia, sudoración, temblores, etc.) o insuficiencia respiratoria (disnea, taquipnea, hipotensión arterial, etc.).

Examen ginecológico

Suele encontrarse el cuello cerrado y evidenciarse una metrorragia escasa a moderada; es infrecuente el hallazgo de vesículas.

Suele encontrarse una desproporción entre el tamaño uterino y la edad gestacional, a favor del primero (60%). No obstante, en el 20% de las pacientes el tamaño uterino se corresponde con la amenorrea y en el 20% restante es, incluso, menor que ésta. El útero es regular, simétrico y de consistencia blanda.

En un porcentaje cercano al 30% de las pacientes es posible encontrar quistes ováricos tecoluteínicos, habitualmente bilaterales y es posible evidenciarlos en el tacto vaginal combinado.

Ecografía

Es un método fundamental para llegar al diagnóstico. Los hallazgos compatibles con embarazo molar, son:

- Útero mayor que amenorrea, aunque puede ser igual o menor.
- Ausencia de estructuras embrionarias en la mola completa.
- Cavidad ocupada por múltiples ecos que corresponden al tejido trofoblástico proliferado; es la imagen típica de “tormenta de nieve” o “panal de abejas”. A veces se visualizan zonas anecoicas, que traducen la presencia de hemorragias intratumorales.

- Quistes tecoluteínicos, de imagen redondeada, econegativa y multilocular, generalmente bilateral.

Figura 48: imagen de ecografía que muestra un embarazo molar. La imagen es la característica en “panal o tormenta de nieve”.

Determinación de sub β -HCG

Es el método principal de detección y de seguimiento de las pacientes tratadas. En el embarazo normal, sus valores se incrementan progresivamente hasta alcanzar las 100.000 mUI/ml en la semana 12, para después ir descendiendo. En la mola, sus valores se encuentran muy elevados, aunque su curva siempre debe compararse con la obtenida en el embarazo normal, para la misma edad gestacional, laboratorio y método. Cifras ≥ 200.000 mUI/ml, sin embargo, son muy sugestivas de enfermedad trofoblástica gestacional.

Diagnóstico diferenciales

Los diagnósticos diferenciales, se realizan con el resto de las causas de hemorragia del primer trimestre: aborto, amenaza de aborto y embarazo ectópico. La clínica, la ecografía, la β -HCG y, en último extremo, la anatomía patológica, van a permitir un diagnóstico de certeza. Es fundamental el estudio anátomo-patológico, para establecer diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional y sus variantes.

Tratamiento

Ante un diagnóstico de embarazo molar o cualquier variante de ETG, debe estudiarse posibles sitios de diseminación a distancia como los pulmones con una radiografía.

El tratamiento específico es la evacuación de la mola, la cual puede realizarse mediante el legrado con curetas o, preferentemente

y por la consistencia blanda del útero, con un legrado aspirativo con jeringa (Ameu R). Habitualmente, el legrado por aspiración, que se completa con el paso suave de una cureta. Los agentes oxitócicos se administrarían tras la dilatación cervical y evacuación parcial a fin de facilitar la hemostasia. Las contracciones uterinas previas a la evacuación pueden facilitar embolizaciones de material trofoblástico, por lo que no se recomienda la inducción del aborto con agentes oxitócicos o con prostaglandinas. También se recomienda evitar, siempre que sea posible, el uso de prostaglandinas para la preparación del cuello antes del legrado.



Figura 49: legrado aspirativo utilizando una cureta de aspiración. También es posible utilizar jeringas de aspiración específicas y descartables. Prof Dr José A Mariconde.

En casos de molas parciales en que la existencia de partes fetales impiden el legrado por aspiración, podrá emplearse la termi-

nación médica del embarazo. Estas pacientes presentarán un mayor riesgo de requerir tratamiento por una enfermedad trofoblástica persistente (ETP). La realización de un nuevo legrado, solo está indicado en casos de persistencia de restos molares.

Se recalca que el material extraído debe ser enviado en su totalidad para estudio patológico.

