

# Adenocarcinoma del cuello uterino y sus lesiones preinvasivas

Dr. Pedro Grases (Barcelona, España)

## INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma (ADC) del cervix es un tumor epitelial de la mucosa endocervical que se origina en el epitelio de revestimiento superficial; de allí puede o no extenderse y sustituir el epitelio glandular. Los cambios preinvasivos tienen grados diversos que van desde las atipias reactivas hasta la displasia y el carcinoma *in situ*. En esos casos no hay infiltración del estroma subyacente. Genéricamente las dos últimas se denominan con las siglas del inglés CGIN (*Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia*). Las de intensidad leve o moderada se designan como CGIN de bajo grado, y la displasia severa y carcinoma *in situ* se incluyen dentro del CGIN de alto grado.

El ADC tiene una prevalencia más baja que la variedad escamosa, pero así como esta última ha disminuido significativamente en aquellos sitios del mundo con programas de cribado efectivos, el ADC ha aumentado su frecuencia absoluta y relativa. Cuesta más detectarlo en etapas tempranas, pues se requiere de citólogos con mayor experticia, especialmente en el caso de AGUS (del inglés *Atypical glandular cells of undetermined significance*) (1). Es más, su localización en la parte alta del canal endocervical, a veces limita la obtención de una biopsia representativa para el diagnóstico histopatológico. Hay que tomar en cuenta que un estudio negativo del cervix mediante colposcopia y citología, en una paciente con síntomas sin justificación, no excluyen una lesión endocervical. En esos casos es recomendable repetir el estudio.

Al igual que el carcinoma escamoso, el ADC se encuentra asociado a la infección con VPH, mayoritariamente los tipos VPH 16 y 18. La frecuencia

de uno u otro tipo varía de un lugar a otro y las asociaciones con otros tipos oncogénicos del mismo virus, también son variables. El estudio estadístico de los cofactores ha permitido precisar cuáles son e indicarnos alguno que otro matiz diferente al del cáncer escamoso.

El tratamiento depende de cada paciente y de la estadificación (FIGO) lo cual requiere del estudio anatomopatológico del espécimen quirúrgico y el empleo de estudios de imagen para descartar el compromiso de los órganos pélvicos y precisar lesiones a distancia. La radioterapia en general es menos efectiva si se compara con la respuesta del cáncer escamoso.

## Incidencia

El ADC (incluida la variedad adenoescamosa) constituye entre el 10 % y el 20% de los tumores epiteliales malignos del cuello uterino. En Estados Unidos se constató desde el año 2000 que la proporción entre ADC y carcinoma escamoso se había duplicado en poco tiempo y el ratio entre la población a riesgo también había aumentado (2). En Europa también se detectó una tendencia similar especialmente en mujeres jóvenes (3). En la población americana, las pacientes de origen hispánico tienen una mayor incidencia de ADC en comparación con las no hispánicas (4). Por otra parte se ha encontrado también un incremento relativo de los ADCs endometriodes del endocervix (5).

## Etiología y cofactores

En un estudio coordinado por el Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer del Instituto Català d'Oncología en Barcelona, que engloba un total de 167 pacientes en 8 países ubicados

en el Norte de África, Sur América y del Sureste Asiático, y constituida por pacientes con estudios controlados desde 1985 hasta fines de 1997, el modelo carcinogénico global para el desarrollo de ADC no difiere sustancialmente del establecido para la variedad escamosa (6). El VPH 18 juega un papel más prominente, la falta de asociación con el consumo de tabaco y la seropositividad de la *C. trachomatis*, son hallazgos diferenciales de escaso impacto. Lo realmente importante es que comparten la infección por el VPH como agente etiológico.

