

ADENOCARCINOMA DEL CUELLO UTERINO

DR. EDGAR JIMENEZ V., DRA. MIREYA GONZALEZ B., DRA. SENAIDE PAIVA,
DR. JOSE FLORENCIO JIMENEZ.

RESUMEN: Introducción: la frecuencia del adenocarcinoma (ADC) cervical ha aumentado por su relación con la infección por virus de Papiloma Humano. Objetivo: evaluar los adenocarcinomas de cuello uterino diagnosticados en la Maternidad Concepción Palacios. Material y método: se revisaron las historias clínicas de 15 casos de ADC cervical diagnosticados entre 1984 y 1994. Resultados: de los 215 casos de carcinoma cervical, 7,44% fueron ADC. El promedio de edad fue 43,93 años, el 58,3% de las pacientes iniciaron la actividad sexual a los 18 años o antes, 33,3% tenían tres parejas o más. El 73,3% consulto por sangrado genital. Seis de los casos fueron ADC endometrioides, 5 mucinosos, y 4 casos de otras variedades. En dos pacientes encontramos neoplasia intraepitelial asociada. Discusión: se mencionan factores genéticos, hormonales e infecciosos en la etiopatogenia. Se confirman como factores de riesgo el inicio temprano de la actividad sexual y las múltiples parejas sexuales.

Palabras claves: cáncer, cuello uterino, adenocarcinoma.

INTRODUCCION

A pesar de los intensos esfuerzos a escala nacional por fomentar la prevención y el diagnóstico precoz del cáncer del cuello uterino, este continúa siendo no sólo la neoplasia ginecológica más frecuente, sino que representa la primera causa de muerte en la población femenina venezolana, contrario a lo que se ha observado en otras latitudes. Con respecto al adenocarcinoma (ADC) del cuello uterino, se han descrito diferencias en la etiología, epidemiología y biología de esta lesión, cuando se compara con el carcinoma epidermoide, sin embargo, recientes publicaciones establecen a la infección por virus de papiloma humano (VPH) como precursora de este tumor⁽¹⁻⁵⁾, con mayor importancia en los factores

relacionados a la promiscuidad sexual. Asimismo, se establece que la hiperplasia glandular y la hiperplasia microglandular tradicionalmente involucradas como precursoras del adenocarcinoma del cuello, probablemente no lo sean, de allí que pierda importancia en la etiología el uso de los anticonceptivos orales (ACO) considerados hasta ahora como relacionados causalmente con el ADC del cuello uterino⁽⁶⁾.

El objetivo de este estudio fue evaluar los ADC de cuello uterino diagnosticados y/o tratados en el Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios" (MCP) en el periodo 1984-1994, a fin de establecer la epidemiología y el patrón de comportamiento de estas lesiones, así como comparar nuestros datos con los publicados previamente.

Maternidad "Concepción Palacios", Caracas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el periodo 1984-1994 se diagnosticaron 215 carcinomas de cuello uterino. De ellos, 16 casos fueron ADC para una frecuencia relativa de 7,44%. Fueron revisadas las historias de estas pacientes con el objeto de establecer las características de la enfermedad y su evolución. Se excluyó un caso por cuanto la historia clínica no aportaba los datos necesarios para su evaluación.

RESULTADOS

En la Tabla I aparece la distribución por grupos etáreos. El promedio de edad de las pacientes fue de 43,93 años, con extremos de 27 y 58 años. En el gráfico 1 observamos que el 79,99% de las pacientes eran multigestas, con un promedio de 5,42 embarazos y extremos entre 0 y 13 embarazos. El promedio de edad de inicio de la actividad sexual fue de 19,33 años con extremos de 14 y 29 años, pero

llama particularmente la atención que el 58,3% de las pacientes iniciaron su actividad sexual a los 18 años o antes. La media del número de parejas sexuales fue de 2, con extremos de 1 a 4. El 33% de las pacientes tenían 3 o más parejas sexuales. En los gráficos 2 y 3 se representa la nacionalidad y procedencia de las pacientes, destaca el hecho que el 73,3% es venezolana, y el resto colombiana. El 40% provenía del área metropolitana. En la Tabla II, entre los antecedentes importantes, el 33,3% de las pacientes eran menopáusicas y ninguna recibía terapia sustitutiva para el momento del diagnóstico. Seis pacientes (40%) utilizaban ACO, pero de ellas 66,6% sólo por menos de un año (extremos de 5 días a 13 años).