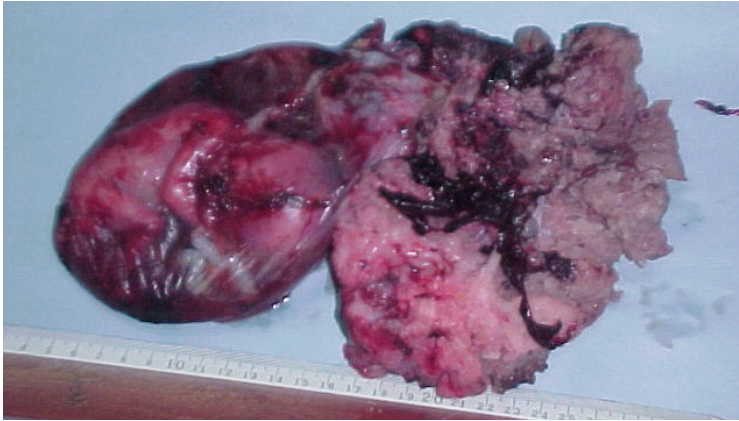


Figura 50: macroscopía de una mola parcial. Nótese el componente fetal y la placenta con las vesículas. Imagen gentileza del Dr Néstor Di Cuatro.

Seguimiento posterior al tratamiento primario

Luego de realizada la evacuación, se evalúa realizar tratamiento adyuvante. Se establece el riesgo de persistencia o recurrencia y se indica en consecuencia.

La tendencia más aceptada es realizar un seguimiento intensivo. Su propósito es diagnosticar, lo antes posible, la ETP y se basa en el siguiente plan de control:

Determinaciones de β -HCG: inicialmente de forma semanal hasta alcanzar 3 dosajes negativos consecutivos. A continuación, las determinaciones se realizan de forma periódica durante 6-12 meses.

- Control ginecológico y ecográfico seriado: se valora fundamentalmente, el tamaño y la consistencia del útero y la

aparición de metrorragia. Se practicarán a las 2 semanas de la evacuación y después, cada 3 meses.

- Estudio radiológico torácico: la periodicidad de éste dependerá de la evolución clínica y analítica de cada paciente.
- Evitar embarazo en el período de 1 año post- evacuación y con controles normales. Suele indicarse anticoncepción con anovulatorios.

En el 90% de los casos, el proceso se resuelve y los títulos de β -HCG van descendiendo, negativizándose en 6-10 semanas. Se habla de remisión cuando se obtienen 3 títulos negativos consecutivos.

Se considera una curva anormal de sub β -HCG a:

- valores altos y mantenidos durante más de 4 semanas tras la evacuación.
- ascenso progresivo después del descenso post- evacuación.
- títulos en meseta que no descienden en un mes

Se llega al diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), ante el hallazgo de metástasis, o de un resultado patológico de coriocarcinoma o tumor del sitio placentario. Ante estos casos, la paciente deba tratarse de manera inmediata.

Los factores de riesgo de desarrollar una NTG permiten clasificar a la gestación molar como de alto o bajo riesgo. En la mola completa, el porcentaje de evolución a NTG es del 15-20%, se acerca al 40% en presencia de factores de riesgo y sólo es del 5% en ausencia de éstos. En la mola parcial, el riesgo es menor (1-5%).

TABLA 16: RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MOLA PARCIAL Y COMPLETA.

Características	Mola parcial	Mola completa
Etiología	1 óvulo + 3 esperm.	Óvulo vacío + 1 esperm que duplica (90%) Óvulo vacío + 2 esperm (10%)
Cariotipo	Triploide (69,XXX o 69,XXY)	Diploide (46,XX o 46,XY)
Histología		
Feto y hematíes fetales	A menudo presentes	Ausentes
Edema de vellosidades	Variable, focal	Difuso
Proliferación trofoblasto	Focal, moderada	Difusa, severa
Diagnóstico	Aborto	Gestación molar
Tamaño uterino	Pequeño para edad gestacional	50% aumentado para edad gestacional
Quistes tecaluterinos	Poco frecuentes	15-25%
Riesgo malignización	1-5%	15-20%

Modificado de: PROTOCOLO de MANEJO DE LA MOLA HIDATIFORME. Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona.

NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTACIONAL (NTG)

Los factores demostrados como predictores para desarrollar NTG en mola completa son: niveles de hCG sub β mayores de 100.000, quistes tecoluteínicos mayores de 6 cm y una altura uterina mayor de la esperada para la edad gestacional (4 cm por encima de lo esperado para la edad gestacional) y edad mayor a 40 años.

