

---

## **UNIDAD 13 - ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA 1**

*Néstor Garello, Otilio Rosato, Carlos Panzeri, María Minetti,  
Luis Martínez, Mariano Paolasso, Natalia Martínez*

**EPIDEMIOLOGÍA DE LOS CÁNCERES PELVIANOS PREVALENTES**  
*VULVA, CUELLO, ENDOMETRIO Y OVARIO. GRUPOS DE RIESGO*

**HISTORIA NATURAL DE LOS CÁNCERES PELVIANOS PREVALENTES**  
*LESIONES PRECURSORAS. DETECCIÓN PRECOZ: FUNDAMENTOS,  
OBJETIVOS Y METODOLOGÍA*

**LOS GRANDES TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS**  
*CONCEPTOS BÁSICOS DE CIRUGÍA, RADIOTERAPIA Y TRATAMIENTOS  
SISTÉMICOS: QUIMIOTERAPIA, HORMONOTERAPIA, TRATAMIENTOS  
DIRIGIDOS A BLANCOS MOLECULARES*

## EPIDEMIOLOGÍA DE LOS CÁNCERES PELVIANOS PREVALENTES

### VULVA, CUELLO, ENDOMETRIO Y OVARIO. GRUPOS DE RIESGO.

*El objetivo de este tema es proporcionar los datos epidemiológicos actuales de los cánceres pelvianos prevalentes, en relación a la incidencia y mortalidad, más los factores de riesgo que, con adecuado nivel de evidencia, permiten definir el perfil de riesgo para cada uno de ellos. De esta manera, el estudiante de ginecología y el médico en formación en ginecología, poseen el primer elemento para dirigir, con racionalidad, la pesquisa de un cáncer, con el objetivo de su prevención y/o diagnóstico precoz.*

Un factor de riesgo es aquel que aumenta las probabilidades que se padezca una enfermedad. Los distintos tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo; sin embargo, ellos no lo indican todo. Presentar uno o incluso varios factores de riesgo, no significa que una persona tendrá la enfermedad. Además, muchas personas que adquieren la enfermedad pueden no tener factores conocidos. Aún cuando una mujer con un cáncer tenga un factor de riesgo para el mismo, es difícil saber cuánto pudo haber contribuido para desarrollarlo. La investigación básica y clínica ha determinado varios factores de riesgo específicos para cada cáncer, que cambian la probabilidad de una mujer de padecerlo, aunque éstos tienen la relatividad de no poder ser aplicados a todas las variedades histológicas de cada tipo de cáncer, pero colaboran en definir los perfiles salientes de los grupos de riesgo.

### CÁNCER DE VULVA

Las neoplasias vulvares malignas constituyen entre el 4% al 6% de todos los cánceres ginecológicos. El 60% de ellos se diagnostican en los países en vía de desarrollo. En Argentina se estima una incidencia de 0.8 casos por 100.000 mujeres por año. En relación a la edad de aparición de los tumores vulvares se pueden establecer dos grupos de pacientes: una cohorte con una media de edad de aparición entre los 65 y 85 años, que se caracteriza por tumores desarrollados a partir de enfermedades vulvares (liquen escleroso, hiperplasia epitelial), y otro grupo, con edad de aparición de 45 a 55 años, que se relaciona con la neoplasia intraepitelial vulvar y antecedentes de lesiones por HPV (virus del papiloma humano), que representan el 10% de los cánceres de vulva.

No obstante ser de localización externa, visible y palpable, la mujer llega a la consulta en etapa avanzada de la enfermedad, por tres razones principales: 1) la

mayor edad la impulsa a evitar la consulta médica por pudor o ignorancia, 2) es un cáncer en el que los síntomas iniciales son poco llamativos y sangra tardíamente, 3) hay un retraso médico en el diagnóstico ya que su síntoma inicial, el prurito vulvar, es tratado con criterio dermatológico sin hacer el diagnóstico histológico.

Generalmente evoluciona desde un área de hiperqueratosis, que precede por mucho tiempo al cáncer, y atraviesa también una etapa prolongada de carcinoma *in situ*. El 90% son de tipo escamoso, mientras que el 10 % restante se distribuye entre melanomas, adenocarcinomas y sarcomas.

## FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo (tabla 13.1) son:

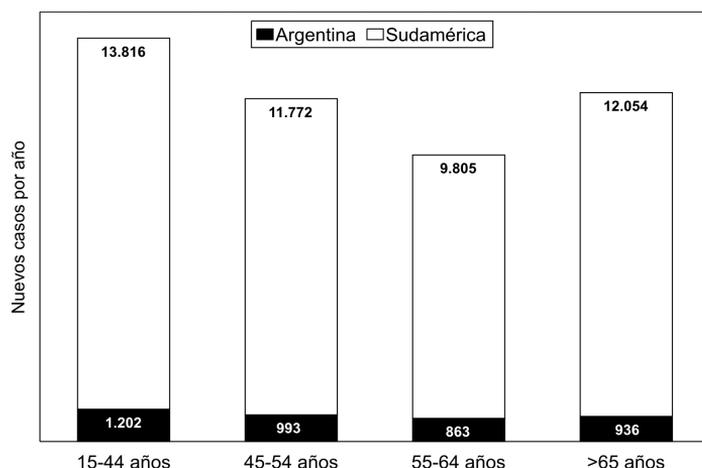
- **Edad:** la mayoría de los cánceres de vulva se presentan en pacientes posmenopáusicas, entre los 60 a 70 años. Sin embargo, en los últimos años, se diagnostica en mujeres más jóvenes, menores de 40 años, a partir de la infección por el HPV en sus cepas oncogénicas.
- **Raza y etnia:** es más frecuente en mujeres de raza blanca no hispana.
- **Infecciones de transmisión sexual:** la infección por HPV produce lesiones vulvares con presencia de condilomas por cepas no oncogénicas 6 y 11, pero el cáncer se ha relacionado a las lesiones intraepiteliales vulvares (VIN) y al carcinoma *in situ*, que se asocian al tipo oncogénico 16, en el 70% de los carcinomas invasores. Otras infecciones de transmisión sexual que se han relacionado con el cáncer de vulva son el linfogranuloma y la sífilis.
- **Antecedente familiar de cáncer de vulva:** sólo se lo asocia en el 7% de los casos.
- **Asociación con otros carcinomas:** la más frecuente es con el cáncer del cuello uterino, en el 15% de las pacientes. En bajo porcentaje (7%), se lo asocia con los cánceres de mama, vejiga, vagina, estómago, labio y nariz.
- **Antecedentes funcionales:** se relacionaría con menopausia temprana.
- **Irritantes locales:** el uso crónico de sustancias aceitosas o derivadas del petróleo, que producen prurito y rascado, se relaciona con el cáncer de vulva.
- **Patologías asociadas:** diabetes, obesidad, arterioesclerosis, hipertensión arterial.

**Tabla 13.1: perfil del grupo de riesgo para cáncer de vulva**

Edad mayor de 60 años.
Edad menor de 60 años con HPV 16 en la vulva o en otras regiones del aparato genital.
Residentes de zonas de hidroarsenicismo crónico.
Factores que producen prurito crónico.
Presencia de lesión intraepitelial vulvar, vaginal, cervical o anal.

### CANCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cuello uterino (CCU) es un tumor que refleja la desigualdad social en salud. A nivel mundial, el CCU representa el 10% de todas las neoplasias malignas femeninas y es la quinta causa de muerte por tumores, no obstante ser prevenible con las técnicas actuales de tamizaje. El 80 % de las muertes se producen en los países en vías de desarrollo, en razón que solo el 5% de las mujeres realizan los exámenes para la detección precoz, mientras que en los países desarrollados, este porcentaje es del 50%. Es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en los países en vías de desarrollo y la tercera en Estados Unidos y Europa, después del cáncer de endometrio y ovario. En Argentina, se diagnostican 3000 casos nuevos por año y mueren aproximadamente 1600 mujeres, en ese lapso, por esta causa (figura 13.1). La tasa de mortalidad es de 13/100000 mujeres, con variables de 4/100000 mujeres en la ciudad de Buenos Aires y 17/100000 mujeres en provincias críticas como Chaco, Formosa, Salta y Jujuy, sin que en los últimos 30 años se hayan producido diferencias significativas de esta tasa. En América Latina, la incidencia y la mortalidad son, respectivamente, de 29 y 13/100000 mujeres. En el mundo se diagnostican aproximadamente 500000 casos nuevos por año y está pronosticado que para el año 2020 habrá 750000 por año. El 80% de estos casos se da en países pobres. En la provincia de Córdoba, el Registro Provincial de Tumores informa que, entre 2004 a 2007, el CCU representa el



5,1% de los tumores en mujeres y la incidencia es de 13,6/100000 mujeres.

*Figura 13.1: número de casos nuevos por edad de cáncer de cuello de útero en Argentina y Sudamérica. (Globocan 2008)*

Es un cáncer que se desarrolla mayoritariamente en la edad reproductiva y se diagnostica entre los 41 a 50 años (figura 13.2). Afecta primariamente a mujeres de niveles socioeconómicos bajos que tienen poco acceso a los controles sanitarios.

La mortalidad por cáncer de cuello uterino es mayor entre los 35 a 64 años, seguida por mujeres de 65 años o más y en menor porcentaje antes de los 35 años (figura 13.3).

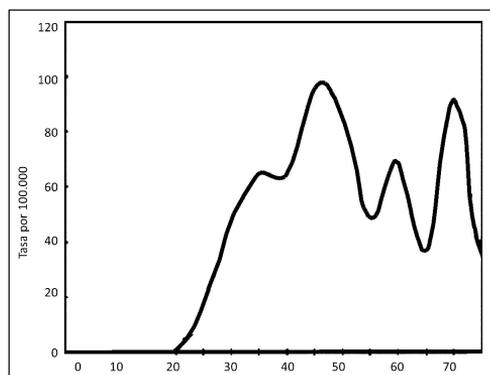


Figura 13.2: tasa de incidencia por edad del cáncer de cuello uterino en Argentina.

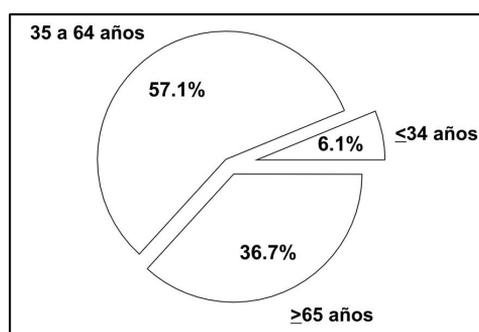


Figura 13.3: distribución porcentual por edad de las muertes por cáncer de cuello de útero en Argentina, año 2005.

## FACTORES DE RIESGO

Epidemiológicamente, el CCU se comporta como una enfermedad de transmisión sexual. Es más común en mujeres activas sexualmente, multíparas, con debut sexual joven, con varias parejas frecuentemente promiscuas, en prostitutas y mujeres encarceladas. Es infrecuente en mujeres con poca actividad sexual, que no cambian de pareja y en religiosas. Como factor indirecto, se asocia la condición socioeconómica, que dificulta el control sanitario (tabla 13.2).

El concepto del CCU como enfermedad de transmisión sexual se instala cuando se demuestra que el virus del HPV, en forma silente y con la presencia de cofactores, afecta el epitelio cervical hasta evolucionar a cáncer invasor.

El virus del papiloma humano pertenece a la familia *papoviridae*, que tienen doble hélice de ADN y de los que se describen más de 100 tipos, de los que 31 afectan el área anogenital. En el 99,7% de los CCU se detecta HPV de tipo oncogénico, el 73% los 16-18 y el 27% los 31, 33, 35, 45, 52 y 56. Los tipos de bajo riesgo (6 y 11), producen lesiones verrugosas o condilomas. La mayoría de las mujeres infectadas por el HPV oncogénico no desarrollarán CCU, ya que su sistema inmunológico elimina y controla al virus. Cuando se asocian los cofactores, la infección viral progresará desde las lesiones de bajo grado a las de alto grado y al cáncer invasor, proceso que puede durar entre 15 a 20 años.

Los principales cofactores asociados al CCU y a la infección viral por HPV son:

- **Tabaquismo:** en el moco cervical de las fumadoras se detecta nicotina, cotinina, fenoles y alquitrán. Estas sustancias actúan sobre las células de Langerhans del cuello uterino, encargadas de la defensa local, aumentando su vulnerabilidad al agente viral.
- **Anticonceptivos hormonales:** se los considera un cofactor porque su uso disminuye la utilización de métodos anticonceptivos de barrera y la acción hormonal puede retardar la maduración de la metaplasia cervical, prolongando la exposición al virus.
- **Dieta:** las mujeres que desarrollan lesiones precursoras del CCU tienen hábitos alimenticios con carencia de vitamina A, C y Folatos.
- **Factor seminal:** el semen tiene niveles altos de proteínas espermáticas básicas, que podrían interactuar con el ADN del epitelio cervical y favorecer que estas células inicien el proceso de oncogénesis.

**Tabla 13.2: perfil del grupo de riesgo para cáncer de cuello uterino.**

Edad reproductiva.
Inicio temprano de relaciones sexuales.
Múltiples parejas sexuales.
Multiparidad.
Edad joven al primer embarazo.
Hábito de fumar.
Infección por HPV.
HIV SIDA.
No realizar los métodos de detección.

## CANCER DE ENDOMETRIO

Es el segundo en frecuencia dentro de los cánceres ginecológicos pelvianos y representa el 97% de los tumores malignos del cuerpo uterino. La incidencia del cáncer de endometrio (CE) aumenta a partir de la década de 1970, debido a las siguientes causas: 1) al aumento global de la población femenina y el promedio de vida, 2) mejor estándar de vida con mejor nutrición, 3) menor número de hijos, 4) mejor educación y control médico, 5) inclusión de la estrogenoterapia en diferentes terapéuticas médicas. Es un cáncer altamente curable debido a: 1) el 75% de los casos se halla confinado al útero al momento del diagnóstico, 2) es posible identificar lesiones precursoras y 3) el síntoma (sangrado uterino) es precoz.

Las tasas de incidencia más altas se dan en los países desarrollados y las más bajas en países menos avanzados. Su incidencia en el mundo occidental es de 17/100000 mujeres/año, siendo la mortalidad de 7/100000 mujeres año. En la provincia de Córdoba, según el Registro Provincial de Tumores, al CE le corresponde el 3,5% de los tumores en mujeres, con una incidencia de 8,1/100000 mujeres).

La mayoría se diagnostican en mujeres posmenopáusicas, el 25% en mujeres premenopáusicas y el 5% en mujeres menores de 40 años. La raza blanca tiene mayor incidencia de CE, si bien no se conoce la razón de esta diferencia, que podría estar relacionada al estilo de vida. Las mujeres con CE tienen mayor riesgo de presentar, de forma sincrónica o metacrónica, cáncer de mama, ovario y colon.

## **FACTORES DE RIESGO**

Existen dos tipos de CE que se diferencian en la oncogénesis y la histología:

- El tipo I estrógeno dependiente, que se desarrolla a partir de la hiperplasia de endometrio como lesión precursora en el 85% de los casos. Son de histología más diferenciada con altas tasas de curación.
- El tipo II no estrógeno dependiente, que se desarrolla en el endometrio atrófico, sin relación con la hiperplasia de endometrio y representa el 15%. Se presenta en mujeres posmenopáusicas mayores y es más agresivo y de peor pronóstico.