Tres pacientes tenían historia familiar de cáncer (20%): leucemia, mama y cuello uterino; cuatro pacientes tenían patologías sistémicas no relacionadas con la enfermedad: diabetes, asma y dos con hipertensión arterial.

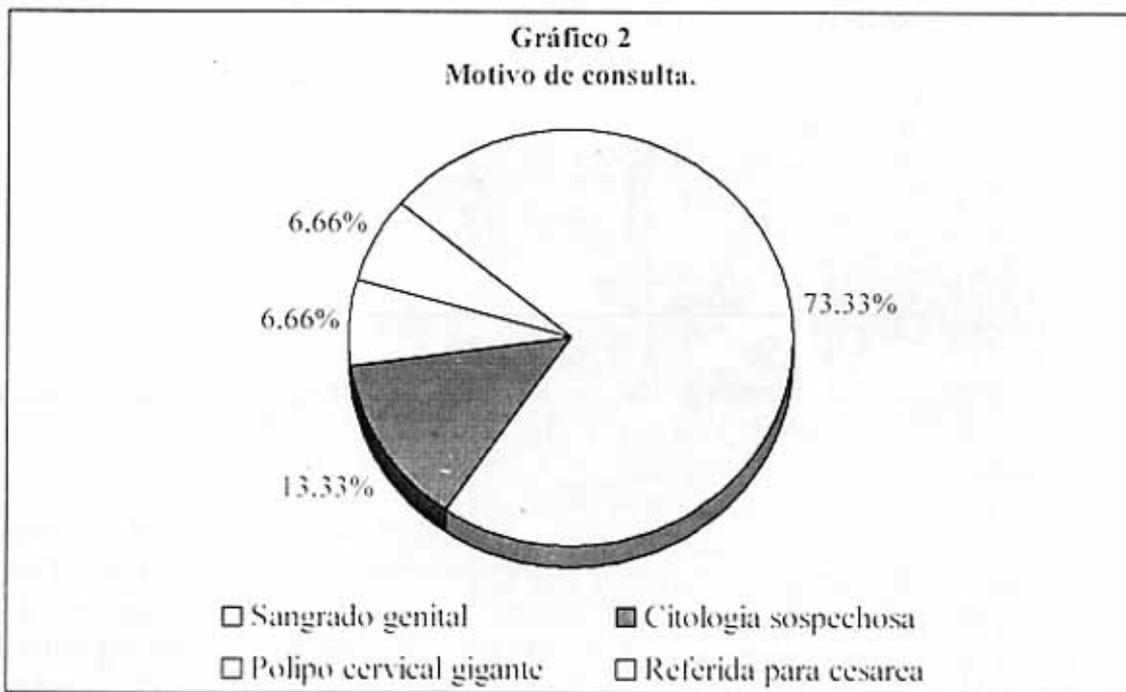
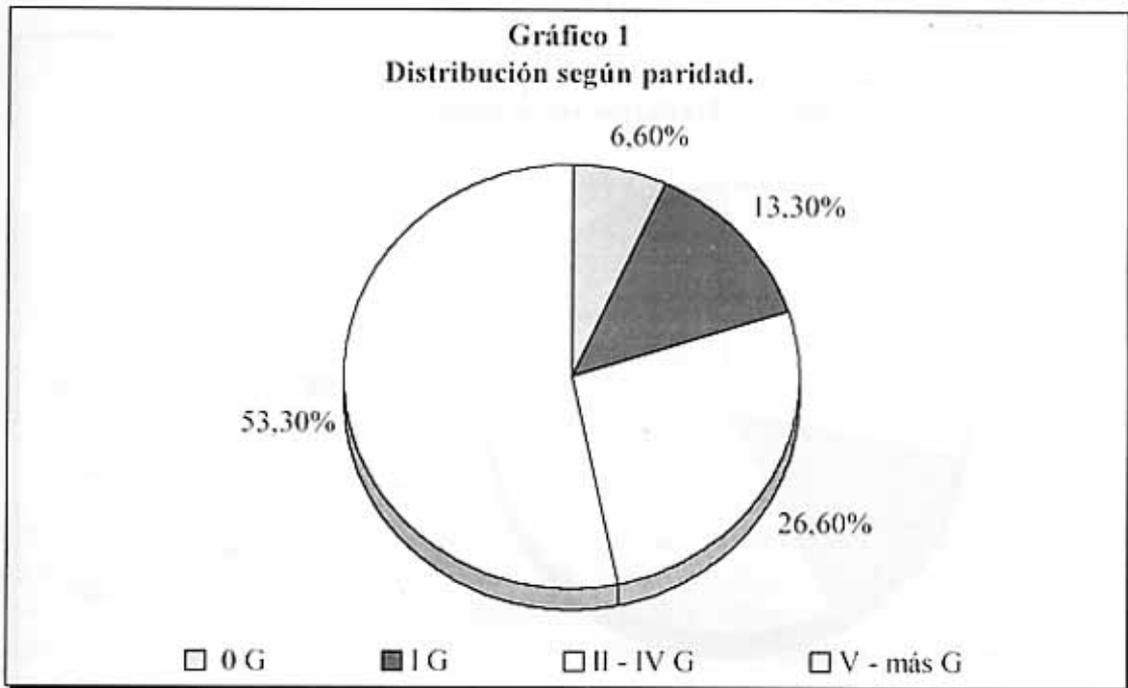
Tabla I