En casos de diagnóstico de NTG, además de los estudios ya practicados para evaluar función renal, hepática y tiroidea, se deben realizar estudios de extensión como radiografía de tórax, ecografía hepática, TAC de cráneo y punción lumbar en caso se signos neurológicos de metástasis del sistema nervioso central, con el objetivo de evaluar la extensión del tumor a órganos distantes y estadificar la enfermedad.

MOLA HIDATIFORME INVASORA (MI)

Se genera a partir de la mola hidatidiforme, y se caracteriza por el crecimiento trofoblástico excesivo y su capacidad invasora local, con una invasión extensa por los elementos trofoblásticos, que incluyen vellosidades completas, en el miometrio e incluso hasta el peritoneo, parametrios y cúpula vaginal adyacente. Las metástasis a distancia son excepcionales.

Histológicamente se caracteriza por la invasión del miometrio de vasos y células del cito y sincitiotrofoblasto.

Clínicamente, suele presentarse con hemorragia severa y en ocasiones se diagnostica en la pieza de histerectomía. Representa aproximadamente el 15% de los embarazos molares.

CORIOCARCINOMA

Es un tumor anaplásico epitelial puro, que por su crecimiento y metástasis se comporta como un sarcoma. El 50% de los coriocarcinomas provienen de una mola hidatiforme; el restante 50%, de un embarazo normal, aunque puede generarse un corioncarcinoma en el ovario de manera primaria.

Macroscópicamente es una masa friable de color rojo o violácea, de crecimiento rápido, que invade el miometrio y los vasos sanguíneos, con producción de hemorragia y necrosis. Puede afectar el endometrio, ocasionando metrorragia; si lesiona el miometrio puede afectar hasta la serosa, haciéndose evidente como nódulos oscuros e irregulares. De manera característica el coriocarcinoma presenta ausencia del patrón vellositario, a diferencia de la mola hidatiforme o la mola invasora. Las metástasis se desarrollan de manera temprana, con mayor frecuencia por vía hematológica. Los sitios más frecuentes son

el pulmón (75%) y la vagina (50%); le siguen la vulva, hígado, ovarios, cerebro, entre otros sitios.



*Figura 51: imagen que ilustra una anexohisterectomía por un corioncarinoma.
Gentileza: Dr Arturo Juárez.*

TUMOR DEL SITIO PLACENTARIO

Esta es una variante poco frecuente de la ETG, estando constituido fundamentalmente por trofoblasto intermedio. El tumor trofoblástico se desarrolla en el sitio de implantación de la placenta, luego de un embarazo normal o de un aborto. A diferencia de otros tumores trofoblásticos, es característica de esta enfermedad la escasa producción de gonadotrofina coriónica humana en relación con el volumen tumoral. Son considerados tumores con bajo potencial de malignidad, y aunque presentan un crecimiento limitado a la infiltración en profundidad del miometrio, de forma poco habitual, se ha descrito el comportamiento metastático de este tumor. Otra característica importante que los diferencia de otros tumores trofoblásticos es su escasa sensibilidad a la quimioterapia convencional.

Macroscópicamente, puede evidenciarse como un nódulo

polipoide hacia la cavidad endometrial que infiltra miometrio y serosa. Es característico de este tumor el predominio de células citotrofoblásticas, y en inmunohistoquímica se encuentran muchas células productoras de prolactina y pocas de gonadotrofinas, por ello la producción de hCG sub B es variable o ausente. Suele estar confinado al útero, y las metástasis aparecen de manera tardía en su evolución.

El tratamiento de elección en estos casos es la histerectomía.

CAPÍTULO 11

CÁNCER Y EMBARAZO

Teniendo en cuenta el atraso de búsqueda del primer embarazo en países desarrollados, es una situación no infrecuente la coexistencia de patologías neoplásicas con el embarazo en sus distintas etapas. En el presente apartado, daremos una información general pero enfocada a los 2 cánceres ginecológicos que más frecuentemente suelen presentarse relacionados al embarazo: el cáncer de cuello uterino y el de mama.

Se considera que una patología oncológica se encuentra asociada al embarazo, cuando la misma se diagnostica durante la gestación o hasta un año después del parto. Algunos autores, no obstante, restringen la duración hasta 6 meses de puerperio (según la Organización Mundial de la Salud). La incidencia de cáncer se sitúa en torno al 0,07%¹ y oscila levemente en distintas series, lo que supone el 0,8% de las mujeres con cáncer. El tipo más frecuente es el de cérvix, seguido del de mama (el más frecuente en pacientes mayores de 30 años), tiroides, melanoma, ovario, Hodgkin y leucemia.