Los factores de riesgo del CE reconocidos están referidos al tipo I y tienen en común producir una condición de hiperestrogenismo que estimula el endometrio (tabla 13.3).

- **Obesidad:** es un factor independiente de riesgo y se asocia al 40% de los CE. Favorece la conversión periférica de andrógenos en estrógenos por acción de la enzima aromatasa en los adipocitos. La mujer con índice de masa corporal elevado y obesidad central tiene niveles circulantes bajos de SHBG (globulina fijadora y transportadora de esteroides sexuales) por lo que existe un nivel mayor de estrógeno libre para fijarse al receptor celular.
- **Nuliparidad:** aumenta dos veces el riesgo, lo que se debería a su frecuente asociación con fallas ovulatorias, que condicionan un endometrio con estímulo persistente de estrógeno sin oposición de progesterona.
- **Menopausia tardía después de los 55 años:** también aumenta en dos veces el riesgo por el estímulo estrogénico prolongado.
- **Tratamiento de los síntomas climatéricos con estrógeno solo sin oposición de progesterona:** aumenta el riesgo hasta 8 veces en mujeres con útero, en relación directa a la dosis y el tiempo de uso.

- Diabetes e hipertensión arterial: son factores de riesgo independientes, por asociarse con frecuencia a la obesidad y la resistencia insulínica.
- Síndrome de Ovario Poliquístico: el aumento del riesgo se debe a la obesidad y la anovulación crónica de estas mujeres.
- Tamoxifeno: el uso de este fármaco por tiempo prolongado en adyuvancia o quimiprevención del cáncer de mama ha mostrado un aumento del riesgo para CE. Por ser un modulador selectivo del receptor estrogénico, tiene acción antiestrogénica sobre algunas células como las del cáncer de mama, y efecto estrogénico débil sobre otras como el endometrio. Por lo tanto, es inhibidor en la mama y estimulante en el endometrio, produciendo en este último proliferación, hiperplasia, pólipo y eventualmente CE, en relación directa a la dosis y al tiempo de uso.
- Herencia: la mujer con cáncer colorectal no polipoideo tiene más riesgo de desarrollar CE a edades más tempranas.
- Drogas antineoplásicas: hay evidencias recientes que aumentan el riesgo.

**Tabla 13.3: perfil del grupo de riesgo para cáncer de endometrio.**

Menarca precoz.
Menopausia tardía.
Infertilidad o nuliparidad.
Obesidad.
Terapia con Tamoxifeno.
Tratamiento estrogénico sustitutivo prolongado.
Síndrome de Ovario Poliquístico.
Dieta rica en grasa animal.
Diabetes.
Hipertensión arterial.
Cáncer de mama y ovario.
Cáncer de colon hereditario no polipoideo.
Drogas antineoplásicas.
Radioterapia pélvica.

El CE tiene factores protectores con evidencia científica sólida que los confirma:

- Anticonceptivos hormonales orales combinados: disminuyen el riesgo hasta el 50% en mujeres que lo han usado al menos por un año. Esta protección se debe a la acción conjunta de estrógeno y progestágeno que produce hipotrofia del endometrio.

- Terapia hormonal de la menopausia combinada estroprogestacional: las mujeres que la realizan tienen menos CE en comparación con las que no hacen terapia hormonal. El mecanismo es similar al de los anticonceptivos.
- Hábito de fumar: la mujer fumadora tiene un adelanto de 2 años en la edad de la menopausia, que actuaría como factor protector.
- Actividad física.
- Mayor número de partos y lactancia.

## CÁNCER DE OVARIO

Es la causa principal de muerte provocada por cáncer ginecológico y se debe a que la mayoría de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados de la enfermedad. El cáncer de ovario (CO) ocupa el octavo lugar entre los tumores malignos más frecuentes en las mujeres, con aproximadamente 205000 nuevos casos al año en el mundo. Representa el 5% de los tumores femeninos malignos con una incidencia de 10/100000, que varía según la raza y los países. El 50% de los casos se concentran en los países desarrollados. Las tasas de incidencia más altas se registran en Europa y Norteamérica. En África y el sur de Asia es un tumor raro. Es la quinta causa principal de muerte por cáncer después de los cánceres de mama, pulmón, colon y páncreas. El CO causa más muertes que los otros cánceres que afectan el aparato reproductor femenino, aunque sólo representa el 4% a 5% de los casos de cáncer en mujeres. Es un tumor propio de las edades medias de la vida. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 45 y los 75 años, con un número significativo de casos desde los 30 años, y no es infrecuente diagnosticarlo en jóvenes desde los 15 años. El pico etario es alrededor de los 60 a 75 años. En la provincia de Córdoba, el Registro Provincial de Tumores reporta que el CO representa el 4,3% de los casos y la incidencia es de 10,2/100000.

En relación al tipo histológico, los más frecuentes por orden de frecuencia son: serosos, mucinosos, del estroma gonadal diferenciado y germinales. Los dos primeros representan el 85%, los funcionantes el 5% y los germinales el 4%. Los tumores germinales se diagnostican en mujeres jóvenes y tienen mejores tasas de supervivencia. En países en vías de desarrollo, los tumores germinales representan hasta el 18% del total.

## FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo investigados se relacionan con los cánceres epiteliales y sus conclusiones no son aplicables a los tumores estromales y germinales (tabla 13.4).

- Edad: el riesgo de padecer CO aumenta con la edad. Es poco frecuente en las mujeres menores de 40 años y la mayoría se originan después

de la menopausia. La mitad de todos los CO se diagnostican en mujeres de 63 años o más.

**Tabla 13.4: perfil del grupo de riesgo para cáncer de ovario epitelial.**

Edad mayor de 55 años.
Antecedente de CO de primero o segundo grado.
Antecedente personal de cáncer de mama y/o colon.
Mutación genética de los genes BRCA 1 y 2.
Índice de masa corporal (IMC): mayor a 30.
Ser nulípara o con el primer embarazo a término después de los 35 años.
Uso de terapia hormonal en la menopausia con estrógenos solos por más de 5 años.

- Antecedente familiar: el antecedente familiar de primero o segundo grado de haber padecido CO está ligado directamente al aumento del riesgo. Están descriptos tres síndromes heredo familiares, que están presentes en el 5% al 10% de los cánceres de ovario:
  - 1) Síndrome de cáncer de ovario y mama hereditario, caracterizado por múltiples casos familiares de cáncer de mama y ovario antes de los 50 años. Este síndrome es causado por mutaciones hereditarias en los genes BRCA 1 o BRCA 2 y está vinculado a un mayor riesgo de cáncer de mama, ovario, trompa de Falopio, cánceres peritoneales primarios y pancreático.
  - 2) Síndrome de cáncer de ovario específico, de aparición temprana y habitualmente de histología serosa.
  - 3) Síndrome de cáncer de colon no polipoideo o síndrome de Lynch, denominado actualmente como HNPCC (*Hereditary nonpolyposis colorectal cancer*), en el que se encuentra la asociación entre cáncer de colon, endometrio y ovario; este riesgo es heredado del padre o de la madre en forma autosómica dominante.
- Mutaciones genéticas: el 5% al 10% de los tumores de ovario se atribuyen a factores genéticos heredados por mutaciones de los genes BRCA 1 y 2, que son responsables del 85% de los cánceres hereditarios. Las portadoras de estas mutaciones tienen un riesgo del 30% de desarrollar cáncer de ovario. Cuando estos genes son normales, ayudan a prevenir el cáncer al producir proteínas que evitan el crecimiento anormal de las células. Sin embargo, si se hereda una mutación en uno de estos genes de cualquiera de los padres, esta proteína que previene el cáncer es menos eficaz y las probabilidades de padecer

cáncer de mama, ovario, o ambos, aumentan. Las mutaciones en el BRCA 1 y el BRCA 2 son aproximadamente 10 veces más comunes en las mujeres judías askenazi que en la población general. Se calcula que en las mujeres con el BRCA 1 mutado, el riesgo de cáncer de ovario en el transcurso de sus vidas es entre el 35% al 70%. Para las mujeres con mutaciones BRCA 2, el riesgo ha sido estimado entre el 10% y el 30% para la edad de 70 años. Comparativamente, el riesgo de CO para las mujeres de la población general en el transcurso de sus vidas, es menos del 2%.

- Otros síndromes hereditarios menos frecuentes causados por mutaciones genéticas que aumentan el riesgo de CO: *Síndrome de hamartoma tumoral del gen PTEN*: cursa con cáncer de ovario, mama y tiroides. *Síndrome de Peutz-Jeghers*: cursa con pólipos en el estómago e intestino en la adolescencia. Tienen riesgo elevado para cáncer digestivo y ovárico. Es causado por mutaciones en el gen STK11. *Poliposis asociada al gen MUTYH*: las mujeres con este síndrome desarrollan pólipos en el colon y el intestino delgado, y tienen un riesgo alto de padecer cáncer de ovario, colon y vejiga.
- Obesidad: las mujeres con un índice de masa corporal de 30 o más, tienen mayor riesgo de CO.
- Paridad: las mujeres que tienen su primer embarazo a término después de los 35 años o que nunca tuvieron un embarazo a término tienen mayor riesgo.
- Terapia hormonal de la menopausia: el uso de estrógenos solos durante 5 o más años, aumenta el riesgo. La terapia hormonal combinada con estrógeno y progesterona no aumentaría el riesgo.
- Drogas inductoras de ovulación: si bien los datos actuales no son concluyentes, tanto clomifeno como las gonadotrofinas podrían aumentar el riesgo para tumores de ovario de bajo potencial de malignidad.

El CO tiene factores protectores confirmados por la evidencia científica:

- Paridad: el embarazo y la lactancia son protectores del CO y el riesgo disminuye con el aumento de la paridad.
- Anticoncepción hormonal oral: las usuarias de anticonceptivos hormonales orales tienen un menor riesgo de CO en relación indirecta al tiempo de uso y se mantiene durante muchos años después de suspendido. La disminución del riesgo es del 11% por cada año de toma y llega al 50% después de 5 años o más.
- Alimentación y actividad física: la dieta pobre en grasas animales y

rica en frutas y vegetales que contienen carotenos, sumada a una actividad física moderada, reduce el riesgo de CO.

- Cirugía ginecológica: la ligadura tubárica, la salpinguectomía y la histerectomía con salpinguectomía, reducirían hasta dos tercios el riesgo de CO. Esta hipótesis está en fase de investigación y está basada en los mecanismos oncogénicos del CO, que se desarrollan posteriormente.

## HISTORIA NATURAL DE LOS CÁNCERES PELVIANOS PREVALENTES

### LESIONES PRECURSORAS. DETECCIÓN PRECOZ: FUNDAMENTOS, OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

*El objetivo docente en este tema es desarrollar los fundamentos, objetivos y metodología de la detección precoz de los cánceres pelvianos prevalentes (vulva, cuello uterino, endometrio y ovario), a partir del conocimiento de la historia natural y las lesiones precursoras de los mismos.*

## HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER - CARCINOGENÉISIS

Cáncer es un término que se utiliza para describir enfermedades en las cuales las células se dividen y multiplican sin control, invadiendo el tejido a partir del cual se originan y después invadir tejidos vecinos o diseminarse a distancia tanto por vía linfática como hemática. Las células a partir de las cuales se origina la enfermedad, son unidades normales del organismo que fisiológicamente crecen y se dividen de manera controlada. Por algún motivo, se pueden dañar, envejecer o morir y son reemplazadas por células nuevas. Este proceso ordenado puede descontrolarse, desarrollando la enfermedad cancerosa. El ADN de la célula puede dañarse o alterarse por una mutación, que lleva a la pérdida del control del crecimiento normal y el consecuente desarrollo tumoral. Este cambio, que ocurre en los genes que controlan el crecimiento y la muerte normal de las células, puede heredarse o ser la consecuencia de factores ambientales o el estilo de vida.

El origen del cáncer es multifactorial, porque hay varios factores o causas que pueden desencadenarlo. Para cada tumor hay mayor o menor impacto de las distintas causas, siendo las más comunes los factores ambientales o determinados estilos de vida (el consumo de tabaco, la dieta, la exposición a los rayos ultravioletas del sol,

exposición a carcinógenos en el lugar de trabajo o el ambiente, infección por determinados virus y alteraciones genéticas heredadas). La historia natural del cáncer se ha deducido de las observaciones clínicas, los estudios epidemiológicos y experimentales y el estudio histopatológico de las lesiones que ocurren en el epitelio de la piel, mucosas y glándulas. La teoría de la historia natural es un modelo que se aplica tanto a los tumores epiteliales como a los sarcomas, linfomas y melanomas. La hipótesis plantea que existen lesiones precursoras del tumor invasor, que se producen secuencialmente y que consisten en cambios celulares morfológicos (metaplasia, hiperplasia, displasia y carcinoma *in situ*) y genéticos, consistentes en mutaciones de oncogenes a los que se suman mutaciones de genes supresores de tumores.

Los fundamentos que sostienen la teoría sobre la historia natural del cáncer son los siguientes:

- Existencia de lesiones precursoras en órganos con carcinoma invasor.
- Hallazgo de micro focos de invasión en mucosas que tienen una lesión precursora extensa.
- Seguimiento con biopsia o citología, en personas que no hicieron tratamiento, en las que hubo progresión de las lesiones precursoras hasta un carcinoma invasor.
- Las personas con lesiones precursoras tienen, en promedio, 5 a 10 años menos que las que tienen lesiones invasoras.
- En los modelos experimentales de carcinogénesis, se observa la secuencia hiperplasia, carcinoma *in situ*, carcinoma invasor.
- Las observaciones epidemiológicas muestran que las personas con lesiones precursoras de un órgano, están expuestas a los mismos factores de riesgo que las personas con cáncer invasor.

## CONCEPTOS INTRODUCTORIOS SOBRE DETECCIÓN PRECOZ

Toda política de salud pública debe incluir la prevención de las enfermedades, por medio de las estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria, que en el caso del cáncer pueden ejemplificarse:

- Prevención primaria: eliminar el origen del cáncer actuando sobre los mecanismos de carcinogénesis con la inmunización por medio de vacunas como se realiza para el cáncer de cuello uterino.
- Prevención secundaria: identificación de pacientes con enfermedad preclínica o en estadio preinvasor: mamografía o citología cervicovaginal en los cánceres de mama y cuello uterino respectivamente.
- Prevención terciaria: tratamiento adecuado del cáncer, para evitar su progresión y las recurrencias.

La detección o diagnóstico precoz de lesiones precursoras potencialmente malignas, por medio de programas de tamizaje o *screening* y su tratamiento, es en la actualidad la principal estrategia de prevención utilizada en oncología.

### **TAMIZAJE O SCREENING**

Es la aplicación de procedimientos a poblaciones o grupos de población, con el objetivo de clasificarlas en dos grupos: uno con alta probabilidad de ser afectada por una enfermedad y el otro con baja probabilidad de padecerla. El primer grupo es referido a los servicios de salud para un diagnóstico definitivo, su seguimiento o tratamiento. El tamizaje en poblaciones asintomáticas puede ser masivo, aplicándose en este caso a toda la población o selectivo, en grupos de alto riesgo.