Edad

Edad (años)	Pacientes
25 - 29	1
30 - 34	2
35 - 39	2
40 - 44	3
45 - 49	2
50 - 54	2
55 - 59	3
Total	15

Promedio: 43,93 años

Extremos: 27 - 58 años



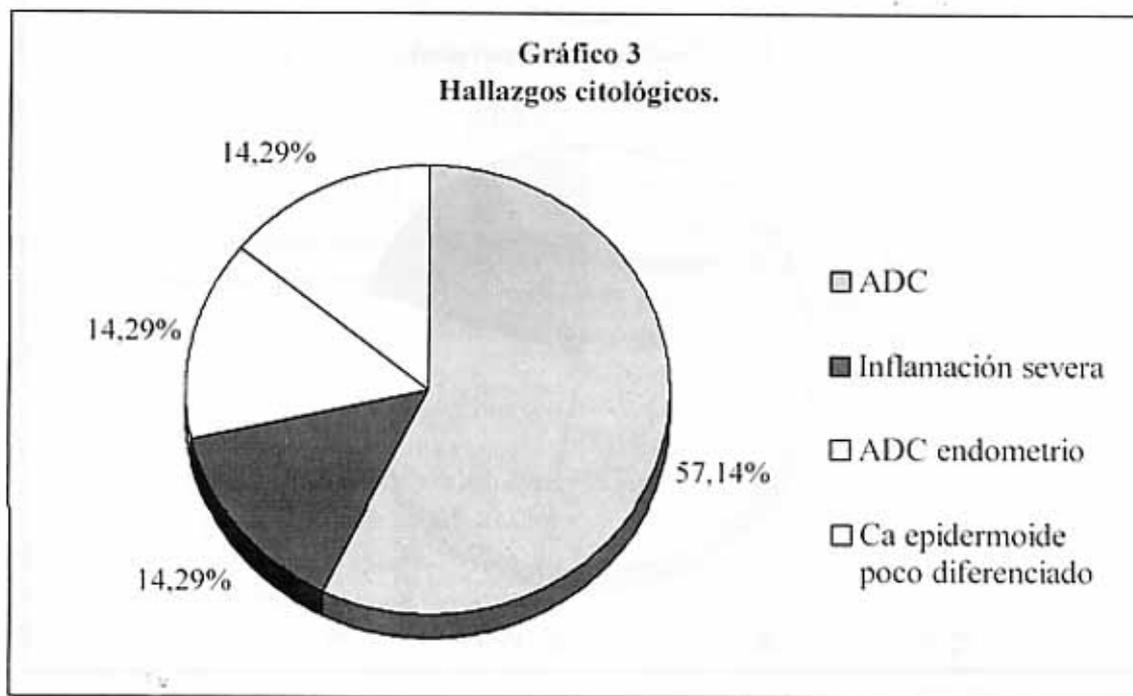


Tabla II
Antecedentes médicos.