El diagnóstico de cáncer durante el embarazo plantea una situación compleja, la cual debe manejarse de manera multidisciplinaria incluyendo a obstetras y neonatólogos en la discusión del caso, además de los oncólogos, patólogos, radioterapeutas y ginecólogos oncólogos del equipo tratante. Debe tenerse en cuenta también, que en ciertas situaciones debe anteponerse las posibilidades de curación materna a la vida del feto. Es por ello que el manejo por parte de un

comité de Bio-ética, se torna fundamental en algunos casos puntuales.

CÁNCER DE CUELLO Y EMBARAZO

El cáncer cervical es la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia durante el embarazo, dado que es el único cáncer cribado rutinariamente durante la gestación. Si bien el embarazo, per se no aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino, da la oportunidad de evaluar a las pacientes. Las intervenciones sobre el tamizaje, procedimientos de diagnóstico y tratamiento se adecúan a la edad gestacional en que se efectuó el diagnóstico, pero provienen de las prácticas que se aplican a las mujeres no embarazadas. Su detección y tratamiento temprano determinan su buen pronóstico, por lo cual la eficacia del Papanicolaou es una parte aceptable del procedimiento de rutina. Como la mayoría de las mujeres no se someten a un examen pélvico anual y a un Papanicolaou, el embarazo representa el momento ideal para el screening del cáncer de cérvix, y todas las pacientes que se presentan en el cuidado prenatal deben ser examinadas cuidadosamente.

Los síntomas del cáncer cervicouterino en la mujer embarazada no difieren de los síntomas de las mujeres no embarazadas; siendo los más reportados, secreción vaginal amarillenta, fétida o con sangre, sangrado postcoital y dolor vago en el hipogastrio.

Diagnóstico

Se realiza con una triada: citología cervical, colposcopia y biopsia de cérvix. Se debe realizar un buen examen físico para evaluar tamaño tumoral, compromiso parametrial, vaginal o de ganglio y estudio de extensión de elección resonancia magnética nuclear abdomino pelviana SIN contraste.

Tratamiento y finalización

El manejo deberá ser multidisciplinario, participando ginecólogo, obstetra, especialista en medicina fetal y oncólogo clínico. No debe retrasarse innecesariamente debido al embarazo.

Depende del estadio según FIGO 2018 (TABLA 1)

La quimioterapia se encuentra contraindicada en el 1° trimestre del embarazo debido al aumento de riesgo de abortos y malformaciones fetales. La misma se podrá realizar desde el 2° trimestre hasta 3-4 semanas previas a finalizar el embarazo. La quimioterapia en 2° y 3° trimestre aumenta el riesgo de amenaza de parto prematura, restricción de crecimiento intrauterino y ruptura espontánea prematura de membranas. La droga de elección es platino (cisplatino) solo o combinado con taxanos (paclitaxel).

La finalización del embarazo dependerá del estadio, para tumores en estadios tempranos de 1A1 a 1B3 Se debe finalizar por cesárea a partir de las 37 semanas, previa maduración pulmonar fetal, y dependiendo del estadio ganglionar se puede optar por realizar cirugía correspondiente (PIVER II O PIVER III) en el mismo acto quirúrgico de la cesárea. En estadios 2 (figo 2018) en adelante no hay bibliografía que defina bien este grupo, pero se recomienda a partir de las 32 semanas previa maduración pulmonar fetal finalizar embarazo por cesárea.

La radioterapia se realizará de 4-6 Semanas posteriores a la cesárea para completar tratamiento.