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

- Prevalencia relevante en la población problema: en ginecología, la baja prevalencia del cáncer de vulva y vagina no justifica campañas de diagnóstico precoz.
- Historia natural conocida: sin el conocimiento de ésta, es difícilso diseñar un programa de tamizaje.
- Posibilidad de diagnóstico en estadios iniciales: las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino son accesibles a los métodos de detección, mientras que el cáncer de ovario no posee esta característica, por lo que, en el 70% de los casos, se lo diagnostica en estadios avanzados.
- El tratamiento de las lesiones precursoras debe disminuir la morbimortalidad: en ginecología, el que reúne las condiciones óptimas para cumplir con este principio es el cáncer de cuello uterino, ya que el tratamiento de las lesiones precursoras es de intervencionismo médico simple, de bajo costo y disminuye la mortalidad.

Un programa de tamizaje para diagnóstico precoz de un cáncer deberá cumplir con los siguientes principios:

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

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

## **DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE VULVA**

El cáncer de vulva invasor (CV) es de baja prevalencia por lo que no existen programas de tamizaje para su detección precoz. No obstante, dentro de las variedades histológicas que puede presentar, la más frecuente (en el 90% de los casos) es la escamosa o epidermoide, que puede tener como lesión precursora la neoplasia intraepitelial vulvar.

## **NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR**

Se la designa con la sigla VIN en inglés y NIV en castellano. Dado que la ginecología internacional ha incorporado la denominación VIN, en el desarrollo del tema se utiliza esta sigla.

La VIN es una lesión del epitelio escamoso de la vulva que se caracteriza por atipia celular, con hiper cromasia nuclear, pleomorfismo y mitosis atípicas, que compromete el espesor del epitelio en diferentes grados, respetando la membrana basal. Hasta hace 30 años, la VIN era una enfermedad poco frecuente que afectaba a mujeres añosas. En la actualidad se ha duplicado su incidencia y se presenta también en mujeres jóvenes, coincidiendo con el incremento de la infección por el HPV en el tracto genital inferior, favorecida por los cambios en las conductas sexuales y el hábito de fumar. La Sociedad Internacional de Enfermedades Vulvovaginales clasifica las VIN en base a criterios histológicos, clínicos y evolutivos:

- *VIN de tipo usual*: con dos variedades histológicas, la bowenoide y la basaloide. Sus principales características son su relación con la infección por el HPV, que produce una infección regional crónica con disminución del control inmunológico local, aparición en mujeres jóvenes, localización multifocal y multicéntrica y se asocia con otras neoplasias intraepiteliales del tracto genital inferior. Clínicamente se presenta como lesiones pigmentadas y raramente (6%) evoluciona a cáncer invasor. La VIN usual ha mostrado un aumento de la incidencia, por la extensión de la infección por el HPV.
- *VIN diferenciada*: asociada al liquen escleroso y a las hiperplasias epiteliales, sin relación con el HPV, de aparición en mujeres mayores y de localización unifocal. Clínicamente se presenta como lesión blanca y con frecuencia evoluciona a cáncer invasor, en un porcentaje del

33%. Se considera que la VIN diferenciada sería el primer eslabón en la historia natural de la mayoría de los cánceres de vulva epidermoides, comportándose como lesión precursora, ya que dos tercios de aquellos no están relacionados con el HPV y se desarrollan en el contexto de una inflamación crónica, inmunidad deteriorada e hiperplasia epitelial. Lo frecuente es que este tipo de VIN no sea detectada antes de la progresión al cáncer. La detección precoz de la VIN solo ocurre en pacientes que están bajo estricto control por un cáncer previo, un liquen escleroso o una hiperplasia epitelial.

- *VIN no especificada*: no puede ser incluida histológicamente en las variedades anteriores.

### **Clínica, diagnóstico y tratamiento de las VIN**

El síntoma más frecuentemente es el prurito y en menor proporción, ardor, dolor, dispareunia y, más raramente, presencia de manchas o tumor. El 25% de las pacientes son asintomáticas.

***El prurito y el ardor crónicos son síntomas de alarma e implican poner en marcha la metodología de estudio para diagnosticar lesiones iniciales.***

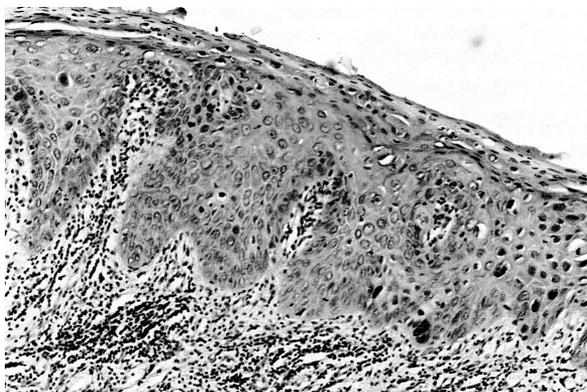
Las lesiones intrepiteliales se manifiestan como lesiones blanquecinas o grises aterciopeladas, ubicadas hacia la línea media. La VIN usual tiende a ser multifocal y/ o multicéntrica y la VIN diferenciada es unifocal y se ubica en áreas de liquen escleroso (figura 13.4). Si bien estas lesiones son visibles al ojo desnudo, la magnificación con colposcopio o lupa permite apreciar con mejor detalle la lesión, sospechar en algunos casos una invasión temprana y localizar el sitio más conveniente para efectuar la biopsia, que es mandatoria. Debe explorarse la vulva en toda su extensión junto con el tracto genital inferior (cuello, vagina), periné y ano, dada la frecuente multicentricidad de la VIN usual.



*Figura 13.4: VIN diferenciada de la horquilla vulvar y rafe vulvoanal.*

***Si la lesión vulvar es crónica, erosiva, ulcerada y con vascularización irregular, debe sospecharse su malignización.***

El diagnóstico es histológico, por medio de biopsia única o múltiple según el tipo de lesión, realizada con anestesia local. Para que el patólogo pueda hacer un



diagnóstico seguro, la biopsia debe incluir corion, llegar hasta el celular subcutáneo y el margen de la resección debe ser no menor de 5 mm (figura 13.5).

*Figura 13.5: histología de una VIN diferenciada / carcinoma in situ de la vulva.*

El tratamiento de las VIN puede ser quirúrgico o tópico local. La resección quirúrgica de la lesión se puede realizar con bisturí, asa de radiofrecuencia (LEEP) o con láser de CO<sub>2</sub>. Las resecciones escisionales son las más recomendadas, en particular en la VIN diferenciada y con sospecha de malignidad. La vaporización con láser se reserva para pacientes jóvenes con lesiones extensas multicéntricas que no tienen invasión. El tratamiento tópico local se indica en la VIN usual relacionada al HPV. Se realiza con el inmunomodulador Imiquimod en crema al 5%, que se aplica tres veces por semana durante 16 semanas.

La recurrencia de los tres tipos de VIN después de los tratamientos son frecuentes, especialmente si son multifocales y los márgenes de la resección no son suficientes. La VIN usual tratada con Imiquimod es la que presenta menor porcentaje de recurrencia, ya que la droga estimula los linfocitos T, mejorando la condición inmunológica local.

***Las pacientes que presentaron VIN deben quedar bajo un estricto control permanente.***

## DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cuello uterino (CCU) es el paradigma de las neoplasias gínitomamarias en relación al diagnóstico precoz, porque reúne las siguientes condiciones:

- Es la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico y el 80% de

las mismas se producen en los países en vía de desarrollo.

- Se conoce la historia natural, la carcinogénesis y las lesiones precursoras.
- Existen métodos de tamizaje que, bien instrumentados, han demostrado una alta eficacia en la detección de las lesiones precursoras.
- El tratamiento de esas lesiones precursoras produce la disminución de la mortalidad por la enfermedad.

La historia natural y la carcinogénesis del CCU está ligada a la infección por el HPV, como productor de las lesiones intraepiteliales precursoras.

### LESIÓN INTRAEPITELIAL CERVICAL (LIC)

Se caracteriza por cambios celulares atípicos (macrocariosis o núcleos grandes con alteración de la relación núcleo/citoplasma y cromatina nuclear de distribución irregular) y de la arquitectura normal de parte o todo el espesor del epitelio del cuello uterino, sin sobrepasar la membrana basal, que en el 85% al 90% de casos afecta al epitelio plano estratificado del ectocérvix y en el 10% al 15% restante al epitelio cilíndrico del endocérvix.

La nomenclatura de las LIC se ha modificado en los últimos 60 años, lo que es necesario conocer para interpretar adecuadamente los conceptos sobre estas lesiones aunque, como concepto general, las diferentes nomenclaturas hacen referencia al mismo proceso. La mayoría toman en cuenta el espesor del epitelio cervical que comprometen las alteraciones citológicas y arquitecturales. Por orden cronológico, son:

- *Clases de Papanicolaou*: se distinguen cinco clases basadas exclusivamente en criterios citológicos: 1: normal, 2: alteración benigna, 3: alteración sospechosa, 4: carcinoma in situ y 5: carcinoma invasor.
- *Displasia cervical*: leve cuando compromete el tercio inferior del epitelio, moderada cuando compromete los dos tercios inferiores y severa cuando compromete todo el espesor del epitelio.
- *Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC en castellano y CIN en inglés)*: se denominan CIN 1, 2 y 3 con el mismo concepto de progresión que las displasias.
- *Lesión Intraepitelial Escamosa (LIE en castellano y SIL en inglés)*: esta denominación, también llamada Sistema Bethesda, fue propuesta por los citopatólogos en 1988 y reconoce dos grados: SIL de bajo grado (LSIL por low en inglés), que corresponde a la displasia leve o al CIN 1, y SIL de alto grado (HSIL por high en inglés), que corresponde a las displasias moderadas y severas o CIN 2 y 3.

No obstante la diversidad y complejidad de estas nomenclaturas, todas ellas se utilizan actualmente en el idioma ginecológico cotidiano tanto de los médicos como de las pacientes. Además, la denominación con las siglas en inglés también se ha impuesto internacionalmente.

## ROL DEL VIRUS DEL HPV EN LA CARCINOGENESIS DEL CCU

Se estima que entre el 50% y el 80% de las mujeres adquirirán una infección por HPV a lo largo de sus vidas, que producirá lesiones que curan espontáneamente. Este virus está difundido en todo el mundo y se estima que el 20% de la población general puede portarlo. La vía de transmisión más frecuente es la sexual. Después de la exposición al virus, éste se inyecta en el epitelio cervical a través de microtraumas y permanece en las células basales. El HPV no tiene capacidad propia para dividirse, por lo que utiliza los mecanismos de las células huésped, a las que infecta para perpetuarse. En esta localización, inicia la síntesis de sus proteínas que se integran al genoma de las células, induciendo los cambios neoplásicos. La existencia de cofactores asociados a la infección viral, favorece el inicio de las lesiones intraepiteliales. Los principales, ya mencionados en epidemiología, son: edad joven, el tabaco, los anticonceptivos hormonales, la carencia de folatos, la inmunodeficiencia y la inmunosupresión.

Estas modificaciones del epitelio comienzan en la Zona de Transformación, que corresponde a la unión del epitelio escamoso con el cilíndrico, ubicada por fuera y alrededor del orificio cervical externo y, con menor frecuencia, en el canal endocervical.

Están descritos más de 100 tipos virales de HPV (figura 13.6), que se designan con números. Sólo el 20% comprometen el aparato genital femenino. Se los divide en grupos de alto y bajo riesgo, según tengan mayor o menor poder oncogénico. Los tipos 6 y 11 son de bajo riesgo y producen las verrugas o condilomas en los genitales externos. Los tipos 16 y 18 son de alto riesgo y están presentes en la mayoría de los cánceres cervicales invasores. Otros tipos de alto riesgo menos frecuentes son el 31, 33, 35, 45, 52 y 56.



Figura 13.6: esquema tridimensional del virus del HPV.

**Los casos de cáncer invasor de cuello uterino se presentan después de una exposición persistente a HPV de alto riesgo. El proceso de carcinogénesis es habitualmente prolongado en años y, además de la presencia del virus, necesita la participación de los cofactores. La evolución de las lesiones intraepiteliales pueden ser la regresión, la persistencia, la progresión a carcinoma in situ y la progresión a carcinoma invasor (tabla 13.5). Esta dinámica y la accesibilidad que tiene el cuello uterino, permiten el diagnóstico de la enfermedad en estado preinvasor y la convierte en una patología prevenible y curable en estadios tempranos.**

**Tabla 13.5: evolución de las lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero**

Lesión	Regresión (%)	Persistencia (%)	Progresión a carcinoma	
			in situ (%)	Invasor (%)
CIN 1	75	15	8	2
CIN 2	43	32	20	5
CIN 3	15	10	65	10

## TAMIZAJE O SCREENING

Se realiza con el examen periódico del cuello uterino mediante la citología cérvicovaginal, conocida como Papanicolaou en reconocimiento al médico griego que desarrolló el método en Estados Unidos, la colposcopia, la biopsia de las lesiones sospechosas y otras técnicas complementarias. Los aspectos técnicos de estos métodos se desarrollarán a continuación de los principios generales del tamizaje.

**La información y la educación de la población son pilares fundamentales en la lucha contra el cáncer de cuello.**

Los consensos internacionales han establecido las principales pautas que deben seguir los programas de tamizaje, pero en muchos países y sociedades, estas pautas son modificadas y adaptadas a sus realidades socioculturales a tal punto que son adoptadas, casi dogmáticamente, tanto por la comunidad médica como por la sociedad en su conjunto.

Las principales pautas de los consensos internacionales establecen:

- La edad de comienzo para realizar la citología es a partir de los 21

años o a los tres años del inicio de las relaciones sexuales.

- La periodicidad de la citología es cada 3 años, si la mujer ha tenido 3 citologías anuales normales previas.
- La pesquisa debe mantenerse hasta los 65 años. A partir de esta edad, basado en la observación de un segundo pico de infección por HPV entre los 46 y 55 años, el control se debe individualizar según el perfil epidemiológico y los antecedentes de cada mujer.
- La pesquisa debe mantenerse después de los 65 años en las mujeres con antecedentes de SIL de alto grado en los últimos 20 años.

En Argentina, en discordancia parcial con los consensos internacionales, las pautas para el tamizaje del cáncer de cuello uterino se postulan en dos vertientes:

- Las que ha adoptado la mujer y la comunidad médica, en particular los ginecólogos, a partir del inicio de los programas de tamizaje en la década de 1960.
- Las difundidas por el Ministerio de Salud de la Nación en el Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino y en el Programa Médico Obligatorio.

En el primer caso, la costumbre es comenzar el control a partir de los 20 años o antes, si se han iniciado relaciones sexuales, hacerlo anual o aún semestralmente y mantenerlo sin límite de edad.

El Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino se creó en el año 1998 y se propuso metas a cumplir:

- Disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino en un 50% para el año 2006.
- Tratar el 100% de los cánceres invasores detectados según las normas médicas nacionales.
- Lograr una cobertura del 60% para el año 2000, y del 90% para el 2006, de al menos una citología para cada mujer entre 35 y 64 años.
- Aumentar anualmente el porcentaje de mujeres incluidas en el tamizaje, que por primera vez se beneficiarán con una citología cérvicovaginal.