Antecedentes médicos	Pacientes	Porcentaje %
Uso de ACO	6	40,00
Menopausia	5	33,33
Historia de cáncer	3	20,00
Hipertensión arterial	2	13,33
Asma bronquial	1	6,67
Diabetes	1	6,67
Total	15	

El motivo de consulta más frecuente fue sangrado genital en 73,3% (11 casos). Dos casos (13,33%) tenían citología cervical anormal. Este estudio fue realizado en 7 pacientes, seis de las cuales fueron positivas para cáncer, aunque en una se planteó el diagnóstico de cáncer epidermoide poco diferenciado y en otra se sugirió la presencia de un adenocarcinoma del endometrio. Una citología cervical fue reportada como inflamatorio severo (Gráficos 2 y 3).

La evaluación macroscópica del cuello uterino reveló en todos los casos lesiones mame-

lonantes, sangrantes, con áreas de necrosis y hemorragia.

La clasificación clínica al momento del diagnóstico se hizo según la FIGO. (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) y fue como sigue: dos pacientes fueron clasificadas estadio Ib (15,38%), ocho como IIb (61,53%), dos como IIIb (15,38%) y uno como IVa (7,69%). En dos casos se desconoce el estadio al momento del diagnóstico. Esta distribución está representada en la Tabla III.

Tabla III
Estadio clínico según FIGO.

Estadio Clínico	Pacientes	Porcentaje %
Ib	2	15,38
IIb	8	61,53
IIIb	2	15,38
IVa	1	7,69
Desconocido	2	-----
Total	15	

Con respecto al tipo histológico, encontramos 6 adenocarcinomas endometrioides (figura 1) y 5 adenocarcinomas endocervicales mucinosos (figura 2), representando el 73,3% de los casos. Dos de las pacientes que presentaban

ADC endometriode tenían neoplasia intraepitelial asociada. Se diagnosticó un carcinoma de células claras, un papilar endometriode, un mucoepidermoide y un adenoescamoso (Tabla IV).

Figura 1

Adenocarcinoma bien diferenciado de cuello uterino. Células tumorales cilíndricas dispuestas en túbulos (glándulas) con escaso estroma entre ellos. (130X, HE).

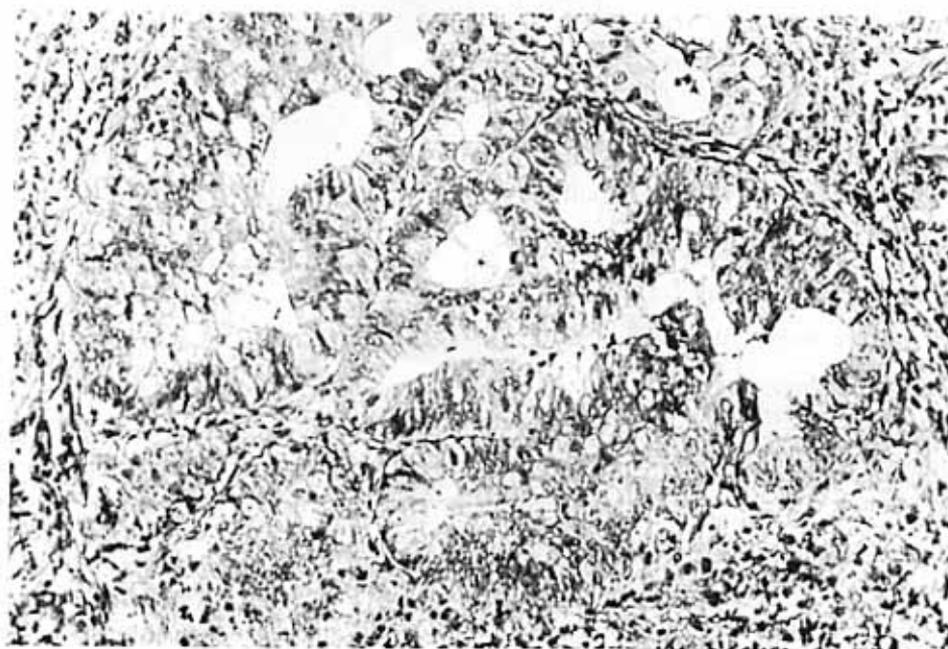


Figura 2

Glándulas con núcleos pleomórficos, hiper cromáticos o vesiculosos, con nucleolo prominente. Mitosis atípicas. (300X, HE).