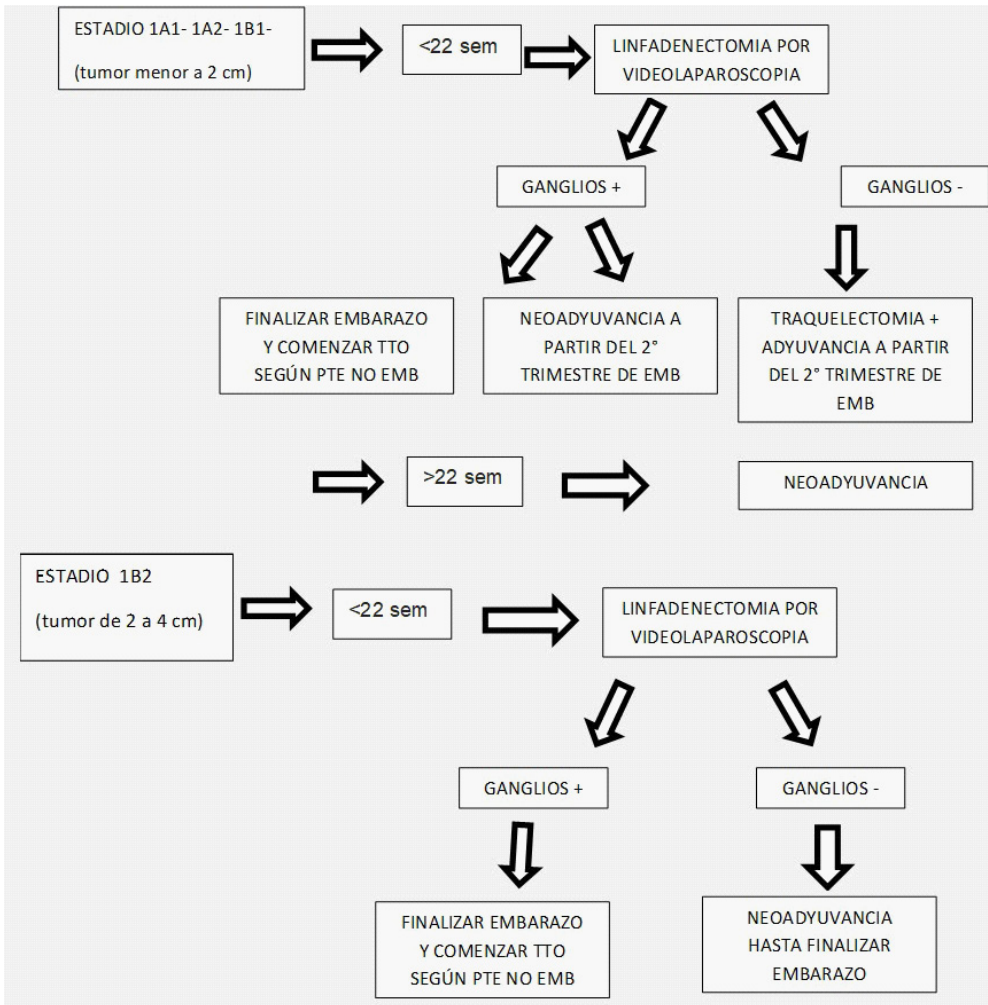


Figura 53: Algoritmo de manejo de cáncer de cérvix según estadio FIGO 2018



Figura 54: estadio figo 2B embarazo de 24 semanas

CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

Durante el embarazo la mama se prepara para su función, la lactancia. Durante la gestación se observa una progresiva proliferación y aumento de la arborización de los ductus por influencia de las altas concentraciones de estrógeno y progesterona.

Se considera cáncer de mama y embarazo al diagnosticado durante la gestación o hasta un año luego del postparto. Corresponde al 2% de los cánceres de mama y al 12-15% de los cánceres de mama en menores de 40 años. La frecuencia va en aumento por la postergación de la maternidad, lo que implica embarazos a mayor edad con el consecuente aumento del riesgo de padecer cáncer de mama. El cáncer de mama es el cáncer más común en mujeres embarazadas y después del parto; se presenta en cerca de 1 cada 3000 mujeres embarazadas. El diagnóstico suele ser tardío y la mayoría de las pacientes se presentan con tumores grandes y axila positiva.

Diagnóstico

La mastalgia e hiperemia naturales de los senos de mujeres embarazadas y lactantes puede dificultar la detección de masas discretas y el diagnóstico temprano de cáncer de mama. Los retrasos en los diagnósticos son comunes, con un promedio de retraso de 5 a 15 meses desde el comienzo de los síntomas. Debido a este retraso, los cánceres se detectan generalmente en un estadio más tardío que en la población de edad correspondiente no embarazada. Las mujeres embarazadas y que amamantan se deben auto examinar y someterse a un examen de mama como parte del examen prenatal rutinario llevado a cabo por un médico con el fin de detectar el cáncer de mama. Si se

encuentra alguna anomalía, se deben utilizar enfoques de diagnóstico como la ecografía y la mamografía. La mamografía con protección abdominal constituye un riesgo mínimo de exposición de radiación al feto con protección apropiada. El diagnóstico se puede llevar a cabo de manera segura con biopsia por punción con aguja gruesa, o una biopsia escisional bajo anestesia local. Deben evitarse las punciones citológicas debido al riesgo de falsos positivos por la hipercelularidad del embarazo y/o lactancia. Se debe informar al patólogo si la paciente está embarazada con el propósito de evitar un diagnóstico falso-positivo como resultado de la mala interpretación de los cambios relacionados con el embarazo. De ser necesaria la estadificación, evitar uso de tomografías o centellograma óseo y de ser posible limitarse a estudios ecográficos y sanguíneos.