El estudio indica que el VPH 16 y 18 son los tipos que con más frecuencia se detectan tanto en los pacientes con ADC como en el grupo control. En los grupos de África del Norte y Suramérica la distribución de los tipos es similar a otras partes del mundo. En el Sudeste de Asia, se encuentra más frecuentemente el VPH 18 en el grupo de afectados por el tumor en comparación con la población sin tumor infectada por tipos de VPH oncogénicos. En orden descendente de frecuencia se encontraron el VPH 45, 59, 35 y 33 en el caso de virus de alto riesgo. Se confirma la ausencia de ADC vinculado a tipos de bajo riesgo (por ej. 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 84 y CP6108).

El estudio ratifica hallazgos de un metaanálisis previo (7) en el cual tanto los factores hormonales endógenos (p. ej. paridad) y exógenos (p.ej. contraceptivos orales), la edad temprana del inicio de la actividad sexual y la promiscuidad pueden considerarse cofactores en ADC cervical. La obesidad ha sido posteriormente aceptada como un cofactor a tener en cuenta. Así como en la variedad escamosa el consumo de tabaco se considera un cofactor, no lo es en el ADC. Resulta interesante la relación inversa entre el uso de DIU y el riesgo de ADC del cervix. Se requiere confirmación de este hallazgo, el cual también se ha encontrado en ADC del endometrio.

### Tratamiento

El tratamiento de la displasia glandular severa y adenocarcinoma *in situ* consiste en una resección con la intención de ser curativa mediante conización (en frío, con Láser, o con asa diatérmica). En la resección con asa diatérmica se corre mayor riesgo de lesión residual (8). Con todo y ello, se han descrito algunos casos de ADC *in situ* tratados mediante conización que aún teniendo márgenes negativos, pueden presentar recidivas o tumor invasivo (9). Hemos vivido experiencias similares con intervalos cortos entre la conización y la "recidiva" muy posiblemente como consecuencia de focos residuales separados

Cuadro 1

Estadificación del cáncer de cuello uterino (FIGO)	
Estadio	Hallazgos
<b>0</b>	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma preinvasivo)
<b>I</b>	Tumor confinado al útero (no tomar en cuenta la extensión a cuerpo)
<b>IA</b>	Carcinoma invasivo diagnosticado microscópicamente. Cualquier lesión visible macroscópicamente, aunque solo tenga invasión superficial, debe considerarse un estadio IB
IA1	Invasión del estroma no mayor de 3,0 mm en profundidad y de 7,0 mm o menos en extensión superficial
IA2	Invasión del estroma mayor de 3,0 mm pero no mayor de 5,0 mm y 7,0 mm o menos en extensión superficial
<b>IB</b>	Lesión visible clínicamente limitada al cervix o lesión microscópica mayor de IA2
IB1	Lesión clínica visible de 4 cm o menos en su máxima dimensión
IB2	Lesión clínica visible mayor de 4 cm en su máxima dimensión
<b>II</b>	El tumor invade más allá del útero sin llegar a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina
<b>IIA</b>	Sin invasión parametrial
<b>IIB</b>	Con invasión parametrial
<b>III</b>	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o afecta los dos tercios superiores de la vagina y/o causa hidronefrosis o excluye la función renal.
<b>IIIA</b>	El tumor afecta el tercio inferior de la vagina sin extenderse hasta la pared pélvica
<b>IIIB</b>	El tumor se extiende a la pared pélvica, a los ganglios linfáticos pélvicos o bloquea los uréteres
<b>IVA</b>	El tumor invade órganos pélvicos (vejiga urinaria o recto)
<b>IVB</b>	Metástasis a distancia

de la lesión por mucosa sana. En otros estudios, las conizaciones por adenocarcinoma *in situ* con márgenes positivos tienen mayores posibilidades de padecer enfermedad residual o recidivas, en contraste con los que presentan márgenes libres (10).

En el caso de ADC microinvasivo, es excepcional hacer el diagnóstico en una biopsia. De cualquier forma se requiere el espécimen de conización, LEEP o traquelectomía para establecer la dimensión y profundidad de la infiltración y si hay o no compromiso de los márgenes.

