

## TRABAJO DE INVESTIGACION:

### CANCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES MAYORES DE 76 AÑOS. COMPARACION CON PACIENTES MENORES DE 25 AÑOS

Carlos Castellano Soule \* Carlos Santos Ortiz \*\* Jorge García La Madrid \*\*\* Oscar Barriga Noriega \*\*  
Ricardo Galdos Hidalgo \*\*

#### RESUMEN

*De las 17,326 pacientes con cancer de cuello uterino registradas en el INEN entre 1952 y 1979, 403 tenían 76 años o más al momento del diagnóstico (2.3%).*

*El promedio de edad en este grupo fue 80.6 años y la edad más avanzada fue 99 años. El inicio de relaciones sexuales fue a los 19 años como promedio y el período de latencia 61 años, lo cual contrasta con los 16 y 7 años correspondientes al grupo de 123 pacientes menores de 25 años. La distribución por estadios clínicos mostró predominio de enfermedad avanzada en las añosas, aunque el compromiso parametrial (comparación entre estadios A y B) fue significativamente menor ( $p < 0.001$ ) que en las jóvenes, posiblemente debido a cambios anatómicos involutivos. El carcinoma epidermoide fue el tipo predominante y significativamente más frecuente (98%) en las mayores de 76 años, con menor incidencia de adenocarcinoma y carcinoma mucoepidermoide. El infiltrado linfoplasmocitario del estroma cervical fue más frecuente en las pacientes jóvenes, en las cuales se advirtió una relación inversa entre esta reacción y la extensión de la enfermedad. La ausencia de estas características en las pacientes añosas podrían ser interpretadas como una disminución de la capacidad de respuesta frente a la agresión neoplásica.*

#### SUMMARY

*403 patients with cervical carcinoma were over 75 years old (2.3%) out of 17,326 patients registered at Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas between 1952 and 1979. The oldest patient in this series was 99 and the mean age was 80.6. The mean age at first coitus was 19 and the latency period 61 years which is in contrast with 16 and 7 years in the younger group (123 patients younger than 25). The clinical stage distribution showed predominance of advanced in older women, although parametrial involvement was significantly less frequent ( $p < 0.001$ ) than in the younger group (comparison between stages A and B), possibly due to age-related anatomic involutinal changes. The predominant histologic type, squamous carcinoma, was significantly more frequent (98%) in older women, with less adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma. Stromal infiltrate of lymphocytes and plasma cells was more frequent in younger women and an inverse relationship between this reaction and the extent of disease was noted. The absence of these features in the elderly could be interpreted as an expression of diminished capacity of response to carcinoma antigens.*

\* Jefe Departamento de Ginecología del INEN.

\*\* Departamento de Ginecología del INEN.

\*\*\* Departamento de Patología del INEN.

## INTRODUCCION

El cáncer de cuello uterino en mujeres de edad avanzada es relativamente raro y la literatura a este respecto es escasa, existiendo solamente tres series que se refieren a pacientes mayores de 70 años (8, 12, 15). Por otro lado hay un aumento en las tasas de incidencia de cáncer de cervix en mujeres jóvenes (7, 10) y los reportes aunque contradictorios en algunos aspectos revelan características interesantes.

El análisis de la única serie publicada en pacientes menores de 25 años (4) constituida por 123 casos del INEN, mostró datos reveladores en cuanto a edad del primer coito, periodo de latencia, frecuencia de adenocarcinoma, estadios clínicos e influencia del número de gestaciones en el estadio clínico. Esto nos llevó a estudiar el grupo etario opuesto (mayores de 76 años) con el convencimiento de que la comparación de los diversos aspectos del cáncer de cuello uterino en edades extremas revelaría diferencias importantes.

## MATERIAL Y METODOS

En el período de 27 años comprendido entre 1952 y 1979, se atendieron 17,326 pacientes con diagnóstico de cáncer invasor de cuello uterino en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, de las cuales 403 casos evaluables tenían 76 años o más al momento del diagnóstico, lo cual constituye el 2.3% de nuestra casística.

Se han estudiado las características de este grupo en comparación con el grupo de pacientes con cáncer de cervix menores de 25 años, constituido por 123 casos evaluables (0.7%) y cuyo análisis fue publicado anteriormente (4). Se ha comparado preferentemente la edad, gravidez, inicio de relaciones sexuales, periodo de latencia, estadios clínicos, compromiso parametrial y características anatomopatológicas tales como tipo histológico, tipo celular, grado de diferenciación, infiltrado linfoplasmocitario y reacción desmoplástica.

