

ARTICULO**Adenocarcinoma de Cuello Uterino. Una patología en incremento.**

Lucrecia Contreras Irazabal^{1,2}, Susana Negrinho Rodríguez¹, Elizabeth Pelay Chacón¹

¹ Servicio de Patología. Hospital General "Dr. Egor Nucete H." San Carlos. Estado Cojedes.

² Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales "Dr. J. Witremundo Torrealba" (CIET-UC) San Carlos - Estado Cojedes.

Correspondencia: : Lucrecia Contreras

E-mail. lecontreras@uc.edu.ve

Tel.: + 58- 258- 4337089- 4334021 - 416 5480780.

Dirección Postal: Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales "Dr. J. Witremundo Torrealba" (CIET-UC).

Final Av. Ricaurte, adyacente al Hospital General "Dr. Egor Nucete H." San Carlos, Estado Cojedes, Venezuela.

Recibido: Octubre 2006

Aprobado: enero 2007

RESUMEN

A nivel mundial el adenocarcinoma primario del cuello uterino se ha incrementado en los últimos 30 años, presentándose entre 10 a 15% del total de lesiones epiteliales malignas en dicha localización, con pronóstico en dependencia del estadio clínico al momento del diagnóstico, tasa de sobrevivencia variable de 48 a 56% a los 5 años y recurrencias frecuentes. Con el propósito de conocer la frecuencia y características clínico-patológicas del adenocarcinoma primario de cuello uterino diagnosticado en el Servicio de Anatomía Patológica - Hospital "Dr. Egor Nucete H." San Carlos - Estado. Cojedes, se revisaron archivos de biopsias e historias médicas de todos los casos con ese diagnóstico en diez años (1995-2004). De 129 casos con tumores malignos de cuello uterino, 8 (6,2%) fueron adenocarcinomas: 2 diagnosticados durante el primer quinquenio y 6 en el segundo, con edad promedio de 49 años. El motivo de consulta en todos los casos fue sangramiento vaginal con manifestaciones clínico-patológicas variables desde cáncer oculto hasta lesión exofítica. El tejido resecaado se evaluó macroscópicamente y se procesó para estudio de microscopía óptica convencional. El tamaño promedio de la lesión fue 4 cms. Histológicamente predominaron las formas bien diferenciadas (subtipos mucinoso y endometriode). El estadio clínico IIb se registró en 3 pacientes (60%). Se evidenció incremento de la frecuencia de casos de adenocarcinoma cervical y deficiencias en la pesquisa de lesiones precursoras ya que en el 100% de los casos nunca se realizó citología antes del inicio de los síntomas.

Palabras Clave: adenocarcinoma, cuello uterino, anatomía patológica, Estado Cojedes, Venezuela.

ABSTRACT**Cervix Adenocarcinoma. Increasing pathology.**

Primary cervix adenocarcinoma has been increasing worldwide in the last 30 years, accounting for 10 to 15% of malignant epithelial lesions in that location. Outcome depends on clinical status at presentation; the rate of survival varies between 48% and 56% at five years with frequent relapses. Our purpose was to learn about the frequency, and clinical and pathological characteristics of primary cervix adenocarcinoma cases diagnosed in Department of Pathology, at the General Hospital "Dr. Egor Nucete H." in San Carlos, Cojedes State, Venezuela. Biopsy files and medical records over a ten-year period (1995-2004). were reviewed. From 129 cases with malignant tumors of the cervix, 8 (6.2%) were adenocarcinoma: two were found during the first five years, and six during the last five years. Mean age at presentation was 49 years old. The patients complained of vaginal bleeding with a varied clinical presentation from hidden cancer to exophytical lesion. The resected sample was examined macroscopically and was processed for routine optical microscopy. Mean extension of the lesion was 4 cm. The most frequent findings were well-differentiated forms (mucinous and endometrioid subtypes). Three patients (60%) were classified as clinical status IIb. An increase in the frequency of cervix adenocarcinoma was observed, as well as poor screening of early lesions, since 100% of cases had never had cytology tests prior to onset of symptoms.