En ADC invasivo, la conducta varía dependiendo de su estadio. En los estadios I y IA puede intentarse una traquelectomía, en especial cuando se requiere

preservar la capacidad reproductiva. El estudio del espécimen mediante corte congelado ha dado resultados promisorios, en manos de observadores con experiencia (11).

En el resto de los estadios (enfermedad invasiva) la indicación es una histerectomía con o sin ooforectomía dependiendo de cada caso y de los protocolos empleados por el cirujano (12). Debe tenerse presente que la metástasis ovárica es una posibilidad real a tener en cuenta (13). La linfadenectomía pélvica es ineludible. La radioterapia neoadyuvante suele indicarse en cáncer escamoso, pero está cuestionada en ADC del cérvix por su escasa respuesta. En el curso del posoperatorio y dependiendo de si se cumplen las condiciones para su indicación, principalmente metástasis en ganglios linfáticos pélvicos, se usa quimioterapia adyuvante (14) o radioquimioterapia. Esta última consiste en una opción terapéutica que se aplica antes de la cirugía en tumores grandes. En algunas ocasiones la reducción es total y no hace falta practicar cirugía (12).

El manejo de un adenocarcinoma durante el embarazo, no difiere de las pautas establecidas en cáncer escamoso. Habrá que poner en juego variables que requerirán consentimiento de la paciente. Durante las primeras seis semanas del embarazo es necesario abstenerse de cualquier manipulación del cuello por el riesgo de un aborto indeseado. De hecho cuando se trata de lesiones premalignas puede esperarse. Se recomienda la biopsia al comienzo del segundo trimestre. En cáncer invasivo si el diagnóstico se hace después de la semana 24 de la gestación, puede retrasarse el tratamiento hasta asegurar la maduración del feto (entre 32 y 36 semanas).

### **Apariencia macroscópica**

Ya hemos mencionado que puede presentarse sin alteraciones macroscópicas o a lo sumo, formando una pequeña placa o excrecencia, blanda e irregular, principalmente en el canal endocervical o en plena zona de transformación. Es principalmente el caso del CGIN de alto grado o el ADC microinvasivo. En el ADC infiltrante la mayoría de los casos se detectan en la consulta como una lesión blanda y sangrante que protruye a través del orificio cervical. Los casos en estadios más avanzados suelen cursar con extensa afectación del estroma cervical constatándose incremento de grado variable de la consistencia, distorsión del cuello y eventual extensión al istmo uterino o a los parametrios (15).

### **Tipo histológico**

Los tipos más frecuentes son los mucinosos o los endometrioides. Los mucinosos incluyen al tipo endocervical y al tipo intestinal; el primero puede tener un patrón villoglandular, contener islotes o trabéculas constituidas por células en anillo de sello o una apariencia muy poco agresiva (adenoma *malignum*). Las variedades endometrioides, de células claras, el seroso y el mesonéfrico, se tipifican fácilmente por los rasgos que son propios de esas variedades en otras localizaciones (15).

Hoy en día se tiende a incluir en las clasificaciones algunos tipos histológicos de excepcional ocurrencia: el carcinoma adenoide quístico, el microquístico y el ADC con diferenciación coriocarcinomatosa y hepatoide. El tipo conocido en la literatura anglosajona con el término descriptivo de “*glassy cell tumor*” exhibe células neoplásicas con citoplasma eosinófilo en vidrio esmerilado y contiene numerosos eosinófilos en su estroma. Se considera una variedad de carcinoma adenoescamoso y suele resultar particularmente agresivo.

Recientemente se ha encontrado que la determinación de Villina 1 mediante inmunohistoquímica puede considerarse como un marcador biológico de ADC. Además hay evidencia de que existe un subgrupo de tumores cervicales con positividad de la Villina 1 que tienen menor respuesta a la radioterapia (16).