## RESULTADOS

### Edad

La figura 1 muestra la distribución etaria. El mayor número de pacientes están en el primer quinquenio, disminuyendo paulativamente en los siguientes. La edad media fue 80.6 años. La edad máxima fue

FIGURA 1

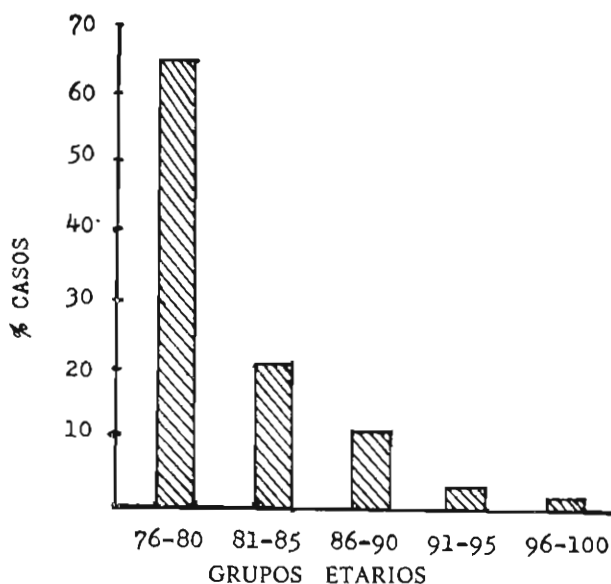


FIGURA 1: Distribución por edad de las pacientes con cáncer de cuello uterino mayores de 76 años.

99, correspondiendo a una sola paciente portadora de carcinoma epidermoide mediante diferenciado.

### Edad del primer coito y período de latencia

De la información disponible a este respecto en 227 pacientes se obtuvo una edad media de inicio de relaciones sexuales de 19 años, con un rango de 12 a 38 años. En contraste la edad media del primer coito en el grupo de mujeres jóvenes fue significativamente menor (16 años). El cuadro 1 muestra además como expresión de dicha diferencia que solamente el 61% tuvieron 19 años o menos al iniciar su vida sexual, mientras que el 88% de las pacientes jóvenes estaban en tal situación.

El tiempo transcurrido entre el primer coito y el diagnóstico de la neoplasia es 61 años como promedio en las pacientes añosas, mucho más prolongado que el período de latencia de 7 años encontrado en las paciente menores de 25 años (Cuadro N° 2).

### Gravidez y su influencia en los estadios clínicos

La historia obstétrica reveló 3,073 embarazos en 398 pacientes, dando un promedio de 7.8 por cada

CUADRO N° 1  
EDAD PRIMER COITO

Edad	> 76 Años N° Casos	%	< 25 Años N° Casos	%
12	1		1	
13	1		4	
14	5		14	
15	31		26	
16	26	61	15	88
17	23		8	
18	35		15	
19	17		5	
20	40		7	
21	1		3	
22	17		1	
23	12		1	
24	3			
25	12			
26	1			
27	5			
28	1			
29	3			
30	1			
33	1			
35	1			
38	1			
Total	227		100	
Media	19		16.4	

paciente. Siete fueron nuligrávidas (1.73%) en contraste con una media de 3.5 embarazos y 8.1% de nuligravidez en las menores de 25 años.

No se encontró influencia del número de gestaciones sobre la distribución por estadios clínicos. El (Cuadro N° 3) no muestra diferencia entre nuligrávidas, multigrávidas de 1 a 5 y el grupo con seis o más gestaciones, en las pacientes mayores de 76 años, en consecuencia el efecto protector que ofrece la gravidez moderada (de 1 a 5) a las pacientes menores de 25 años y que fue reportado anteriormente (4) no se observa en las pacientes añosas.

*Estadios clínicos*

Los estadios clínicos fueron determinados de acuerdo a la clasificación de la FIGO. El (Cuadro N° 4) muestra diferencias significativas en la distribución de estadios en ambos grupos etarios, con una

CUADRO N° 2  
PERIODO DE LATENCIA

Media	> 76 Años	< 25 Años
Edad del paciente	80	23
Edad primer coito	19	16
Período de latencia	61	7

mayor proporción de casos avanzados en las pacientes añosas ( $p < 0.001$ ) Por otro lado se compararon los estadios A versus los B tratando de estudiar el compromiso parametrial (Cuadro N° 5) encontrándose que los estadios B son significativamente menos frecuentes en las pacientes mayores de 76 años ( $p < 0.005$ ).

Durante el mismo período de 27 años se registraron 1,247 casos de cáncer in situ de cervix, de los cuales solamente 4 tenían más de 76 años de edad (0.3%).

*HISTOPATOLOGIA*

El carcinoma epidermoide fue el tipo histológico predominante en las pacientes de ambos grupos etarios, sin embargo fue significativamente más frecuente en las pacientes añosas ( $p < 0.001$ ), grupo en el cual encontramos 98% de carcinoma escamoso y 0.7% de adenocarcinoma. (Cuadro N° 6) y carcinoma mucoepidermoide.

El análisis comparativo de otros aspectos microscópicos tales como grado de diferenciación, tipo celular, queratinización y reacción desmoplástica estromal no mostró diferencias entre ambos grupos de edades extremas, a excepción de la infiltración linfoplasmatocitaria del estroma que fue menos importante en las mayores de 76 años ( $p < 0.001$ ) (Cuadro N° 7).