Las principales recomendaciones del Programa Nacional son:

- Establece la citología cervical convencional como el método para el tamizaje.
- La población objetivo son mujeres entre 35 y 64 años de edad.
- Recomienda una citología cada tres años luego de las dos primeras anuales negativas.

*Es importante destacar que, si bien en los lineamientos del programa la edad objetivo está claramente precisada, numerosos materiales de difusión e informes de supervisión del mismo, proponen distintas edades objetivo. Esta divergencia debería resolverse ya que dificulta la difusión de una pauta unificada que sea clara para los profesionales.*

En el año 2009, el Ministerio de Salud de la Nación informó que la mayoría de las metas establecidas en 1998 no han sido alcanzadas y se encuentran obsoletas al igual que las recomendaciones, considerando el avance científico registrado en las técnicas de tamizaje. Este fracaso parcial de un programa de tamizaje queda ejemplificado con la curva de mortalidad por CCU en Argentina, que no ha disminuido con los años (figura 13.7 y figura 13.8) y en algunas regiones ha aumentado.

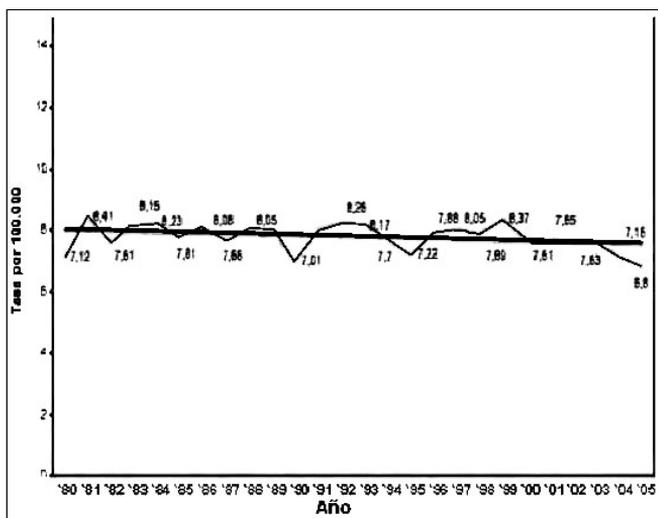
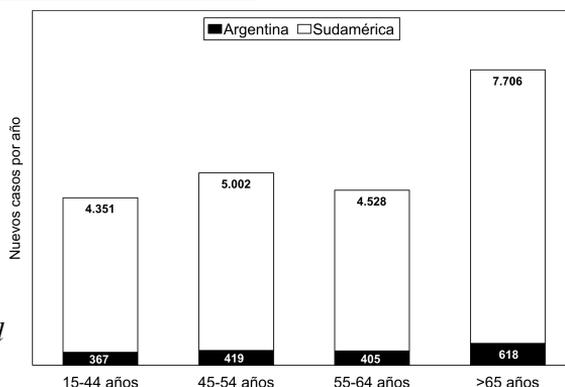


Figura 13.7: curva de mortalidad por CCU en Argentina desde 1980 a 2005. Ministerio de Salud de la Nación.

Figura 13.8: número de muertes anuales por CCU en Argentina y Sud América, por edad. Globocan 2008.



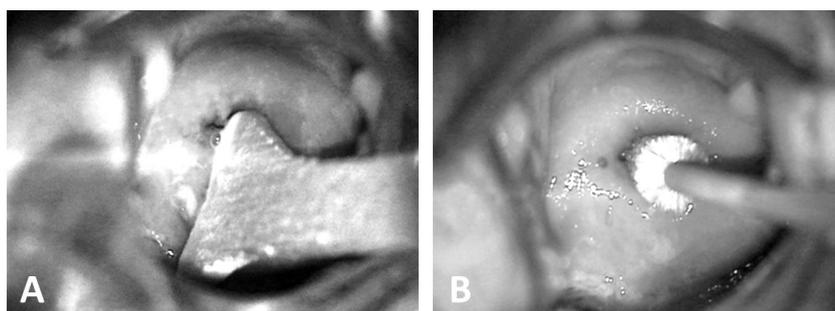
El Programa Médico Obligatorio (PMO), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, obliga a los servicios médicos adheridos a la seguridad social a efectuar una

citología a todas las mujeres mayores de 25 años que hayan iniciado su vida sexual, hasta los 70 años. El PMO establece el tamizaje cada tres años en caso de resultados negativos.

## CITOLOGÍA

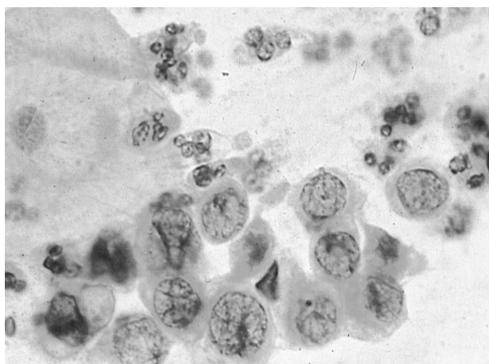
Este método detecta las alteraciones en las células que descaman del cuello uterino y es el procedimiento más utilizado a nivel mundial en los programas de tamizaje del CCU desde hace 50 años. El material se toma del ectocérvix con la espátula de Ayre y del endocérvix con cepillo, se fija con alcohol 96° y se lo colorea con la técnica de Papanicolaou para ser leído por el citopatólogo, quien lo informa por el sistema Bethesda (figura 13.9).

La citología posee alta especificidad con mediana sensibilidad, por lo que tiene un tasa de falsos negativos del 20% al 40%, limitación que disminuye al repetir la prueba a intervalos frecuentes y asociandola con colposcopia. En los países que han implementado programas de tamizaje eficientes basados en este método (EEUU, Canadá y los países nórdicos europeos), han logrado reducir la mortalidad por cáncer de cuello hasta en un 80% (figuras 13.10 y 13.11).

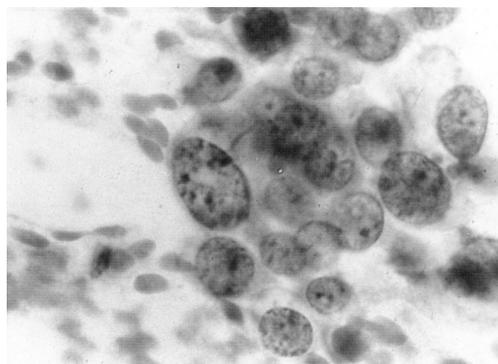


*Figura 13.9: Citología del cuello uterino.*

*A: toma ectocervical con espátula de Ayre. B: toma endocervical con cepillo.*



*Figura 13.10: citología de carcinoma in situ de cuello uterino.*



*Figura 13.11: citología de adenocarcinoma de cuello uterino.*

## COLPOSCOPIA

A nivel mundial, la colposcopia no es considerada como método de pesquisa, debido a los costos elevados de la práctica en los países desarrollados. En Argentina, si bien no está incluida como método en el Programa Nacional, se la utiliza casi de rutina para la detección, ya que eleva la sensibilidad diagnóstica de la citología, al realizarla junto con la toma de la muestra. Se realiza con el Colposcopio, aparato que posee un sistema de lentes con aumento entre 10x a 20x (figura 13.12).



Figura 13.12: colposcopio.

El estudio colposcópico requiere una metodología ordenada para detectar y clasificar las lesiones:

- Utilizando el espéculo, se visualiza el cuello en su totalidad.
- Después de la toma de la muestra para citología, se impregna el cuello con ácido acético al 5%, que le da brillo al epitelio y, al tener efecto mucolítico, elimina el moco cervical mejorando la visión.
- Después de la observación minuciosa del cuello uterino bajo el efecto del ácido acético, categorizando las lesiones detectadas, se aplica solución de Lugol (solución iodo iodurada), que tiñe de color marrón caoba las áreas del epitelio que están sanas y no tiñe, o lo hace tenuemente, las zonas patológicas del epitelio. La prueba con Lugol se denomina Test de Schiller (quién lo desarrolló), que se basa en el proceso de maduración normal del epitelio plano estratificado del ectocérvix, que se carga de glucógeno en las células superficiales y reacciona con el Lugol adquiriendo el color marrón caoba. Cuando el epitelio está alterado por una lesión intraepitelial o lesiones inflamatorias, que alteran la maduración normal sin acumulación de glucógeno, el área afectada no se tiñe y se la designa como imagen Schiller positiva o iodo negativa (figura 13.13). Esto facilita dirigir la biopsia a las áreas más sospechosas.

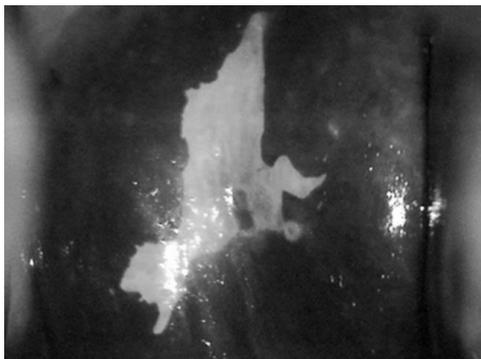


Figura 13.13: test de Schiller: imagen iodo negativa Schiller positiva.

**Imagen Iodo (-) = test de Schiller (+) = ANORMAL**  
**Imagen Iodo (+) = test de Schiller (-) = NORMAL**

En el año 2011, la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC), actualizó la nomenclatura de las lesiones colposcópicas del cuello uterino, vagina y vulva. Este documento se presenta, resumido, para las lesiones colposcópicas cervicales en la tabla 13.6, con un objetivo documental y no de aprendizaje.

**Tabla 13.6: Terminología colposcópica del cuello uterino de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia - año 2011.**

<b>Hallazgos colposcópicos normales</b>	Epitelio escamoso original: maduro, atrófico. Epitelio columnar: ectopia. Epitelio escamoso metaplásico: quistes de Naboth, aberturas glandulares y/o criptas glandulares. Deciduosis en el embarazo.	
<b>Hallazgos colposcópicos anormales</b>	Grado 1 (menor)	Epitelio acetoblanco, mosaico fino, puntillado fino.
	Grado 2 (mayor)	Epitelio acetoblanco denso, orificios glandulares abiertos con bordes engrosados, mosaico grueso, puntillado grueso.
	No específicos	Leucoplasia, erosión, test de Schiller positivo.
<b>Sospecha de invasión</b>	Vasos atípicos, lesión exofítica, necrosis, ulceración, tumoración nodular.	
<b>Hallazgos varios</b>	Condiloma, pólipo cervical, inflamación, endometriosis.	

De las variadas y diversas imágenes colposcópicas, es necesario describir las que con más frecuencia informa el colposcopista y comprender el sustrato histológico de las mismas:

- *Ectopia*: es la eversión o salida del epitelio endocervical (que normalmente no es visible) por fuera del orificio cervical externo y se hace visible cuando se explora la vagina. Es una imagen normal (figura 13.14)
- *Epitelio acetoblanco*: el ácido acético deshidrata las células y coagula

de forma reversible las proteínas nucleares, por lo que las zonas de mayor actividad nuclear y contenido de ADN presentan un cambio de coloración, visualizándose como un área bien delimitada, densa, opaca y de color más claro, que se denomina acetoblanca (figura 13.15). Es uno de los signos colposcópicos más importantes en la detección de lesiones intraepiteliales y para dirigir la biopsia.

- *Leucoplasia*: es una imagen de color blanco que se produce por el espesamiento y queratinización del epitelio y se asocia a trastornos madurativos del epitelio cervical. Según su aspecto, puede ser lisa, rugosa o verrugosa, de bordes netos o difusos.
- *Mosaico*: la base histológica del mosaico corresponde a un epitelio que forma brotes que penetran en el tejido conjuntivo. Con la aplicación del ácido acético, el mosaico se ve con el colposcopio como un empedrado o adoquinado, con losetas de epitelio blanco delimitadas por bordes rojizos, correspondientes a vasos que discurren paralelamente a la superficie en el interior de tabiques de tejido conectivo (figura 13.16). Dependiendo del calibre de los vasos, los mosaicos pueden ser finos o gruesos. En la mayoría de los casos, el mosaico fino es benigno y corresponde a un epitelio metaplásico con paraqueratosis mientras que el mosaico grueso se asocia con frecuencia a lesiones intraepiteliales.
- *Puntillado*: es una imagen colposcópica en la que se observan los vasos del corion que penetran en el epitelio (figura 13.17). Las imágenes de puntillado se deben a alteraciones del grosor del epitelio escamoso, con modificaciones de su grosor y de su relación con el estroma. El puntillado puede ser fino o grueso, con implicancias similares a las del mosaico.
- *Vasos atípicos*: en esta imagen, los vasos estromales aparecen irregulares, dilatados, de curso abrupto, en forma de sacacorcho, horquilla, tirabuzón o espiral, con interrupciones bruscas o áreas lacunares en su trayecto (figura 13.18). La presencia de vasos atípicos es un signo de agravamiento de las lesiones intraepiteliales, porque la progresión a cáncer microinvasor requiere la participación de factores angiogénicos.

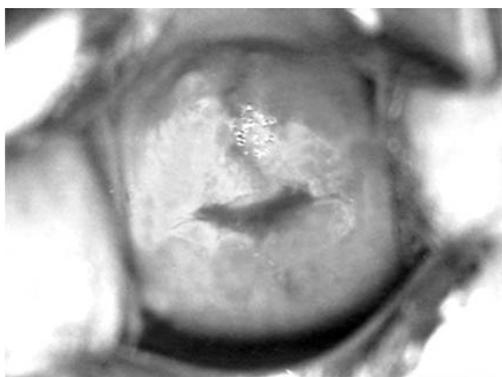


Figura 13.14: ectopia.

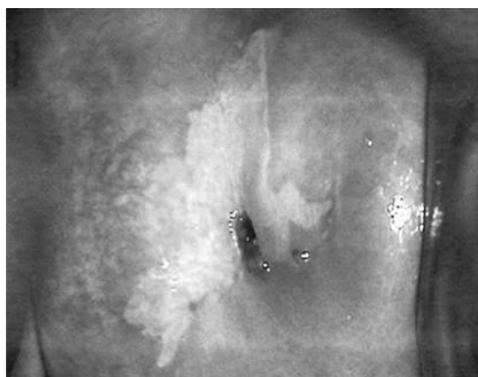


Figura 13.15: epitelio acetoblanco.

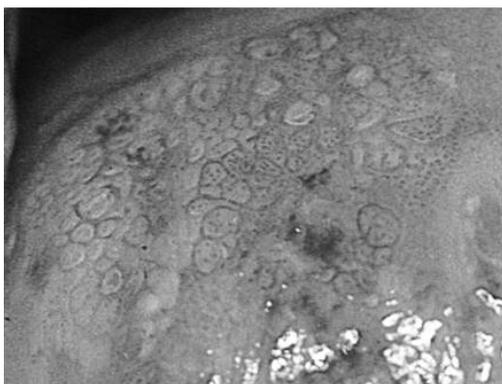


Figura 13.16: mosaico.