Tratamiento

El manejo deberá ser multidisciplinario, participando mastólogo, obstetra, especialista en medicina fetal y oncólogo clínico. No debe retrasarse innecesariamente debido al embarazo. La interrupción del embarazo es una decisión personal de la paciente, este no ha demostrado mejorías en cuanto resultados de supervivencia. Respecto del tratamiento quirúrgico, en primero y segundo trimestre, se recomienda la realización de mastectomía. En el segundo trimestre tardío y tercer trimestre puede indicarse cirugía conservadora si se dan las condiciones para la misma, postergando para el postparto la radioterapia.

En cuanto a la realización de la técnica de ganglio centinela, los trabajos al respecto son de casuística reducida. Podría realizarse con tc99, con colocación de sonda vesical, para minimizar la exposición

fetal al radioisótopo. Las guías de NCCN recomiendan hacerlo solo a partir de las 30 semanas. Está contraindicado el uso de azul patente por tratarse de una droga categoría C. (no ha sido estudiado en mujeres embarazadas).

La radioterapia y la hormonoterapia están contraindicadas durante todo el embarazo, por lo que, de ser necesaria, se postergara hasta el postparto. Respecto del uso de quimioterapia intra-embarazo, si bien la casuística no es muy numerosa, el uso de antraciclinas a partir del segundo trimestre parece ser relativamente segura. No existe experiencia con el uso de taxanos, solo algunos casos reportados, por lo que no se recomienda

En cuanto al uso de trastuzumab, su uso está contraindicado durante el embarazo, habiéndose reportado casos de oligo u anhidramnios. De estar indicado, se lo hará post parto.

Seguimiento de embarazo y finalización

Se debe repetir una ecografía con Doppler fetal luego de cada quimioterapia. Idealmente se finalizará el embarazo a partir de las 36-37 semanas con previa maduración pulmonar fetal. Se recomienda un intervalo de 3 semanas entre el último ciclo de quimioterapia y el parto. La vía de finalización de embarazo es dependiendo de las condiciones obstétricas no del cáncer de mama en sí.

Lactancia

Se recomienda inhibir lactancia posterior al parto debido al pasaje de agentes quimioterápicos por la misma.

Supervivencia

La supervivencia general de mujeres embarazadas con cáncer

de mama puede ser peor que en mujeres no embarazadas en todos los estadios, como consecuencia de la demora en el diagnóstico.

1° TRIMESTRE	MASTECTOMIA + GC CON TC 99 vs VA+ ADYUVANCIA (antraciclina a partir del 2º trimestre)
2° TRIMESTRE	<p>Finalizar embarazo (según deseo de paciente) y TRATARLA COMO CÁNCER DE MAMA NO EMBARAZADA</p> <p>MASTECTOMIA + GC CON TC 99 vs VA + ADYUVANCIA (antraciclina)</p> <p>CUADRANTECTOMIA + GC CON TC 99 vs VA + ADYUVANCIA (antraciclina) POSTERIOR AL PARTO REALIZAR RADIOTERAPIA</p> <p>Finalizar embarazo (según deseo de paciente y viabilidad fetal) y TRATARLA COMO CÁNCER DE MAMA NO EMBARAZADA</p>
3° TRIMESTRE	<p>MASTECTOMIA + GC CON TC 99 vs VA + ADYUVANCIA (antraciclina)</p> <p>CUADRANTECTOMIA + GC CON TC 99 vs VA + ADYUVANCIA (antraciclina)</p> <p>POSTERIOR AL PARTO REALIZAR RADIOTERAPIA</p>

Figura 55: manejo del cáncer de mama y embarazo según trimestre.

BIBLIOGRAFÍA

Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación Argentina
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer. Pautas en oncología
2018. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Universidad de Buenos
Aires.

Text book Cancer in pregnancy ESGO 2018

Manual de práctica clínica de senología 2019. Sociedad Española de Se-
nología.