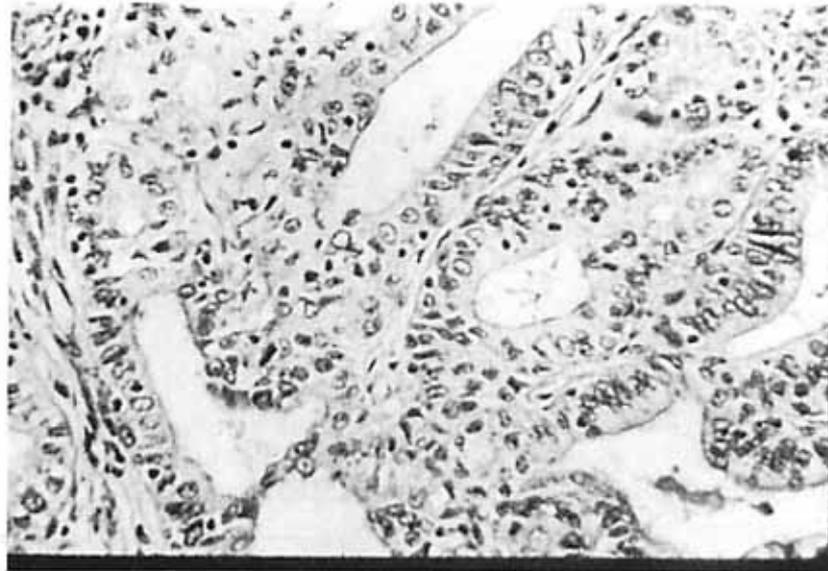


Tabla IV
Tipo histológico

Tipo histológico	Pacientes	Porcentaje %
ADC endometriode	6	40
ADC endocervical mucinoso	5	33,33
Carcinoma de células claras	1	6,66
Carcinoma papilar endometriode	1	6,66
Carcinoma mucoepidermoide	1	6,66
Adenoescamoso	1	6,66
Total	15	

El tratamiento efectuado fue exclusivamente quirúrgico en dos casos (15,38%), 4 pacientes recibieron sólo radioterapia (30,76%), se combinó radioterapia y cirugía en cinco casos

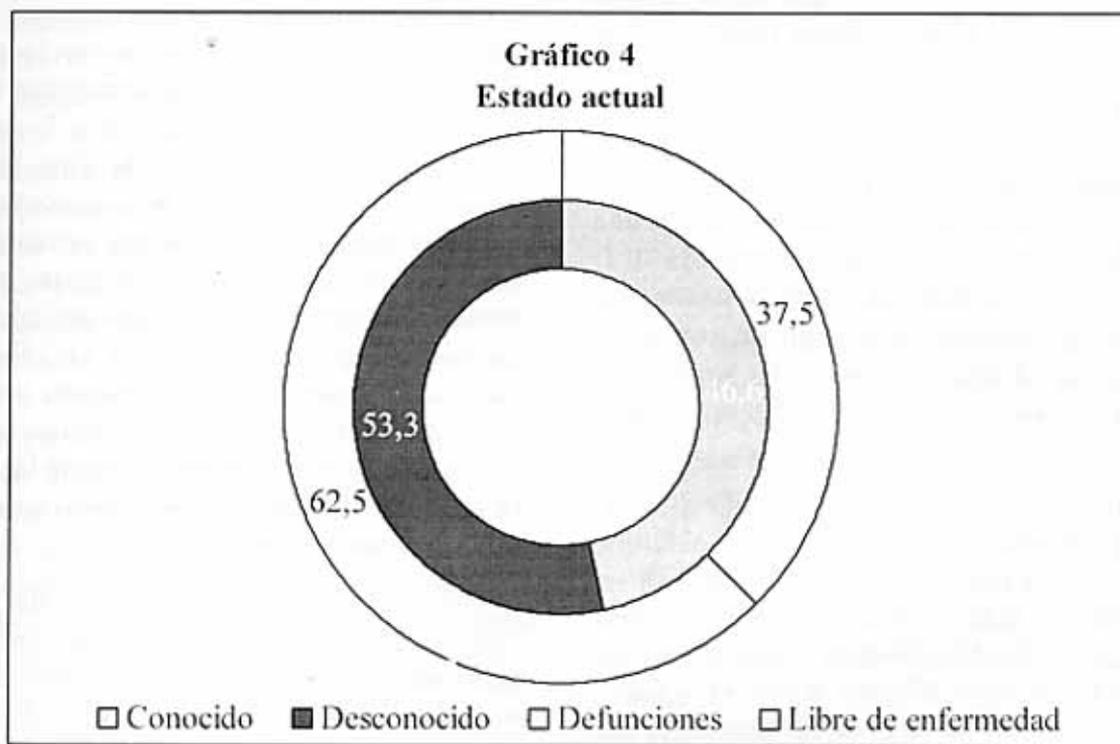
(38,46%), dos no recibieron tratamiento (15,38%), y en dos casos se desconoce el tratamiento aplicado porque las pacientes fueron enviadas a otras instituciones (Tabla V).