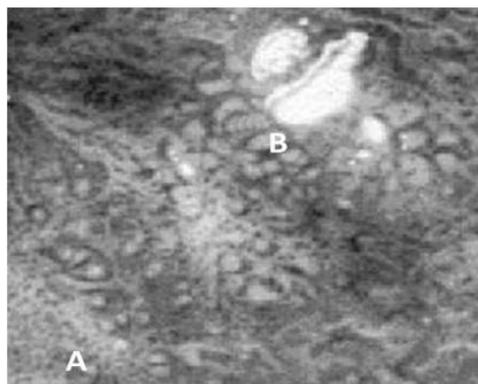


Figura 13.17: puntillado.

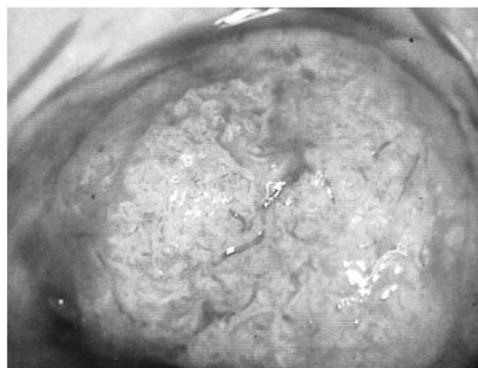
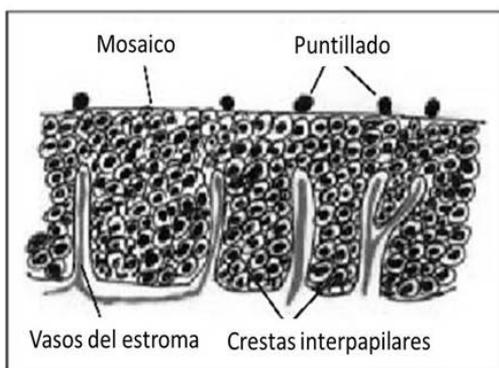
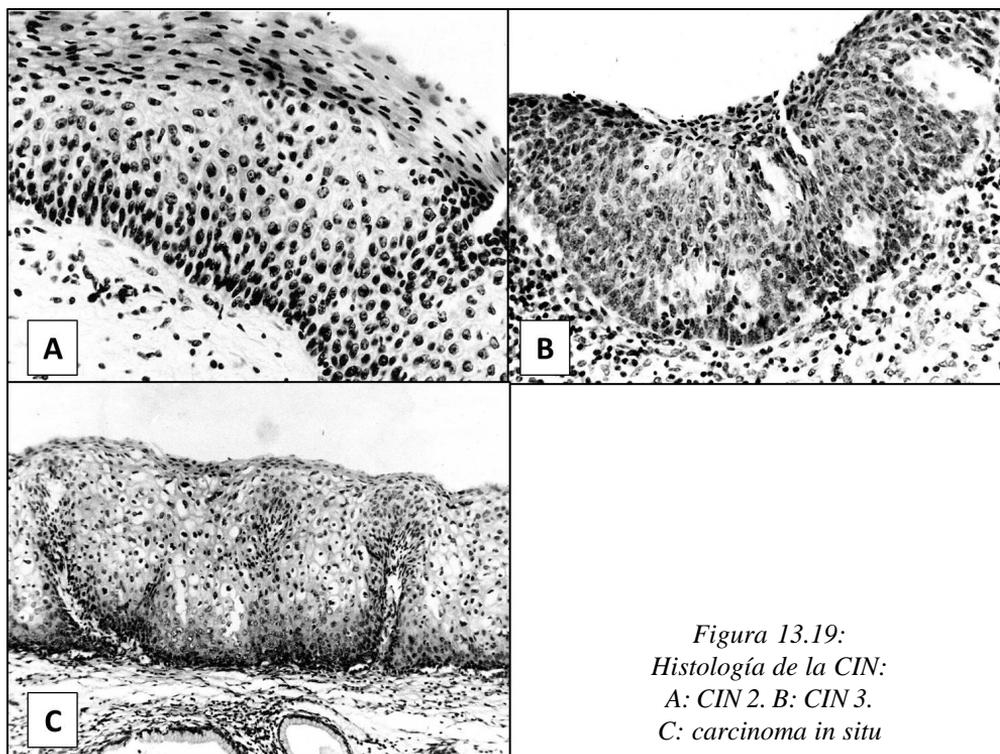


Figura 13.18: vasos atípicos.

## BIOPSIA - HISTOLOGÍA

Los aspectos técnicos de las biopsias del cuello uterino han sido descritos en la Unidad 2. En la figura 13.19 se observan las características microscópicas de las principales lesiones intraepiteliales.



*Figura 13.19:*  
*Histología de la CIN:*  
*A: CIN 2. B: CIN 3.*  
*C: carcinoma in situ*

## OTRAS TÉCNICAS COMPLEMENTARIAS DE TAMIZAJE

### ***Citología en medio líquido***

Es una nueva técnica que se está usando en Estados Unidos, que provee un preparado con una capa fina y uniforme de células cervicales. La principal ventaja sobre la citología convencional es la disminución de los falsos negativos, el menor tiempo para la lectura y la posibilidad de hacer en el mismo preparado las pruebas de detección del ADN viral. Las desventajas, que por ahora dificultan introducirla en programas de tamizaje, son sus mayores costos en insumos y equipamiento.

### ***Test de detección del ADN del HPV***

También denominado de captura híbrida, es una reacción rápida de hibridación molecular para la detección de tipos de HPV, con el objetivo de evaluar si en la muestra existen los de alto riesgo. La muestra se toma del cuello uterino con un hisopo o cepillo que se procesa con un sistema automatizado. Su alto costo dificulta, también, introducirla en programas de tamizaje masivos. Se recomienda en mujeres entre 30 a 40 años porque, a edades menores, es poco específica y tiene una alta tasa de falsos positivos. En el grupo etario mencionado, la negatividad de esta prueba autoriza a espaciar los controles cada 5 años.

### **Test de la Polimerasa**

La técnica PCR-RFLP (reacción en cadena de la polimerasa) es un método molecular muy específico y sensible, capaz de detectar cantidades muy pequeñas del ADN del virus. Se realiza en muestras tomadas del cuello uterino o de biopsias incluidas en parafina. Posee una sensibilidad del 99% sin falsos negativos. Sus costos hacen que, en la actualidad, sea inviable introducirla en programas de tamizaje masivos por lo que se solicita en pacientes individualizadas.

### **Pruebas de inspección visual**

Representan los tests más simples y de menor costo que pueden implementarse en programas de tamizaje, ya que tienen una sensibilidad igual o mayor que la de la citología, pero con baja especificidad. Los dos test de inspección visual son el IVA (con ácido acético) y el IVL (con Lugol). Consisten en embeber el cuello con una de las soluciones e interpretar las lesiones acetoblancas o Lugol negativas y realizar una biopsia de las mismas. Se utilizan en países o comunidades donde la infraestructura dificulta realizar la citología. Los programas que las realizan han demostrado disminuir la mortalidad por CCU, por lo que son adecuadas como estrategia de tamizaje.

## **TRATAMIENTO DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES**

*El tratamiento de las lesiones intraepiteliales dependerá del grado de las mismas. Las de bajo grado (displasia leve o CIN I o SIL de bajo grado) tienen una alta tendencia a la regresión espontánea (75%) y pueden ser controladas con facilidad mediante la citología, la colposcopia y eventual biopsia. Se recomienda su tratamiento ante la persistencia, la progresión o en mujeres con dificultad para su control. Las de alto grado (displasia moderada y severa - CIN 2 y 3 - SIL de alto grado y carcinoma in situ) son las verdaderas precursoras del cáncer invasor, por lo que deben ser siempre tratadas.*

Los métodos de tratamiento pueden ser:

- *Químico local:* topicaciones con ácido tricloroacético al 80% o Imiquimod durante 6 y 16 semanas respectivamente, para lesiones circunscriptas aisladas y pequeñas o condilomas virales.
- *Destructivos locales:* con electrocoagulación o vaporización con láser. Estos métodos son efectivos en las lesiones de bajo grado.
- *Métodos escisionales:* son de elección en las lesiones de alto grado. El procedimiento escisional tiene como objetivo la extirpación

completa de la lesión, lo que permite el estudio histológico exhaustivo. Las técnicas más usadas son la escisión con LEEP (sigla del inglés *Loop Electro Excision Procedure*) o escisión electroquirúrgica con asa (figura 13.20) y la conización quirúrgica (figura 13.21), descrita en la Unidad 2. Los métodos escisionales tienen indicación precisa en las lesiones de alto grado y el carcinoma in situ.

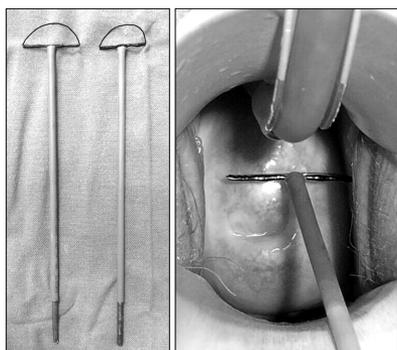


Figura 13.20: asas de LEEP y técnica de escisión.

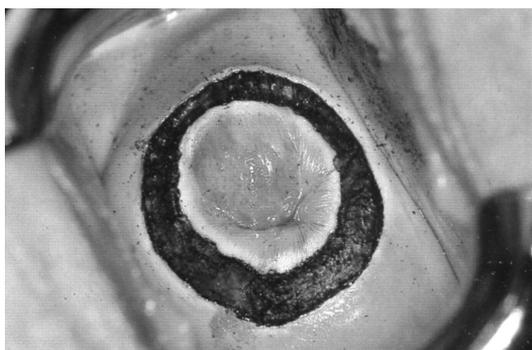


Figura 13.21: conización quirúrgica.

En el año 2011, la Sociedad Internacional de Patología Cervical y Colposcopia estandarizó los tipos de zonas de transformación y adaptó la denominación de los tratamientos escisionales a estos tipos (figura 13.22). Esta nomenclatura destaca que lo importante es la amplitud de la resección, independiente del método que se emplea (LEEP, aguja, alambre recto o bisturí frío).

<b>Tipo de escisión 1:</b> Se extirpa la zona de transformación ectocervical completa, sin incluir el canal endocervical, con un grosor no mayor de 8 mm.	<b>Tipo de escisión 2:</b> Se extirpa la zona de transformación, resecaando el epitelio endocervical que se observa en la colposcopia.	<b>Tipo de escisión 3:</b> Se extirpa una cantidad más alta y ancha que en los otros tratamientos y una cantidad significativa de epitelio endocervical.
<p>ZT 1</p>	<p>ZT 2</p>	<p>ZT 3</p>

Figura 13.22: esquema de los tipos de tratamientos escisionales. Referencia: ZT: tipos de zonas de transformación 1, 2 y 3.

## **PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO - VACUNAS**

La comprensión de la asociación causal entre el HPV y el CCU ha posibilitado el desarrollo de vacunas contra el virus, que han demostrado ser seguras y efectivas y han permitido implementar la primera estrategia de prevención primaria contra un cáncer. En el mercado existen dos vacunas: la tetravalente y la bivalente, contra los tipos 16, 18, 6 y 11 y los tipos 16 y 18, respectivamente. Desde el año 2011, en Argentina, la vacuna ha sido incorporada al Calendario Nacional de Vacunación de manera gratuita y obligatoria para todas las niñas/adolescentes de 11 años. Cada niña debe recibir 3 dosis en 6 meses para que la vacuna sea efectiva. Luego de la primera dosis, la segunda debe aplicarse a los 30 días o los 60 días y la tercera a los seis meses. Independiente del Calendario Nacional, la vacuna está aprobada para mujeres entre los 9 a 45 años de edad. Se discute a nivel mundial esta limitación en la edad de aplicación ya que, si se tiene en cuenta el pico de infección por HPV alrededor de los 50 años, podría indicarse también en esta etapa.

Las principales características que deben tenerse en cuenta en relación a estas vacunas son:

- Es segura y tiene efectos secundarios leves locales.
- Es profiláctica y no terapéutica, por lo que logra su máxima protección cuando se aplica antes del inicio de las relaciones sexuales.
- La evidencia indica que la protección es de, al menos 9 años, pero se estima que dura más tiempo.
- Las vacunas reducen el riesgo de cáncer de cuello pero no lo eliminan, por lo que los programas de detección deben seguir realizándose y los médicos deben seguir indicando, aún en las mujeres vacunadas, los controles periódicos.
- Se estima que el impacto principal de la prevención primaria con vacunas, la disminución de la mortalidad por cáncer de cuello uterino, se manifestará dentro de 20 a 30 años.

## **DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO**

El cáncer de endometrio (CE) es un tumor de mediana prevalencia, sin impacto en la salud pública como causa de mortalidad. Se presenta con sintomatología precoz (sangrado uterino), lo cual permite que más del 80% sea diagnosticado en estadios iniciales, con una supervivencia global superior al 90 %. De los dos tipos histológicos de CE, el Tipo I o estrógeno dependiente es el más frecuente (85% de los casos), tiene una historia natural y proceso de carcinogénesis bien reconocido, a partir de la hiperplasia de endometrio como lesión precursora y un grupo de riesgo con perfil definido.

## HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO

La hiperplasia de endometrio (HE) se define como una proliferación de glándulas, de forma y tamaño irregular, con un incremento en la relación glándula/estroma si se la compara con el endometrio proliferativo normal. Este proceso suele ser difuso, pero no siempre afecta a toda la mucosa. Se relaciona con el estímulo prolongado de estrógeno no opuesto por progesterona o progestágenos, siendo una lesión estrógeno dependiente.

### Clasificación

Las HE se clasifican por criterios histológicos de la arquitectura del endometrio y la presencia de atipias de las células glandulares, a saber: número de glándulas, relación glándulas/estroma y atipia celular. Existen numerosas clasificaciones de las HE, siendo la más aceptada la de Kurman, que se describe a continuación, con el agregado del potencial de progresión a cáncer.

- Hiperplasia simple sin atipia: 1% a 10 años (figura 13.23).
- Hiperplasia compleja sin atipia: 3% a 10 años.
- Hiperplasia simple atípica: 8% a 10 años.
- Hiperplasia compleja atípica: 30% a 4 años (figura 13.24).

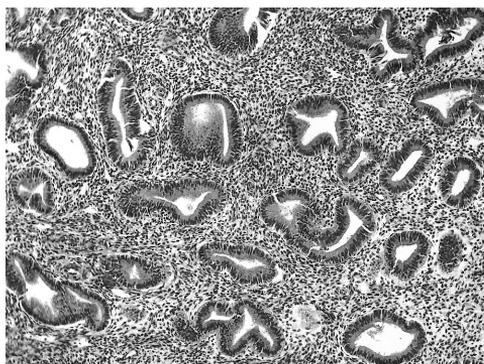


Figura 13.23: HE simple sin atipia.

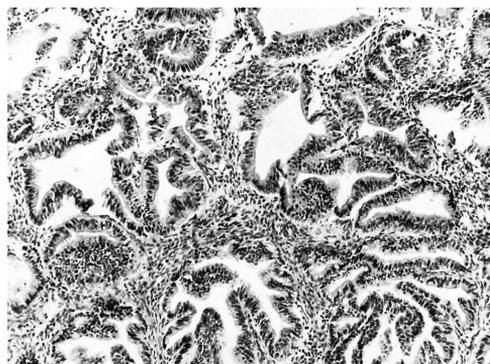


Figura 13.24: HE compleja atípica.