Key words: adenocarcinoma, cervix, pathology, Cojedes state , Venezuela

INTRODUCCIÓN

El interés por el adenocarcinoma de cuello uterino (ADC-CU) se inició en la década de los 80 cuando en los países desarrollados, beneficiarios de la implementación de los programas de pesquisa, al analizarse las tendencias de la mortalidad por cáncer cervicouterino se observó, que si bien habían disminuido sustancialmente los casos de carcinoma escamocelular, aquéllos con diferenciación glandular habían aumentado, con el agravante de estar afectando poblaciones de mujeres jóvenes (1-4). De ahí, la gran inquietud en investigar sobre su epidemiología, comportamiento biológico, tratamiento, pronóstico, mejor caracterización clínico-patológica y factores de riesgo (5-8).

Ya se ha referido que el ADC-CU cuenta con una frecuencia mundial entre 10 a 15% de todos los carcinomas en dicha localización (9). En Estados Unidos y Europa Occidental se han señalado cambios en la frecuencia de ADC-CU, de 6% entre 1950-1960 a 20% en la década de los 70 (10). El análisis de los registros de cáncer en Inglaterra, reveló un incremento de la incidencia de ADC-CU de 0,5 x 100.000 mujeres con edades entre 30-34 años en 1971 a 4,5 x 100.000 mujeres del mismo grupo de edad en 1980 (1) y en Canadá de 1,3 x 100.000 mujeres entre 1970-1972 a 1,8 x 100.000 mujeres, entre 1994-1996 (2).

En Latinoamérica, diferentes instituciones han informado datos al respecto: el Instituto de Enfermedades Neoplásicas de México reportó una frecuencia de 6,5% de todos los cánceres de cérvix en el período comprendido entre 1985-1994 (11). En la Maternidad "Concepción Palacios" de Venezuela, 5,2% para el quinquenio 1979-1983 (12) con un incremento a 7,4% durante 1984-1994 (13). En la sección de Ginecopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly", Universidad Central de Venezuela (IAP-UCV) durante el período 1991 – 2001, el adenocarcinoma aportó 4,3% de los cánceres de cuello uterino (14), no obstante, se desconoce la tendencia de esta patología en el ámbito nacional.

El pronóstico de las pacientes con ADC-CU es controversial. Según algunas investigaciones es desfavorable, con probabilidad de ser más avanzados al momento del diagnóstico, más propensos a metástasis linfáticas y hematógenas tempranas así como a recurrencias tardías

(3, 6), siendo necesario además estar atentos a la presentación de los diferentes subtipos histológicos (9, 15, 16), ya que se han sugerido diferencias entre ADC-CU mucinosos y no mucinosos, relacionadas con el comportamiento biológico, posible agente etiológico y factores de riesgo (4, 5, 6, 17, 18). Otras investigaciones recientes han ajustado el pronóstico al estadio clínico y terapia, sin observar una diferencia significativa en relación al carcinoma escamocelular (7, 11, 17). En el Estado Cojedes no se ha reportado ningún estudio en relación con esta entidad nosológica.

El objetivo de esta investigación fue conocer la frecuencia y las características clínico-patológicas de los ADC-CU diagnosticados en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Dr. Egor Nucete H." de San Carlos Estado Cojedes (SAP-HENHSC), en el período comprendido entre enero 1995 y diciembre 2004.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación descriptiva y retrospectiva, a partir de los archivos de biopsias del SAP-HENHSC y los registros clínicos correspondientes. Se revisaron todos los casos diagnosticados como adenocarcinoma puro primario invasor de cuello uterino durante el período comprendido entre enero 1995 - diciembre 2004.

Para la recolección de la información se utilizó como instrumento una ficha donde se registraron datos de: identificación, mediante el número de cédula para evitar reseña de pacientes con biopsias repetidas; edad al momento del diagnóstico; factores de riesgo; forma de presentación clínica; resultados de la exploración ginecológica; estadio clínico; hallazgos patológicos macroscópicos y microscópicos.