Tabla V
Tratamiento aplicado.

Tratamiento	Pacientes	Porcentaje %
Quirúrgico	2	15,38
Radioterapia	4	30,76
Radioterapia + Cirugía	5	38,46
Sin tratamiento	2	15,38
Desconocido	2	-----
Total	15	

De las 15 pacientes analizadas pudimos conocer el estado actual en 8 de ellas, de las cuales 3 fallecieron como consecuencia de la pa-

tología y 5 (62,5%) están vivas y libres de enfermedad (Gráfico 4).



DISCUSION

La incidencia relativa del carcinoma escamoso y el ADC de cuello uterino ha cambiado en los últimos 40 años, desde que se iniciaron los programas de pesquisa citológica. Así para las décadas de los 50 y 60, el ADC representa-

ba alrededor del 5% de todos los carcinomas del cuello uterino y en series publicadas a partir de los 70 alcanzó hasta un 25%⁽⁷⁾. Tal modificación, sin embargo, no representa un incremento absoluto en la prevalencia de la lesión sino que es la expresión de la disminución de los carcinomas escamosos invasores a expensas

del diagnóstico cada vez creciente de lesiones preinvasoras⁽⁵⁾. En la presente serie que evalúa un total de 11 años, la frecuencia del ADC es 7.44%. En la MCP, Paiva y col⁽⁸⁾ reportaron un 5.21% en el periodo 1979-1983. Como podemos observar, la tendencia creciente en el diagnóstico de los ADC con respecto al cáncer epidermoide aunque menos llamativa, está presente. Esto pone de manifiesto las limitaciones para el diagnóstico temprano del ADC *in situ*, el cual representa el precursor inmediato del ADC endocervical invasivo, dado que resulta difícil detectarlo tanto por citología como por colposcopia. Series recientes reportan que en solo la mitad de los casos diagnosticados de adenocarcinoma *in situ* había anomalías glandulares detectadas en la citología endocervical⁽⁹⁾. El uso del cepillo para citología, facilita el diagnóstico de estas lesiones porque extrae mayor cantidad de células glandulares. Ciertos autores proponen el empleo del curetaje endocervical cuando el frotis revela la presencia de atipias glandulares. Otros lo consideran un paso inútil en vista de la necesidad de realizar una conización⁽⁵⁾. Además, se ha señalado la dificultad para diagnosticar adenocarcinoma *in situ* en el curetaje endocervical⁽⁹⁾. En nuestra institución, desde el año 1979 no se ha hecho ningún diagnóstico de ADC *in situ* del cuello uterino.