***A los efectos de tomar decisiones terapéuticas, en la práctica clínica y basado en los datos anteriores, el ginecólogo divide las hiperplasias endometriales en dos grupos: las que no presentan atipia celular y las que sí la presentan.***

El síntoma cardinal de las HE es el sangrado uterino o metrorragia, aunque con frecuencia son asintomáticas. En las mujeres posmenopáusicas asintomáticas se estima una incidencia de 8x1000 y en el 15% de posmenopáusicas que consultan por sangrado genital, se diagnostica una HE.

Los factores de riesgo de las HE son similares a los del cáncer de endometrio, descritos previamente en esta Unidad. Una mención especial en los factores de riesgo debe hacerse sobre el uso de estrógenos sin progestágenos para el tratamiento de los síntomas menopáusicos. Esta intervención farmacológica aumenta hasta 8 veces el riesgo de cáncer de endometrio, lo hace por la vía de la HE y representa el mejor modelo clínico humano de desarrollo de un cáncer por la acción de un fármaco.

El diagnóstico de HE en una mujer que consulta por sangrado uterino, además de la clínica, se realiza con ecografía transvaginal, biopsia de endometrio e histeroscopia. Las particularidades de estos métodos se desarrollan en la Unidad 14 en el tema Cáncer de Endometrio.

*El tamizaje para diagnóstico precoz del cáncer de endometrio mediante ecografía transvaginal no ha demostrado utilidad en pacientes posmenopáusicas asintomáticas, ya que los estudios realizados con este objetivo han mostrado la detección de sólo 0,36% de HE y 0.12% de cánceres de endometrio, con lo cual el método no cumple con el objetivo costo/beneficio de un programa de detección precoz. La ecografía transvaginal podría considerarse como tamizaje en mujeres asintomáticas con factores de riesgo (figura 13.25).*



*Figura 13.25: ecografía transvaginal que muestra endometrio engrosado de 14 mm por hiperplasia.*

El tratamiento de las HE propone dos escenarios clínicos:

- Manejo de las HE sin atipias.
- Manejo de las HE con atipia.

### HE simple y compleja sin atipias

Se tratan de forma conservadora porque están asociadas con un riesgo bajo de progresión a carcinoma. En la mujer en edad reproductiva la anovulación es el principal factor que las produce y en la mujer posmenopáusica, la obesidad y la terapia estrogénica sin progesterona. En todos los grupos etarios se recomienda la disminu-

ción del 10% del peso corporal como mínimo para disminuir la producción periférica de estrógenos.

Si la paciente está en edad reproductiva, desea embarazo y es anovuladora crónica, debe tratarse la anovulación. Si no desea embarazo, se recomienda hormonoterapia con progestágenos cíclicos o anticonceptivos combinados para inhibir la proliferación endometrial o la colocación de un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel. Los dos primeros tratamientos se deben administrar durante 3 a 6 meses y al mes de suspendidos, realizar una biopsia de endometrio para evaluar el resultado.

La ablación endometrial histeroscópica es una alternativa en mujeres sin deseo de embarazo, con sangrado que no se controla con la hormonoterapia o con contraindicaciones para esa terapia o con alto riesgo quirúrgico para histerectomía. Esta última se debe considerar como opción terapéutica final.

Si la paciente es posmenopáusica usuaria de estrógenos sin oposición, se deben interrumpir, pasar a un tratamiento con gestágenos continuos durante 6 meses y después hacer un control con biopsia de endometrio.

***Entre el 80% y el 90% de las hiperplasias sin atipia regresan con los tratamientos médicos descriptos. Si posteriormente la HE persiste o recurre, se debe considerar la histerectomía, dependiendo del contexto de la paciente.***

### HE simple y compleja con atipia

Para las mujeres en edad reproductiva que deseen embarazo, se puede intentar un tratamiento de gestágeno en altas dosis durante 3 meses, con estricto control posterior con ecografía vaginal y biopsia de endometrio por el alto riesgo de recurrencia (40%) y de progresión a cáncer (30%).

Para las mujeres en edad reproductiva sin proyecto de embarazo o posmenopáusicas, la histerectomía es la conducta de elección.

## DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario ocupa el tercer lugar en frecuencia entre los cánceres ginecológicos, pero es el que mayor mortalidad presenta, en razón de su diagnóstico tardío ya que el 75% de los casos se presentan en estadios avanzados. Es una enfermedad de baja prevalencia, con una historia natural de rápida progresión, que no presenta períodos prolongados de preinvasividad donde poder realizar algún test para modificarla. La ubicación intrapélvica de los ovarios, que dificulta su accesibilidad y la carencia de marcadores específicos, hacen que el diagnóstico temprano sea muy dificultoso.

No se conoce con precisión la carcinogénesis de los tumores ováricos aunque se postulan las siguientes hipótesis, elaboradas a partir de datos de la observación clínico-epidemiológica de los factores de riesgo y protectores del cáncer de ovario mencionados previamente:

- *El hiperestímulo gonadotrófico*: postula que el nivel de FSH elevado promueve la proliferación anormal del epitelio a partir de una sobresíntesis de estrógeno.
- *La reparación de la ruptura folicular ovulatoria*: relaciona el número de ovulaciones ininterrumpidas con la carcinogénesis, a través de la reparación tisular de la herida ovulatoria, atribuida al estrógeno, con movilización de protooncogenes y factores de crecimiento.
- *El componente genético*: basada en el concepto que las mutaciones del ADN heredadas o adquiridas pueden conducir a las células a desarrollar un cáncer. Las mutaciones heredadas de los genes BRCA 1 y BRCA 2 y otros, son causantes de los pocos casos de cáncer de ovario familiar, que constituyen síndromes y asociaciones con otros cánceres, mencionados en Epidemiología. La mayoría de las mutaciones genéticas detectadas en los cánceres de ovario son adquiridas y aún no se ha demostrado cual puede ser el/los causantes de las mismas. Las mutaciones más frecuentes en el cáncer de ovario son del oncogen HER2 y del gen supresor de tumores TP53.
- *El ingreso por vía vaginal de sustancias oncogénicas y la colonización en el ovario de células atípicas provenientes del epitelio tubario*: las dos hipótesis están sostenidas por la observación clínica que la ligadura tubaria, la salpinguectomía y la histerectomía disminuyen la incidencia de cáncer de ovario. La segunda hipótesis es la que cuenta actualmente con mayor aceptación.

No se proponen actualmente estrategias de prevención primaria ni de tamizaje o *screening* para cáncer de ovario en población sana sin factores de riesgo, considerando la baja prevalencia de la enfermedad, el elevado número de intervenciones quirúrgicas que se practicarían y el costo económico que generaría su pesquisa.

***No existen en la literatura métodos efectivos de prevención primaria ni de tamizaje para cáncer de ovario. Aunque no exista evidencia experimental, se debe considerar la utilidad de la pesquisa en mujeres con historia de cáncer de ovario familiar, portadoras de mutación BRCA1 y BRCA 2 o síndrome de Lynch, que se beneficiarían con la oforectomía bilateral.***

Los métodos recomendados de pesquisa en mujeres de alto riesgo son la ecografía y el marcador tumoral CA 125. La ecografía ha mostrado, en grandes estudios poblacionales, solo el 31% de sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de ovario. El CA 125, a pesar de su baja especificidad, sería de mayor utilidad.

## **LOS GRANDES TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS: CONCEPTOS BÁSICOS DE CIRUGÍA, RADIOTERAPIA Y TRATAMIENTOS SISTÉMICOS: QUIMIOTERAPIA, HORMONOTERAPIA, TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A BLANCOS MOLECULARES.**

El cáncer es la primera causa de muerte entre los 35 a 70 años pero el índice de supervivencia de las enfermedades neoplásicas ha mejorado significativamente en los últimos años. Este avance se ha logrado, entre otros hechos, por el uso racional de las distintas modalidades de tratamiento, cuyos conceptos generales se describen a continuación.

### **CONCEPTOS BÁSICOS DE CIRUGÍA**

Históricamente, el tratamiento del cáncer ha sido la cirugía ya que, durante muchos años, fue la única herramienta terapéutica disponible para esta enfermedad. Actualmente, gracias a los avances logrados a partir de la investigación clínica, se han incorporado otras opciones de tratamiento como la radioterapia y los tratamientos sistémicos, que incluyen la quimioterapia, la hormonoterapia y terapias dirigidas a blancos moleculares. Esto hizo que la cirugía encontrara nuevos roles en el momento de decidir la mejor estrategia para tratar un cáncer.

Actualmente, el enfoque de la paciente oncológica y la decisión de los tratamientos a seguir debe ser multi e interdisciplinario. En este marco, el cirujano ocupa siempre un rol importante, ya que la cirugía es la principal y, en ocasiones, la única estrategia terapéutica efectiva para muchos tumores malignos. En otros casos, la cirugía tiene una indicación precisa en situaciones especiales.

Su accionar no se limita simplemente a la resección del tumor primario, sino a una serie de acciones en el manejo de la paciente con un cáncer, que se desarrollan a continuación.

### **DIAGNÓSTICO**

La biopsia es fundamental para poder planificar la estrategia terapéutica por las siguientes razones: conocer el tipo histológico del tumor, los subtipos y el perfil molecular del mismo. En el cáncer de mama, los métodos complementarios de la anatomía patológica como la inmunohistoquímica y los estudios moleculares, permi-

ten clasificar a la enfermedad, lo que impacta en la decisión final del tratamiento a seguir. Legalmente, la patología es imprescindible para iniciar un tratamiento.

Según la localización del tejido a estudiar se pueden emplear distintas técnicas: 1) Punción biopsia con aguja fina, 2) Punción biopsia con aguja gruesa, 3) Punción biopsia con agujas especiales, 4) Biopsia incisional, en la que se extirpa una parte de la lesión sospechosa, 5) Biopsia escisional, en la que se extirpa la totalidad del tumor.

## **ESTADIFICACIÓN**

La cirugía de estadificación establece el tamaño del tumor y si hay compromiso de los ganglios regionales y órganos vecinos. El examen físico, los estudios complementarios de laboratorio e imágenes, la biopsia y la cirugía de estadificación permiten conocer con exactitud la extensión de la enfermedad para decidir el tratamiento definitivo.

## **TRATAMIENTO**

### **Resección del tumor primario**

Esta cirugía tiene por objetivo la resección completa del tumor con márgenes libres de lesión. Esta estrategia quirúrgica, cuando es técnica y oncológicamente factible, se denomina conservadora y se realiza con criterio de tratamiento definitivo y curativo. Con mayor frecuencia, la resección quirúrgica es radical, lo que implica extirpar todo el órgano en el cual se origina la enfermedad.

### **Linfadenectomía**

En muchos cánceres se realiza, en simultáneo con la resección del tumor primario, la extirpación de los ganglios regionales del órgano afectado. El objetivo de la linfadenectomía regional puede ser terapéutico o estadificadorio. Conocer si el cáncer se ha extendido a los ganglios regionales impacta en la decisión del tratamiento oncológico a realizar después de la cirugía.

### **Técnica del Ganglio Centinela**

Existen cánceres epiteliales que se diseminan a los ganglios regionales de manera escalonada y progresiva, desde los niveles más cercanos al tumor, denominado ganglio centinela (GC), hasta los más alejados. Este concepto ha permitido desarrollar la técnica del ganglio centinela con criterio estadificadorio, a los efectos de evitar la linfadenectomía completa, la cual puede producir morbilidades. El GC se marca, para su identificación intraquirúrgica, con colorantes o radioisótopos inyectados en el tumor primario, que migran hacia el ganglio. En oncología ginecológica, esta técnica se utiliza en el cáncer de mama, vulva y cuello uterino.

### **Prevención**

Actualmente, la cirugía tiene un rol en la prevención del cáncer, por medio de las cirugías reductoras de riesgo. Se realizan en mujeres portadoras de una mutación genética BRCA 1 y BCRA 2, debido al alto riesgo que tienen de desarrollar a lo largo de su vida un cáncer de mama u ovario. Las técnicas utilizadas son la mastectomía y ooforectomía bilateral preventivas. Estas indicaciones son para pacientes muy puntuales y deben decidirse en un equipo interdisciplinario en conjunto con la paciente.

### **Citorreducción**

Este procedimiento, denominado en la literatura internacional como *debulking*, consiste en extirpar el mayor volumen tumoral posible, con el objetivo de dejar enfermedad residual microscópica o macroscópica de poca cuantía, para que el tratamiento sistémico posterior sea más efectivo. En el único modelo tumoral del organismo humano en el cual tiene demostrada su utilidad es en el cáncer de ovario.

### **Resección de metástasis**

El cáncer avanzado con enfermedad metastásica se trata con terapéuticas sistémicas. En situaciones especiales, cuando la metástasis es única, puede tener criterio de resecabilidad quirúrgica con objetivo terapéutico.

### **Paliación**

La cirugía paliativa es una opción válida y debe usarse para aliviar los efectos secundarios ocasionados por el tumor, por ejemplo aliviar el dolor o detener un sangrado.

### **Rescate quirúrgico**

La cirugía de rescate se realiza cuando el tratamiento locorregional de un tumor fracasa y se produce una recurrencia local. Tiene como objetivo reducir las complicaciones de esa recurrencia y mejorar la calidad de vida de la paciente. Con menor frecuencia, puede contribuir a prolongar la sobrevida.

### **Cirugía del intervalo**

Este concepto se emplea en el tratamiento del cáncer de ovario en estadios avanzados donde la primera cirugía ha sido incompleta. En el intervalo entre dos etapas del tratamiento quimioterápico, se efectúa esta cirugía en la que la citorreducción puede ser más amplia o completa y así mejorar el tiempo de sobrevida de la paciente.

### **Reconstrucción**

La cirugía reconstructiva es de utilidad por el beneficio funcional, estético y

sicosocial, que impacta favorablemente en las mujeres que deben ser tratadas con cirugías radicales por cáncer de mama.

### Emergencias oncológicas

En algunas oportunidades, aún frente a una paciente incurable, la cirugía cumple un rol importante al resolver situaciones de emergencia, por ejemplo en una oclusión intestinal producida por un cáncer de ovario.

### Cirugía mínimamente invasiva

Estas técnicas, realizadas por videolaparoscopia o por incisiones pequeñas, tienen un importante desarrollo en la actualidad en el cáncer ginecológico pelviano y permiten efectuar cirugías radicales con menor morbilidad y tiempo de recuperación más cortos.

## CONCEPTOS BÁSICOS DE LAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS UTILIZADAS EN EL CÁNCER GINECOLÓGICO PELVIANO

### LAPAROTOMÍAS O INCISIONES ABDOMINALES

Las laparotomías más usadas en la cirugía ginecológica oncológica o por patología benigna pueden ser verticales, transversas simples y transversas complejas (figura 13.26).