El estudio incluyó 8 pacientes con muestras de tejido y extendidos citológicos disponibles, conformadas por 10 biopsias incisionales (incluyen 2 curetajes fraccionados), 2 piezas de histerectomía total más anexos bilaterales y 3 citologías. Todos los especímenes quirúrgicos se recibieron fijados en formol al 10% y fueron procesados para estudio de microscopía óptica convencional por técnicas habituales (19). Las secciones histológicas fueron coloreadas con Hematoxilina Eosina (HE), se clasificaron en subtipos y se gradaron según su diferenciación, de acuerdo a los criterios morfológicos microscópicos señalados en el sistema de clasificación para cáncer cervical propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9). El estadio clínico de las pacientes fue establecido de acuerdo a las recomendaciones de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 1994 (20).

Los datos registrados fueron organizados para su interpretación en cuadros con distribución de frecuencias absolutas y relativas porcentuales. En relación a las edades de las pacientes se calcularon estadísticos descriptivos: promedio, mediana, modo y rango.

RESULTADOS

Del total de 4.211 biopsias registradas por patología de cuello uterino, se diagnosticaron 129 carcinomas invasores de cervix (71 en el primer quinquenio y 58 en el segundo); 11 casos con diagnóstico de adenocarcinoma, entre los cuales se excluyeron 3 por las siguientes razones: 1) Alta sospecha de primario endometrial. 2) Reclasificación de un caso como adenoescamoso. 3) Material histológico escaso con marcados artificios técnicos.

Se consideraron adenocarcinoma puro primario invasor de cuello uterino a 8 casos para 6,2% de todos los cánceres invasores en esa localización durante el período de estudio. Hay que señalar que 2 casos (2,8%) se presentaron durante el primer quinquenio y 6 (10,3%) en el segundo. La edad promedio de las pacientes fue 49 años con una moda de 37 años, mediana entre 41 y 44 años, rango de 34 a 69 años. La forma de presentación clínica fue sangramiento genital en todos los casos (100%). Los hallazgos en la exploración ginecológica son expuestos en la Tabla 1.

Tabla 1: Pacientes con Adenocarcinoma Primario Invasor de Cuello Uterino
Exploración ginecológica

Hallazgos	Número	%
Lesión exofítica	4	50
Lesión polipoide	1	12,5
Atípicia colposcópica	1	12,5
Sin lesión evidente	2	25
Total	8	100

El tamaño promedio de la lesión fue 4 cm, con una dispersión entre 3 y 6 cm. El grado histológico fue bien diferenciado en todos los casos. La distribución según subtipos de adenocarcinomas es presentada en la Tabla 2.

Tabla 2: Pacientes con Adenocarcinoma Primario Invasor de Cuello Uterino según subtipos histológicos

Subtipos histológicos	Número	%
Mucinoso tipo endocervical	3	37,5
Endometrioide	3	37,5
Desviación mínima	1	12,5
Seroso	1	12,5
Total	8	100

El estadio clínico fue registrado en 62,5% (5/8) de las pacientes. En ellas, 60% (3/5) se ubicaron en estadio FIGO IIb y 40% (2/5) en estadio FIGO Ib, siendo referidas a hospitales oncológicos en otras localidades para tratamiento definitivo. El seguimiento a largo plazo solo fue posible en 2 pacientes (25%) en quienes la lesión no fue evidente durante la exploración ginecológica debido a su ubicación en el canal endocervical, hacia el orificio cervical interno. En el primer caso, una paciente de 69 años de edad, fue intervenida quirúrgicamente con diagnóstico ecográfico de tumor de ovario. El espécimen quirúrgico de histerectomía total demostró una lesión exofítica estenosante de canal endocervical hacia el orificio cervical interno, lo que ocasionó un hematometra.

El diagnóstico histopatológico fue adenocarcinoma endocervical bien diferenciado de tipo endometrioide, con siembras aisladas en cavidad uterina sin compromiso del miometrio y

metástasis en la desembocadura de la trompa de Falopio izquierda en ausencia de alteraciones premalignas en la mucosa endometrial. La paciente falleció durante los seis meses siguientes con enfermedad metastática. El segundo caso se trató de una paciente de 37 años de edad a quien en estudio preoperatorio por fibromatosis uterina se le diagnosticó adenocarcinoma en biopsia referida como endometrial. En la pieza de histerectomía total se verificó adenocarcinoma endocervical de desviación mínima, coexistiendo con fibromatosis uterina gigante; tres años después está viva y libre de enfermedad neoplásica.