Algunos autores han descrito que el ADC del cuello uterino tiene mayor prevalencia que el escamoso en mujeres jóvenes⁽¹⁰⁾; sin embargo, esto no ha sido confirmado por la mayoría de las series, estableciéndose como media de edad de las pacientes entre 47 y 53 años⁽⁷⁾. Nuestro promedio de edad es un poco más bajo: 43.9 años, con extremos entre 27 y 58, con un 26.6% de las pacientes por debajo de los 40 años. Nuestra serie anterior en la misma institución, reportó un promedio de edad de 40.1 años, con un rango muy similar al actual (27 - 54 años)⁽⁸⁾.

Con respecto a la etiopatogenia, diversos factores han sido involucrados. Se menciona la

posible transmisión genética, en vista de la asociación del adenoma maligno con el síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis autosómica dominante^(5, 7). Además, se trata de establecer una predisposición generalizada al desarrollo del ADC del ovario y cuello uterino. A este respecto, una de nuestras pacientes resultó ser un caso interesante porque presentó tres ADC simultáneos: cuello uterino, trompa de Falopio y ovario, se concluyó como un caso de neoplasia mülleriana múltiple.

Entre otros factores de riesgo, se involucran a las múltiples parejas sexuales, con un riesgo relativo de 10.9 veces si el número de parejas es mayor de 10; al inicio temprano de la actividad sexual, por debajo de 15 años tiene un riesgo relativo de 2 veces; y la presencia de infección por VPH⁽⁷⁾ esencialmente el tipo 18⁽⁵⁾, de manera que tanto los carcinomas epidermoides como los adenocarcinomas serían la consecuencia de una agresión a la célula de reserva por diversos tipos de virus papiloma oncogénico⁽⁵⁾. En nuestra serie encontramos un inicio temprano de relaciones sexuales en el 58.3% de los casos y el 33% de las pacientes había tenido tres o más parejas sexuales. Se ha establecido que entre el 50 y el 75% de los ADC del cuello uterino contienen secuencias de ADN de VPH cuando se realiza hibridización o test de reacción en cadena de las polimerasas (PCR)⁽¹¹⁾. En nuestros casos no se investigó la infección por VPH.

Con relación a la influencia de factores hormonales, experimentalmente se observó que ratas tratadas con medroxiprogesterona, desarrollaron adenocarcinoma en el curso de los próximos 10 años⁽⁵⁾. Ello llevó a relacionar el uso de ACO con el origen de la enfermedad y se estableció en algunos estudios que su uso por más de 10 años es un factor de riesgo importante, debido a la asociación entre ellos y la hiperplasia microglandular⁽¹²⁾, sin embargo, la mayoría de los recientes estudios no confirman este hallazgo^(6, 7). En realidad, si ellos inducen una hiperplasia microglandular, ésta regresa

con la suspensión de la terapéutica⁽⁵⁾. De hecho, la ausencia de hormonodependencia de los adenocarcinomas del cuello uterino permite establecer la posibilidad de conservar un ovario durante la realización del tratamiento quirúrgico⁽⁵⁾. Nuestros resultados no adelantan conclusiones al respecto puesto que a pesar de que el 40% de nuestras pacientes habían usado ACO, más del 60% de ellas lo usaron por menos de un año.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, confirmamos una vez más que el sangrado genital fue el motivo de consulta más común, con una frecuencia similar a la reportada en la literatura^(5, 7, 8). En estos casos, el examen clínico reveló la presencia de lesiones vegetantes o ulceradas, sin embargo, puede tratarse de una lesión endocervical de pequeño tamaño, en cuyo caso la paciente es asintomática. Aquí tienen especial importancia los estudios de despistaje, vale decir, la citología cervical, principalmente realizada con cepillo citológico, y la colposcopia. Con respecto a ésta, se ha dicho que las neoplasias glandulares ofrecen una interpretación colposcópica difícil. En etapas avanzadas de la enfermedad se observan las anomalías vasculares y la ulceración que permiten sospechar la malignidad. La lesión también puede presentarse bajo la forma de un ectropión atípico, constituido por papilas que blanquean irregularmente el ácido acético. Sin embargo, el estudio puede resultar normal en caso de pequeñas lesiones endocervicales⁽⁵⁾. A pesar de lo inespecífico de las lesiones, llama la atención la existencia de un "atlas de colposcopia" en el adenocarcinoma cervical⁽¹³⁾.