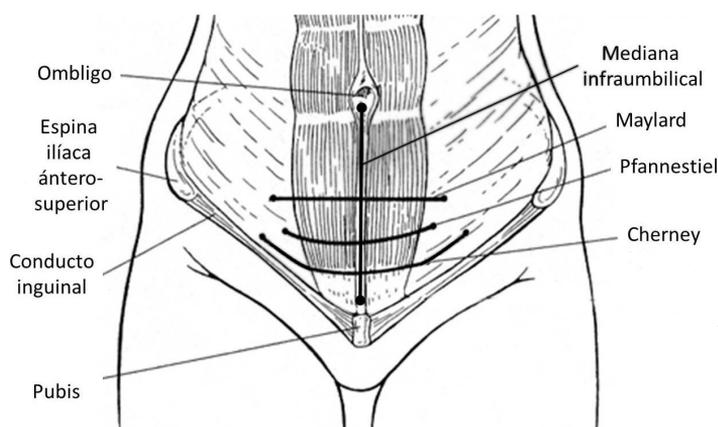


Figura 13.26: incisiones abdominales utilizadas en ginecología.

### Laparotomía vertical mediana infra-supraumbilical

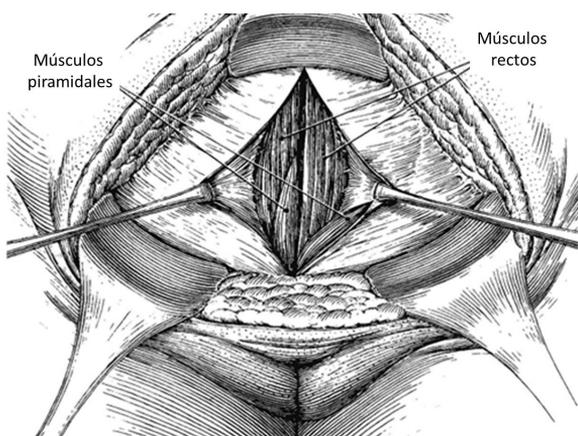
Esta incisión tiene sus principales indicaciones en la cirugía oncológica pelviana, en el abdomen agudo y en la cirugía ginecológica por tumores benignos de gran tamaño, porque brinda un amplio campo quirúrgico y es de ingreso y cierre rápido en situación de emergencia. También permite el acceso al abdomen superior mediante la ampliación supraumbilical. Es la incisión de elección en el tratamiento quirúrgico de los cánceres ováricos.

La incisión mediana secciona todos los planos de la pared abdominal (piel, tejido celular subcutáneo, aponeurosis, músculos rectos y peritoneo) en el mismo sentido. Si se amplía al abdomen superior, se circunda el ombligo por el lado izquierdo. El límite inferior de la incisión se fija a 2 cm por encima del pubis y el límite superior puede llegar hasta el apéndice xifoides, denominándose incisión xifopúbica. La incisión mediana tiene como ventajas la buena exposición y el fácil acceso a la cavidad abdominopélvica y como desventajas, la debilidad que produce en la pared abdominal condicionando futuras eventraciones y el rechazo, por parte de la paciente, por la repercusión estética.

### Laparotomías transversas

Las incisiones transversas simples se realizan de preferencia en el cáncer de cuello uterino y endometrio, porque permiten un mejor acceso al piso pelviano y un campo quirúrgico amplio. Son mejor aceptadas por la paciente por los mejores resultados estéticos y son menos eventrógenas. Sus desventajas son que requieren más tiempo quirúrgico, tienen mayor riesgo de producir hematomas de la pared abdominal y no pueden ampliarse al abdomen superior. La más usada es la incisión de Cherney y una variante de ella, la incisión de Maylard. La incisión de Cherney secciona todos los planos de la pared abdominal en sentido transversal, aunque a diferentes alturas.

La laparotomía transversa compleja usada en ginecología, es la incisión de Pfannestiel, que secciona la piel, el tejido celular subcutáneo y la aponeurosis de los



músculos rectos y oblicuos en sentido transversal y los músculos rectos y el peritoneo en sentido vertical (figura 13.27). Es la laparotomía de elección en la cirugía ginecológica benigna y en la operación cesárea.

*Figura 13.27: incisión de Pfannestiel.*

### HISTERECTOMÍA

La histerectomía es la cirugía ginecológica pelviana que se realiza con más frecuencia, tanto por patología benigna como maligna. Las vías para efectuarla son la abdominal, la vaginal en el prolapso genital y la laparoscópica. Existen diferentes tipos de histerectomías abdominales, cuya indicación depende de la patología a resolver, cuyos principios técnicos se describen a continuación (figura 13.28).

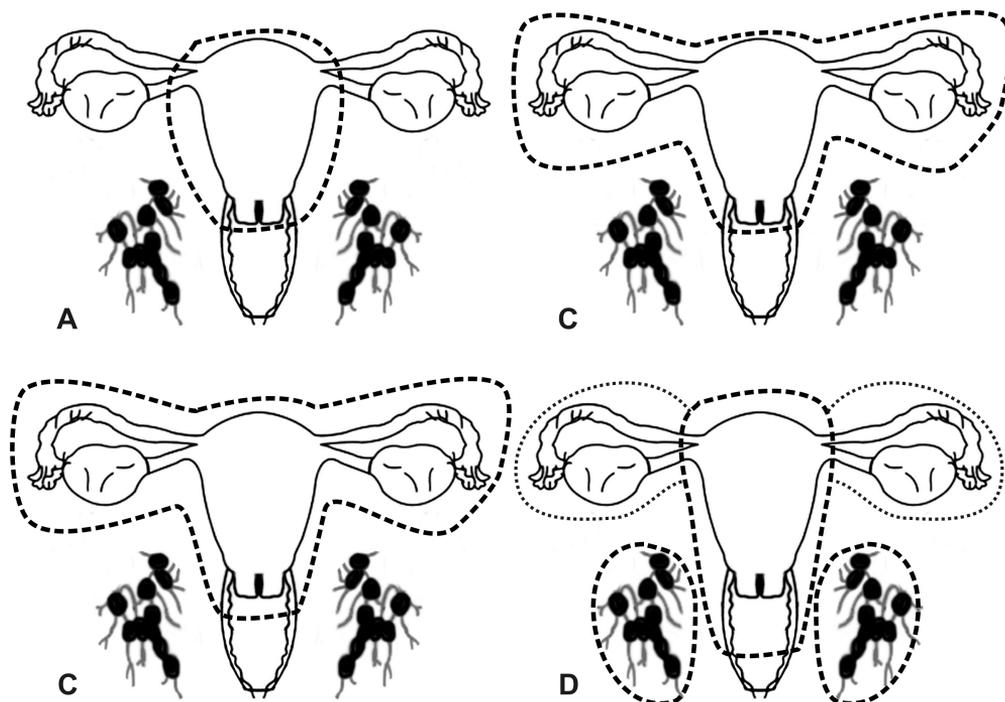


Figura 13.28: tipos de histerectomías: A: histerectomía total simple. B: anexohisterectomía total simple. C: anexohisterectomía radical tipo Piver 1. D: histerectomía o anexohisterectomía radical tipo Piver 2 con linfadenectomía pelviana (operación de Wertheim-Meigs).

### Histerectomía total simple

Consiste en la extirpación del útero en su totalidad (cuerpo y cuello), liberándolo de los elementos anatómicos que lo suspenden y lo sostienen. Está indicada en la patología benigna uterina, en mujeres que consideren completado su proyecto reproductivo. En la anexohisterectomía total simple se agrega la extirpación de las trompas y ovarios, que puede ser uni o bilateral. La extirpación anexial está indicada cuando existe patología asociada en ovario y/o trompa o cuando la paciente es posmenopáusica, con criterio de prevención del cáncer de ovario. Los principios técnicos de la histerectomía son la ligadura y sección de los elementos de los ángulos uterinos (ligamento redondo, trompa y ligamento uteroovárico), de las arterias uterinas, los parametrios anteriores, laterales y posteriores y la desinserción de la vagina. Cuando se agrega la anexectomía, la ligadura y sección superior se realiza a nivel del ligamento infundibulopélvico, por donde transcurren los vasos ováricos.

### Anexohisterectomía total extendida

Es la técnica que se emplea en el tratamiento del cáncer de ovario. Tiene los siguientes pasos:

- Laparotomía mediana infra / supraumbilical.
- Lavado y aspiración del líquido peritoneal para estudio citológico con criterio estadificadorio.
- Semiología abdominal para pesquisar implantes neoplásicos.
- Anexohisterectomía total.
- Omentectomía: es la extirpación del epiplón mayor u omento, por ser un sitio frecuente de diseminación micro y macroscópica del cáncer de ovario.
- Linfadenectomía lumboaórtica parcial para estudio patológico con criterio estadificadorio.
- Resección de implantes peritoneales: se realiza con criterio de citorreducción. Si quedan implantes peritoneales menores a 0,5 mm, la cirugía se considera óptima; si los implantes residuales miden entre 0,5 mm y 10 mm, se considera subóptima y si son mayores a 10 mm se considera incompleta.

### Histerectomía radical

La histerectomía radical con sus variantes, es la técnica de elección para el tratamiento quirúrgico del cáncer de cuello uterino invasor, en los estadios en que está indicada. La técnica tipo es la Histerectomía o Anexohisterectomía (dependiendo de la edad y la paridad de la mujer) Total Ampliada (al tercio superior de la vagina y a los parametrios, con resección del tercio superior de la primera y los dos tercios internos de los segundos) con linfadenectomía de los ganglios pelvianos. Esta técnica se denomina de Wertheim-Meigs, en reconocimiento a los dos cirujanos que la desarrollaron.

En el año 1974, los oncólogos ginecológicos Piver y Rutledge, clasificaron las histerectomías radicales en cinco tipos, en los que la radicalidad de la cirugía aumenta en relación directa a la progresión del tipo:

- *Tipo 1:* se extirpa el tejido paracervical sin desplazar los uréteres y sin resección vaginal. En Argentina, algunas escuelas de cirugía ginecológica denominan a esta técnica Histerectomía Extrafascial, usada en el tratamiento del cáncer de endometrio, con el agregado de la resección del tercio superior de la vagina.
- *Tipo 2:* se extirpa la mitad de los parametrios laterales y los ligamentos úterosacos, con disección de los uréteres y resección del tercio superior de la vagina. Esta técnica, con al agregado de la linfadenectomía pelviana, es similar a la operación de Wertheim-Meigs mencionada.
- *Tipo 3:* se extirpan en su totalidad los parametrios laterales y pos-

teriores y se reseca el tercio superior de la vagina. Requiere disección del uréter y la arteria uterina se liga en su origen en la íliaca interna.

- *Tipo 4:* se diferencia del tipo 3 por la resección completa del parametrio anterior o pubovésicouterino y de los tres cuartos superiores de la vagina.
- *Tipo 5:* similar a la anterior con el agregado de la extirpación total o parcial de la vejiga y/o el recto. Se denomina también Exenteración Pelviana Anterior y/o Posterior.

## CONCEPTOS BÁSICOS DE RADIOTERAPIA

La radioterapia es una modalidad de tratamiento que se basa en el uso de radiaciones ionizantes. Es una herramienta de tratamiento muy utilizada, ya que la mayoría de los pacientes oncológicos van recibir radioterapia en algún momento de su evolución. Al igual que la cirugía, es una estrategia de tratamiento local y regional, porque ejerce su mecanismo de acción dentro del campo de irradiación.

Se clasifica de distintas formas:

- De acuerdo a su relación con la cirugía: preoperatoria, intraoperatoria y posoperatoria.
- De acuerdo con los objetivos:
  - tratamiento primario para erradicar el tumor.
  - tratamiento neoadyuvante para reducir el tamaño del tumor.
  - tratamiento adyuvante para prevenir recurrencias.
  - tratamiento paliativo para controlar síntomas (dolor, hemorragias).
- De acuerdo a la distancia de la fuente radiante y el tumor:
  - Teleterapia: la fuente está lejos del tumor (tele: lejos) y emite un haz de irradiación desde una distancia de aproximadamente 100 cm.
  - Braquiterapia: la fuente se pone en contacto con el tumor (braqui: cerca).

## MECANISMO DE ACCIÓN

La interacción del haz de irradiación con los tejidos produce formación de radicales libres, los que generan daño al ADN celular, tanto en las células tumorales como sanas que están dentro del campo de irradiación, por lo que la dosis de radiación está limitada por la tolerancia de los tejidos sanos. Las dosis que se suministran se expresan en Gray (Gy), que es una unidad de medida.

## TELETERAPIA O RADIOTERAPIA EXTERNA

Es la forma más frecuente utilizada en la práctica médica. Se utilizan aceleradores lineales, que permiten entregar mayores dosis y más homogéneas, con mejor definición del campo a tratar y mayor protección de los tejidos sanos (figura 13.29).



Figura 13.29: equipo de teleterapia.

La radioterapia moderna tiene por objetivos:

- Intensificar la dosis en el volumen tumoral para mejorar las tasas de respuestas y el control local de la enfermedad.
- Disminuir la toxicidad de la radiación en los tejidos sanos.

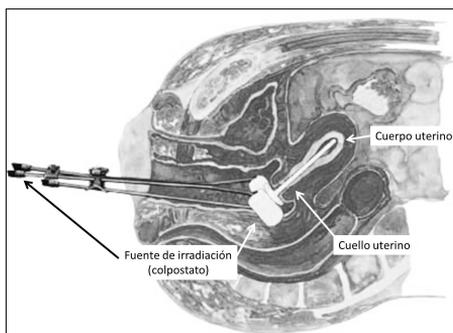
En los últimos años hubo significativos avances tecnológicos aplicados a las formas de administrar la radioterapia externa, como son:

- Radioterapia tridimensional conformada (3D CRT): consiste en un tratamiento que requiere una planificación, mediante la realización de una tomografía computada del área a irradiar, que define el campo y los planos del haz de irradiación que se debe administrar para minimizar los efectos sobre los tejidos sanos.
- Radioterapia con intensidad modulada (IMRT): permite mayor homogeneidad de la dosis en el blanco terapéutico y disminución en los tejidos circundantes.
- Radioterapia guiada por imágenes (IGRT): esta modalidad se utiliza en forma combinada con la IMRT y se emplea para tratar tumores de todas las localizaciones.

## BRAQUITERAPIA O RADIOTERAPIA DE CONTACTO

Como lo indica su nombre, la fuente de radiación contacta con el área a tratar. Puede ser administrada en forma endocavitaria, en las que se coloca la fuente. Estas pueden ser tubos con cesio 137, alambres con iridio 192, semillas con oro 198 o yodo 131. En oncología ginecológica, el uso más frecuente de la braquiterapia es en el tratamiento del cáncer de cuello uterino (figura 13.30).

Figura 13.30: braquiterapia. Fuente de radiación (colpostato) colocado en vagina en contacto con el tumor de cuello uterino.