En todos los casos se registraron algunos factores de riesgo. Ninguna (100%) de las pacientes había participado en el programa de pesquisa de cáncer de cuello uterino. En los tres casos que tenían citología, ésta fue tomada como parte de los estudios diagnósticos relacionados con el motivo de consulta: una con resultado positivo para el diagnóstico de adenocarcinoma y dos falsos negativos por ausencia de células neoplásicas en los extendidos citológicos examinados. El 25% (1/4) reportó ingesta de anticonceptivos orales (ACO) durante los últimos once años; 100% (3/3) refirió sexarquia antes de los 18 años de edad y dos o tres compañeros sexuales; 50% (2/4) eran multíparas.

DISCUSIÓN

En los últimos 30 años a nivel mundial, estudios epidemiológicos han reportado un incremento en la frecuencia absoluta y relativa del ADC-CU, con amplias variaciones geográficas (21). En este estudio observamos una frecuencia de adenocarcinoma puro de 6,2% de todos los cánceres invasores de cuello uterino en 10 años, similar a la observada en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas de México (6,5%) entre 1985 y 1994 (11) y en el Instituto de Patología Tumoral Karolinska Sjukhuset de Estocolmo (6,1%) entre 1958 y 1969 (5); mayor a la observada en la Maternidad Concepción Palacios de Venezuela (5,2%) entre 1979 y 1983 (12) y en la sección de Ginecopatología del IAP-UCV (4,3%) entre 1991-2001 (14); y menor a la informada según los registros de cáncer (20%) para los Estados Unidos (17) y algunos países europeos (8).

Cuando analizamos la presentación por quinquenio observamos un incremento en la frecuencia absoluta y relativa, ya que solo 2 casos fueron diagnosticados entre 1995 – 1999 representando 2,8% de los cánceres invasores en esa localización y entre 2000 – 2004 los 6 casos restantes, lo cual representó 10,3% de los cánceres invasores de cervix uterino para ese período, coincidiendo ello con otros reportes en el ámbito mundial y nacional (3, 12, 13, 17). La explicación de esta tendencia que parece acentuarse a partir de la década de los 80 es controversial, algunos autores opinan que se trata de un efecto cohorte, estimando que las mujeres nacidas entre 1953 y 1957 tienen nueve veces mayor riesgo que las nacidas entre 1937 y 1941 (1). Otros señalan que es un efecto de la pesquisa, por introducción de mejores instrumentos para muestreo del canal endocervical (17).

En nuestra serie la mayoría de las pacientes eran menores de 50 años, con edades entre 34 y 44 años, similar a lo reportado en otras series en Venezuela (12-14), México, Estados Unidos y algunos países europeos (3, 5, 11). Todas las pacientes estaban sintomáticas al momento del diagnóstico; el motivo de consulta fue sangrado genital anormal en el 100% de los casos, coincidiendo esto con todos los reportes mundiales y nacionales que lo refieren como el síntoma más común.

La falta de realización periódica de una citología es uno de los factores de riesgo más importante para cáncer cervico-uterino (9, 10, 15), sin embargo solo una minoría de ADC-CU

son detectados a través de la pesquisa con citología en las diferentes series (10). En este estudio ninguna de las pacientes participó en el programa de pesquisa de cáncer de cuello uterino; durante los estudios diagnósticos dos de ellas obtuvieron resultado citológico falso negativo, por error de muestreo, puesto que las lesiones no eran clínicamente evidentes al estar ubicadas profundamente en el canal endocervical. Con respecto a los demás factores de riesgo registrados, son similares a los reportados para la variedad escamosa de cáncer de cuello uterino, sin embargo el pequeño número de casos impide establecer relaciones estadísticas concluyentes.