Un aspecto importante ha sido señalado por Maier y Nords⁽¹⁴⁾, quienes estudiaron la asocia-

ción del ADC del cuello uterino y la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), encontrando un 43% de coexistencia de ambas lesiones. Paiva y col.⁽⁸⁾ reportaron un caso con el antecedente de NIC tres años antes del ADC. En esta serie, dos de las pacientes tenían diagnóstico simultáneo de NIC y ADC tipo endometriode, para una asociación del 12,5%.

Es importante destacar el hecho de que recientemente se realizó una modificación a la clasificación de los carcinomas del cuello uterino (1994), según la cual, los mucoepidermoides y adenoescamosos, ya no pertenecen a los adenocarcinomas sino que están agrupados como otros tumores del cuello uterino⁽⁷⁾. Nosotros los incluimos en esta revisión, por cuanto, para el momento de diagnosticarse, fueron considerados adenocarcinomas basándose en la clasificación vigente.

En relación con el estadio al momento del diagnóstico, se reporta en un estudio que el 80% se encuentra en estadio I y II⁽⁷⁾. En el presente grupo las pacientes en estadio I y II representan el 76,8% del total.

Las tasas de sobrevida en cinco años para los estadios I a III se consideran de 83,7%, 48,0% y 28,2% respectivamente⁽¹⁵⁾. Tal como está descrito, no difieren en forma significativa de las establecidas para el carcinoma epidermoide. En nuestro material no podemos realmente dar tasas de sobrevida por dos factores fundamentales: en primer lugar porque se trata de un número pequeño de casos, y segundo lugar, tal vez el aspecto más importante, porque desconocemos el estado actual de 7 de nuestras pacientes (46,66%).

BIBLIOGRAFIA

1. Farnsworth A, Laverty C, Stoler M. Human papillomavirus messenger RNA expression in adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8:321-30.
2. Okagaki T, Tase T, Twiggs L, Carson L. Histogenesis of cervical adenocarcinoma with reference to human papillomavirus 18 as a carcinogen. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1989; 34:639-44.
3. Tase T, Okagaki T, Clark B, Twiggs L, Ostrow R, Faras A. Human papillomavirus DNA in glandular dysplasia and microglandular hyperplasia: Presumed precursors of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 73:1005-8.
4. Pickei H. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Arch STD HIV Res* 1994; 8: 189-98.
5. Tranbaloc P. Les adénocarcinomes du col utérin. *Contracept Fertil Sex* 1992; 20:652-6.
6. Jones M, Silverberg S. Cervical adenocarcinoma in young women: Possible relationship to microglandular hyperplasia and use of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1989; 73:984-9.
7. Wright T, Ferenczy A, Kurman R. Carcinoma and others tumors of the cervix. En: Kurman R, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4 ed. New York: Springer-Verlag; 1994 P:279-326.
8. Paiva de Alvarez S, Valverde M, Jiménez Villegas E. Adenocarcinoma del cuello uterino. Estudio clínico, citológico e histológico de once casos. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1986; 46:182-4.
9. Andersen E, Arffmann E. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a clinic-pathologic study of 36 cases. *Gynecol Oncol* 1989; 35:1-7.
10. Berkowitz RS, Ehrmann RL, Lavizzo-Mourey R, Knapp RC. Invasive cervical carcinoma in young women. *Gynecol Oncol* 1979; 8:311-6.
11. Wagoneer S, Anderson S, Van Eyck S, Fuller J, Luce M, Herbst A. Human papillomavirus detection and p53 expression in clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Obstet Gynecol* 1994; 84:404-8.
12. Ursin G, Peters R, Henderson B, d'Ablaing III G, Monroe K, Pike M. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994; 344:1390-4.
13. Ueki M. Cervical adenocarcinoma: A colposcopic atlas, Ishiaku EuroAmerica, Inc. St-Louis, Tokyo; 1985.
14. Maier R, Norris H. Coexistence of cervical intra-epithelial neoplasia with Primary Adenocarcinoma of the endocervix. *Obstet Gynecol* 1980; 56:361-4.
15. Leminen A, Paavonen J, Forss Matti, Wahlstrom T, Vesterinen E. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 65:53-9.