***La radioterapia es un auténtico trabajo en equipo en donde los diferentes actores tienen roles bien definidos. Los médicos radio oncólogos realizan la historia clínica, examen físico y la evaluación de los distintos exámenes complementarios para formular la estrategia terapéutica. Los físicos ejecutan, con los métodos de imágenes y la utilización de un software, la planificación del tratamiento, que es valorada posteriormente por el médico tratante. Los técnicos radiólogos ejecutan diariamente las indicaciones precisas elaboradas por el departamento de física. Los enfermeros realizan las curaciones y tienen un rol muy activo en la realización del tratamiento. Los ingenieros son los encargados de realizar el mantenimiento de los recursos tecnológicos con los que se realizan los tratamientos radiantes.***

## **CONCEPTOS BÁSICOS DE LOS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS**

Los tratamientos oncológicos realizados con criterio multi e interdisciplinario han logrado mejorar progresivamente la sobrevida de los pacientes por un conjunto de acciones, entre las que se destacan: 1) campañas de detección precoz más eficientes, 2) tratamientos locorregionales adecuados, 3) la incorporación de las estrategias de quimioprevención, 4) los tratamientos adyuvantes, 5) mejor identificación de los pacientes que se beneficiarán con un determinado tratamiento y 6) el desarrollo permanente de nuevas moléculas para los tratamientos sistémicos.

Al valorar la indicación de un tratamiento sistémico deben tenerse en cuenta aspectos básicos y clínicos para elegir la mejor estrategia terapéutica:

- *Aspectos básicos:* biología celular, cinética de la proliferación celular y farmacología de las drogas terapéuticas.
- *Aspectos clínicos:* diagnóstico histológico, estadificación de la enfermedad, condición clínica y funcional del paciente.

De ellos, es necesario consolidar los conceptos principales sobre la estadificación, los factores pronósticos y predictivos, el tratamiento adyuvante y neoadyuvante.

### **Estadificación**

La estadificación de un cáncer permite valorar la extensión de la enfermedad en un momento determinado de su crecimiento. Los objetivos de la estadificación son evaluar si la enfermedad está confinada al órgano de origen (enfermedad local), si se extendió a las estructuras y/o ganglios regionales (enfermedad regional) o si se dise-

minó a distancia (enfermedad sistémica). Conocer la verdadera extensión de la enfermedad permite seleccionar apropiadamente las estrategias de tratamiento y ofrecer el máximo beneficio con el menor riesgo posible.

Los distintos tumores del organismo humano tienen su propio método de estadificación. El más usado es la clasificación TNM (T: tumor, N: ganglio, M: metástasis). El T valora la enfermedad local, el N la regional y el M la enfermedad a distancia. El otro método de estadificación es por estadios: Estadio I: tumor limitado al órgano de origen; Estadio II: enfermedad regional de pequeño volumen; Estadio III: enfermedad regional de gran volumen; Estadio IV: enfermedad metastásica a distancia. Ambas clasificaciones pueden ser clínicas y patológicas, que no se reemplazan entre sí, y ambas son de utilidad para las decisiones terapéuticas previas o posteriores a la cirugía. El TNM clínico es usado como guía para el tratamiento inicial y el TNM patológico es utilizado como guía para decidir el tratamiento adyuvante, para hacer una estimación pronóstica y para valorar los resultados.

### **Factores pronósticos**

Son las características propias de la paciente o del tumor, que permiten predecir la evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico. Tienen una estrecha correlación con la probabilidad de recurrencia y muerte. Los más utilizados son:

- Tamaño tumoral.
- Presencia y magnitud de compromiso ganglionar regional.
- Sub tipo histológico.
- Grado histológico.
- Infiltración vascular y linfática.
- Edad de la paciente.
- Presencia de blancos moleculares específicos en el tumor.

### **Factores predictivos**

Son aquellos que permiten determinar la probabilidad de que un tumor responda a un determinado tipo de tratamiento. De los cánceres gónitomamarios, el de mama es en el que los factores predictivos son de mayor valor. Se los dosa en el tumor extirpado en la cirugía o en la biopsia y los más usados son:

- Dosaje inmunohistoquímico de receptores para estrógeno y progesterona.
- Dosaje inmunohistoquímico de la expresión del gen Her2/neu: este gen está sobre expresado en el 20% de las pacientes con cáncer de mama. Su presencia expresa crecimiento más agresivo del tumor y se asocia a un peor pronóstico y a una supervivencia libre de enfermedad más corta. Además, es un blanco terapéutico que permite un tratamiento específico.

- Dosaje inmunohistoquímico de la proteína Ki-67: esta proteína es un antígeno nuclear que se expresa en las células que entran al ciclo celular, proporcionando una medida directa de la proliferación del tumor estudiado. El 14% es el corte aceptado para diferenciar tumores con bajo o alto índice de proliferación.
- Firma genética del tumor: se evalúa con los test de expresión génica del tumor, que representan una ayuda adicional para decidir la realización de quimioterapia. El más utilizado en la actualidad es el Oncotype®.

### Tratamiento adyuvante

Es el tratamiento instituido posterior a la cirugía realizada con intento curativo, con el objetivo de erradicar la posible enfermedad micrometastásica presente al momento del diagnóstico. Es importante poder identificar adecuadamente a la población de pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento y proteger a las que no lo necesitan de los potenciales efectos tóxicos de los mismos. Esto se puede lograr conociendo los factores pronósticos y predictivos de cada enfermedad oncológica.

### Tratamiento neoadyuvante

Es el tratamiento sistémico que se realiza previamente al tratamiento local (quirúrgico y/o radiante) definitivo del tumor primario.

***El plan de tratamiento en las enfermedades oncológicas debe adecuarse a cada caso en particular, dentro del marco de una estrategia global, que debe ser tomada en equipo interdisciplinario compuesto por cirujanos, oncólogos clínicos y radioterapeutas. Deben precisarse los objetivos (curación, mejorar la sobrevida o paliación), para que la estrategia terapéutica sea equilibrada en la valoración de los beneficios y los riesgos.***

La síntesis de los tratamientos oncológicos basada en los estadios clínicos de las enfermedades oncológicas se expresa en la tabla 13.7.

## QUIMIOTERAPIA

Es la administración de fármacos para erradicar las células tumorales. Se puede lograr por destrucción directa, con la consecuente necrosis del tejido tumoral, o por frenar el crecimiento de las células tumorales programándolas a morir, que se conoce como apoptosis. Las células normales también pueden dañarse por efecto de la quimioterapia, pero la mayoría de los efectos secundarios son transitorios y desaparecen progresivamente al finalizar el tratamiento.

**Tabla 13.7: síntesis de los tratamientos oncológicos según el estadio clínico**

<b>Estadio I: enfermedad localizada en el órgano de origen:</b> Cirugía con/sin radioterapia con/sin adyuvancia sistémica.
<b>Estadio II: enfermedad locorregional resecable por cirugía:</b> Cirugía con/sin radioterapia con adyuvancia sistémica.
<b>Estadio III: enfermedad locorregional no resecable por cirugía:</b> Tratamiento sistémico neoadyuvante con/sin cirugía, con/sin radioterapia, con/sin adyuvancia sistémica.
<b>Estadio IV: enfermedad metastásica a distancia:</b> Tratamiento sistémico.

En la actualidad se dispone de numerosos agentes quimioterápicos, que se clasifican por su mecanismo de acción o por su origen. La quimioterapia puede ser administrada por vía endovenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intrapleurales o intrarraquídea. Las drogas quimioterápicas pueden administrarse solas (monoterapia) o combinadas (poliquimioterapia). Esta última tiene como objetivos: 1) que el tratamiento sea más eficaz, combinando moléculas con distintos mecanismos de acción, con efectos sobre blancos químicos celulares diferentes, 2) que puedan tener efectos aditivos o sinérgicos y que tengan efectos tóxicos limitantes disímiles. Se administra por ciclos o cursos, con períodos de intervalo entre los mismos. El número de cursos, las dosis y los intervalos varían según cada indicación en particular.

***Todos los tratamientos quimioterápicos están establecidos por protocolos, los cuales están avalados por estudios que objetivan la eficacia, conocida como índice terapéutico (riesgos / beneficios) de los mismos.***

### Toxicidad

Los tratamientos sistémicos tienen efectos sobre las células tumorales (efecto deseado) pero también sobre los tejidos normales (efecto no deseado). Si ese efecto no deseado no produce daño se lo denomina efecto secundario; si produce daño se lo llama efecto tóxico. Estos efectos secundarios o tóxicos ocurren por el mecanismo de acción de la molécula y porque el blanco terapéutico no está solo en el tumor sino también en tejidos normales. Los efectos tóxicos pueden ser reversibles o irreversibles.

***Cualquier medicamento utilizado en oncología puede causar daño, por ello es importante conocer acabadamente la farmacocinética y la farmacodinamia del agente a utilizar y evaluar a la paciente como un todo, para disminuir los riesgos potenciales.***

## **HORMONOTERAPIA**

Las terapias hormonales se utilizan para tratar los tumores que dependen de las hormonas para su crecimiento. En oncología genitomamaria hay dos tumores hormono dependientes, el cáncer de mama y el de endometrio, en los que las terapias hormonales impiden el crecimiento de las células cancerosas.

Desde que se demostró que la extirpación de los ovarios (oforectomía u ovariectomía) beneficiaba a las pacientes con cáncer de mama premenopáusicas, la hormonoterapia ha ocupado un lugar destacado en el tratamiento de esta enfermedad. El descubrimiento, en 1968, de los receptores hormonales, compuestos por una proteína presente en las células tumorales a los que se une el estradiol circulante para desarrollar sus efectos genómicos y estimular el crecimiento celular, permitió el desarrollo de nuevos tratamientos. Aproximadamente 2/3 de las mujeres con cáncer de mama tienen tumores con esta expresión de receptores y está demostrada la estrecha correlación entre la expresión de estos receptores y la magnitud de la respuesta al tratamiento hormonoterápico, que consiste en dos estrategias:

- Inhibir la producción de estrógeno del organismo.
- Neutralizar la unión del estrógeno con su receptor.

### **Inhibición de la producción de estrógeno del organismo**

Las fuentes productoras de estrógeno en la mujer son:

- En premenopausia: ovarios, glándulas suprarrenales y tejido adiposo.
- En posmenopausia: glándulas suprarrenales y tejido adiposo.

Para inhibir la producción de estrógenos endógenos ováricos se emplea la oforectomía quirúrgica o actínica con radioterapia. También se pueden inhibir a nivel hipotálamo hipofisario administrando análogos de GnRH de depósito, que producen una hipofisectomía química. Otra estrategia farmacológica que inhibe la producción periférica de estrógenos, en particular en la mujer posmenopáusica, es con los inhibidores de la aromatasas, que impiden la conversión de androstenediona en estradiol, catalizada por acción de esta enzima.

### **Neutralizar la unión del estrógeno con su receptor**

El bloqueo del receptor estrogénico se logra con fármacos pertenecientes al grupo de Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico o SERMs, cuyo represen-

tante más conspicuo y utilizado es tamoxifeno, aunque permanentemente se incorporan para uso clínico otras moléculas de esta familia.

### **Principales características de los agentes hormonoterápicos utilizados en oncología clínica**

#### ***Tamoxifeno***

Tamoxifeno es un antiestrógeno no esteroideo que ejerce su mecanismo de acción bloqueando la unión del receptor con el estradiol y de esta manera neutraliza su acción estimuladora sobre la proliferación celular. Tiene propiedades agonistas estrogénicas sobre otros tejidos del organismo como el endometrio y los mecanismos de la coagulación. La dosis recomendada en el cáncer de mama es de 20 mg/día. Es una de las moléculas utilizadas en oncología que tiene uno de los mejores índices terapéuticos. Los efectos adversos más comunes son: sofocos, trastornos menstruales, prurito vaginal, edema, fenómenos tromboembólicos, cataratas, pólipos, hiperplasia y cáncer de endometrio. El beneficio está dado por la mejoría en la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama, la disminución de las recurrencias locales y del cáncer de mama contralateral.

#### ***Inhibidores de la aromatasas***

En el cáncer de mama con receptor hormonal positivo, está demostrada la efectividad de este grupo de fármacos, tanto en tratamiento adyuvante, neoadyuvante y en el cáncer de mama metastásico. Los agentes más utilizados son Letrozole, Anastrozole y Exemestane. No hay estudios que demuestren un beneficio de la utilización de uno sobre otro. Los efectos secundarios más comunes son: sofocos, dolores óseos, articulares, musculares y osteoporosis.

#### ***Fulvestrant***

Es un SERMs sin efecto agonista sobre el endometrio, que se indica en pacientes con cáncer de mama avanzado que dejan de responder a tamoxifeno y/o inhibidores de la aromatasas.

### **TERAPIAS DIRIGIDAS A BLANCOS MOLECULARES**

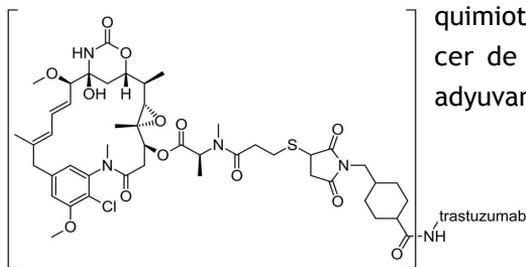
Uno de los principales avances producidos en biología molecular ha sido comprender que todos los cánceres están asociados a una o más anomalías genéticas moleculares y que muchos de ellos están relacionados con genes que parecen ser cruciales en el control del ciclo celular. El cáncer es una enfermedad heterogénea que presenta múltiples blancos moleculares y poder identificarlos es primordial, ya que permitirá comprender mejor su historia natural y realizar tratamientos dirigidos específicos para cada paciente. Los blancos moleculares están relacionados con meca-

nismos que intervienen en la iniciación, promoción y progresión del cáncer. También son indicadores pronósticos y predictivos, permiten clasificar molecularmente al cáncer y se convierten en blancos terapéuticos de fármacos específicos. Las drogas dirigidas a blancos moleculares más usadas para el tratamiento de los cánceres génitomamarios son los anticuerpos monoclonales y otras moléculas que, en algunos casos, se presentan asociadas a drogas quimioterápicas convencionales.

**El sufijo MAB es el nombre genérico de los anticuerpos monoclonales del inglés Monoclonal Anti Body. La descripción de las drogas dirigidas a blancos moleculares tiene un objetivo informativo para el estudiante, a los efectos de facilitar la comprensión de los conceptos sobre tratamiento de la unidad 14.**

### Anticuerpos monoclonales

**Trastuzumab:** está dirigido contra el HER2 y ha demostrado, combinado con



quimioterapia, mejorar la sobrevida en el cáncer de mama avanzado y como tratamiento adyuvante (figura 13.31).

Figura 13.31: estructura química del Trastuzumab.

**Bevacizumab:** está dirigido contra el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR). Se usa, asociado a quimioterapia, en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario en estadios avanzados y sus recurrencias, y en el cáncer de cuello uterino avanzado.

**Pertuzumab:** está dirigido contra el HER2 y tiene un mecanismo de acción complementario al trastuzumab. La asociación de ambos tiene demostrada efectividad en el cáncer de mama avanzado HER2 positivo y en neoadyuvancia.

**T-DM1:** combina trastuzumab + una agente quimioterápico (emtansina) y es efectivo en el cáncer de mama avanzado.

### Pequeñas moléculas por vía oral

**Lapatinib:** actúa a nivel del HER2 y HER1. Este agente se indica en el cáncer de mama HER2 (+), asociado a quimioterapia y hormonoterapia.

**Everolimus:** es una molécula con actividad demostrada en cáncer de mama avanzado hormono dependiente, en combinación con hormonoterapia de segunda línea.