### **Factores pronósticos**

Se ha llegado al consenso de que las variables que determinan el pronóstico del ADC del cuello uterino dependen de si se trata de un CGIN de alto grado, de un ADC microinvasivo o de uno invasivo. La estadificación basada solo en los hallazgos clínicos tiene sus limitaciones. Es preferible usar los hallazgos anatomopatológicos siguiendo el criterio de consenso de la FIGO (17) que aparece en el Cuadro 1 (con cambios menores).

Hay variables que tienen un valor predictivo desfavorable: la edad temprana en el momento de la aparición de la lesión, algunos tipos histológicos por fortuna infrecuentes, así como el alto grado histológico, el mayor volumen del tumor, la elevación de los niveles séricos de marcadores tumorales (antígeno del polipéptido tisular TPA y el CA-125). En cambio el estudio del ADN y de la fase S, mediante citometría de flujo, así como la comprobación de VPH oncogénicos no tienen significación pronóstica. Las mutaciones del p53 se encuentran en los ADCs

de gran tamaño. La determinación del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la sobreexpresión de c-erbB-2 resultan inefectivos para decidir la terapia más adecuada. El estudio de la lactoferrina tiene un valor orientativo (pendiente de confirmación) a la hora de considerar alternativas terapéuticas.

### Consideraciones finales

El adenocarcinoma del cuello uterino constituye solo una fracción de las neoplasias malignas en esa localización, con limitaciones para el diagnóstico citológico y por lo tanto con programas de cribado menos efectivos que en la variedad escamosa. Durante los últimos años se ha producido un incremento no solo relativo sino también absoluto de su prevalencia. Afecta a mujeres más jóvenes y exceptuando el hábito de fumar, comparte factores de riesgo similares a la variedad escamosa (especialmente la infección con variedades oncogénicas del VPH). Los casos diagnosticados en etapas avanzadas son más difíciles de controlar (mayor resistencia a la radioterapia, menores lapsos de sobrevida libre de tumor y un pronóstico menos favorable).

### REFERENCIAS

1. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JL. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2006;107:701-708.
2. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000;78: 97-105.
3. Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Zakelj MP, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:2191-2199.
4. Watson M, Saraiya M, Bernard V, Coughlin SS, Flowers L, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer.* 2008;113:2855-2864.
5. Alfsen GC, Thorensen SO, Kristensen GB, Skovlund E, Abeler VM. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinomas reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: A population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980 and 1986 to 1990. *Cancer.* 2000;89:1291-1299.
6. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: Implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:303-315.
7. Berrington de González A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinoma of the cervix: A meta-analysis. *Br J Cancer.* 2004;90:1787-1791.
8. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: Management and outcome. *Gynecol Oncol.* 1999;73:348-353.
9. Young JL, Jazaeri AA, Lachance JA, Stoler MH, Irvin WP, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: The predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197: 95 e1-7.
10. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix a metaanalysis of 1 278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:182 e 1-5.
11. Park KJ, Soslow RA, Sonoda Y, Barakai RR, Abu-Rustum NR. Frozen- section evaluation of cervical adenocarcinoma at time of radical trachelectomy: Pathologic pitfalls and the application of an objective scoring system. *Gynecol Oncol.* 2008;110:316-323.
12. Gien LT, Beachem MC, Thomas G. Adenocarcinoma: A unique cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;116:140-146.
13. Shimada M, Kiwaga J, Nishimura R, Yamaguchi S, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2006;101:234-237.
14. Takeshima N, Utsugi K, Hasumi K, Takizawa. Postoperative adjuvant chemotherapy for node-positive cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:277-280.
15. Grases Galofré PJ, Tresserra Casas F, Roque Devesa H. Carcinoma y lesiones premalignas del cuello uterino. *Patología Ginecológica. Bases para el diagnóstico morfológico.* Barcelona: Masson; 2003. 189-215.
16. Nakamura E, Iwakawa M, Furuta R, Ohno Y, Satoh et al. Villin1, a novel diagnostic marker for cervical adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2009;8:1146-1153.
17. De Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet.* 2000;70:209-262.