El volumen del tumor primario es considerado un factor pronóstico extremadamente importante (3), habiéndose relacionado con el estadio clínico y la variedad histológica. En nuestra data el tamaño de la lesión superó los 3 cm. en la mayoría de los casos, a pesar de que predominaron las variantes histológicas bien diferenciadas, de adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical y adenocarcinoma endometriode, hallazgo que no coincide con lo informado en la literatura mundial, probablemente como consecuencia del diagnóstico tardío (9, 20).

En base a los datos obtenidos podemos concluir que en el SAP-HENHSC se observó un incremento en la frecuencia de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma cervical en el período estudiado. Los casos se diagnosticaron en etapa avanzada. Las pacientes no participaron en el programa de pesquisa de cáncer de cuello uterino. Queda por definir con observaciones futuras, si esto representa una tendencia para el Estado Cojedes pues el SAP-HENHSC constituye un servicio de referencia regional. Finalmente estos resultados deben motivar la reflexión acerca de cómo mejorar la pesquisa de las lesiones precursoras del cáncer invasor de cuello uterino en nuestra región.

AGRADECIMIENTOS: *Al Prof. Cruz Manuel Aguilar y a Generoso Cosenza por la revisión crítica del texto.*

BIBLIOGRAFIA

1. Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet* 2001; 357: 1490-1493.
2. Liu Sh, Semenciw R, Mao Y. Cervical Cancer: the increasing incidence of adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAS* 2001; 164: 1151-1154.
3. Eifel P, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990; 65: 2507-2514.
4. Alfsen GC, Thoresen SO, Kristensen GB, Skovlund E, Abeler VM. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups. *Cancer* 2000; 89: 1291-1299.
5. Moberg PJ, Einhorn N, Silfverswärd C, Söderberg G. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1986; 57: 407-410.
6. Korhonen MO. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and prognostic significance of histology. *Cancer* 1984; 53: 1760-1763.
7. Lee KBM, Lee JM, Park CY, Lee KB, Cho HY, Ha SY. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1569-1573.
8. Leminen A, Paavonen J, Forss M, Wahlström T, Vesterinen E. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 65: 53-59.

9. Tavassoli FA, Devilee P. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003. p.259-279.
10. Wrigth TC, Ferenczy A, Kurman RJ. Carcinoma and other tumors of the cervix. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5ta ed. New York: Springer-Verlag; 2002.p.325-381.
11. Becerra M, Álvarez LM, Santos Ortiz CL, Galdos Kajatt OE, Morales Quedena O. Adenocarcinoma de cuello uterino. Estudio de 648 casos. Gynecol & Obstet. 2000; 46: 70- 74.
12. Paiva S, Valverde MA, Jiménez E. Adenocarcinoma de cuello uterino: estudio clínico, citológico e histológico de once casos. Rev Obstet Gynecol Venez 1986; 46: 182-184.
13. Jiménez E, Gonzalez M, Paiva S, Jiménez JF. Adenocarcinoma de cuello uterino. Rev Venez Oncol 1999; 11: 95-104.
14. Lorenzo CJ, Naranjo M, García V. Adenocarcinoma del cuello uterino. Estudio clínico-patológico. VII Congreso Venezolano de Patología. Sociedad Venezolana de Anatomía Patológica. Caracas, Venezuela 2004.
15. Kurman R, Norris H, Wilkinson E. Tumors of the Cervix, Vagina and Vulva. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C. 1992. p.83-102.
16. Fu Y, Reagan J. Pathology of the cervix, vagina and vulva. Major problems in pathology. W.B. Saunders company. Philadelphia.1989.p.287-312.
17. Zaino RJ. Glandular lesions of the uterine cervix. Mod. Pathol 2000; 13: 261-274.
18. Rombaut RP, Charles D, Murphy A. Adenocarcinoma of the cervix. Cancer 1966; 19: 891-900.
19. Armed Forces Institute of Pathology. Laboratory Methods in Histotechnology. Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH, editors. American Registry of Pathology; 1992. p. 29-58.
20. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Gynecologic cancer: section 1: Cancer of the cervix, vagina and vulva. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles & practice of oncology. 7ma ed. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins; 2005.
21. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muños N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinoma. Int J Cancer 1998; 75: 536-545.