Hemos tratado de investigar la influencia que tiene cada característica histológica sobre la evolución de la enfermedad correlacionándolas con los estadios tempranos y avanzados. Así vimos que en las pacientes añosas no hay influencia significativa, sin embargo en las pacientes menores de 25 años se evidencia una cierta correlación entre el infiltrado linfoplasmatocitario y la incidencia de estadios tempranos (Cuadro N° 8) sugiriendo que éste tendría un efecto protector.

CUADRO Nº 3

## INFLUENCIA DE LA GRAVIDEZ EN LOS ESTADIOS CLINICOS

Edad	Nº EMBARAZOS					
	0 Estadios III - IV		1 - 5 Estadios III - IV		6 Estadios III - IV	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
> 76	6	86	87	74	201	74
< 25	8	80	34	33	7	87*

\* p &lt; 0.05

CUADRO Nº 4

## DISTRIBUCION POR ESTADIOS CLINICOS

Estadio Clínico	> 76 Años		< 25 Años	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%
I	14	3	14	11 *
II	92	23	60	49 *
III	229	57	43	35 *
IV	68	17	6	5 *
Total	403	100	123	100

\* p &lt; 0.001

CUADRO Nº 6

## TIPOS HISTOLOGICOS

Tipos	> 76 Años		< 25 Años	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%
Epidermoide	295	98	104	85 *
Adenocarcinoma	3	0.7	8	6.5 *
Mucoepidermoide	3	0.7	8	6.5 *
Adenoescamoso	1	0.3	—	—
Mucoelular	1	0.3	—	—
Indiferenciado	—	—	3	2
Total	403	100	123	100

\* p &lt; 0.001

CUADRO Nº 5

## COMPROMISO PARAMETRIAL

(ESTADIOS II - III - IV)

Estadio Clínico	> 76 Años		< 25 Años	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%
A	51	13	2	2 *
B	338	87	107	98 *
Total	389	100	109	100 *

\* p &lt; 0.005

CUADRO Nº 7

## INFILTRADO ESTROMAL

LINFOPLASMOCITARIO

Infiltrado Estromal Linfoplasmocitario	> 76 Años		< 25 Años	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%
+	122	31	15	14
++	237	69	89	86 *
+++				
Total	395	100	104	100

\* p &lt; 0.001

CUADRO N° 8

CORRELACION ENTRE INFILTRADO  
LINFOPLASMOCITARIO Y ESTADIO EN  
≤ 25 AÑOS

<i>Linfoplasmocitario Infiltrado</i>	<i>N° Casos</i>	<i>%</i>	<i>N° Casos</i>	<i>%</i>
	<i>Estadios I - II</i>		<i>Estadios III - IV</i>	
+	3	8	5	22
++	22	61	15	65
+++	11	31	3	13

## COMENTARIO

Se estudiaron muchos aspectos relativos al cáncer de cervix en estos grupos etarios extremos, sin embargo en este reporte preferimos referirnos a los datos más significativos e interesantes.

La literatura referente a mujeres añosas con cáncer de cervix es más escasa que la relativa a las jóvenes. La nuestra es la única serie que se refiere a pacientes mayores de 76 años.

Kucera reporta 12.1% de mujeres sobre los 70 años en una casuística de 7,158 pacientes (8). Tamura señala 6.2% para el mismo grupo etario (15). Siegler en detección citológica encontró 20% de pacientes con carcinoma invasor que tenían más de 60 años de edad (13). Sablinska presenta 86 pacientes mayores de 70, pero excluye estadio IV (12). La distribución etaria de esta serie está de acuerdo con los hallazgos de Galvez Brandon quien encontró un aumento de la incidencia de carcinoma del cervix hasta los 70 años, produciéndose un decrecimiento a partir de dicha edad (6).

El promedio de edad de inicio de relaciones sexuales, 19 años, es similar al reportado por Barriga (1) para pacientes post-menopáusicas con cáncer de cervix y menor que el de 21.6 años correspondiente a mujeres post-menopáusicas normales. Este hallazgo aboga en favor del rol que juega el inicio temprano de la vida sexual en el desarrollo de la neoplasia cervical.

Los factores que contribuyen a un período de latencia tan prolongado en las pacientes añosas son probablemente múltiples y difíciles de explicar con el conocimiento actual, sin embargo es posible que el inicio de la vida sexual a una edad relativamente mayor contribuya a ello. Por otro lado, es tentador considerar el rol que jugaría la infección cervical a papilomavirus humano.

Actualmente existe una gran cantidad de datos que relacionan al papilomavirus humano (PVH) con la etiología del cáncer de cuello uterino (14) y se han identificado diferentes tipos relacionados con diversos grados de neoplasia cervical preclínica y cáncer invasor, de modo que podría especularse que el tipo de PVH involucrado en cada caso podría ser un factor importantísimo en la determinación del período de latencia.

El efecto protector que un número moderado de embarazo (1 a 5) proporciona a pacientes menores de 25 años, se pierde en las pacientes mayores. Kurohara (9) demostró que la gravidez moderada se correlaciona con estadios menos avanzados en pacientes de 30 a 59 años de edad, y que este efecto no se observa en pacientes de mayor edad. Estos hallazgos pueden ser explicados por cambios fisiopatológicos que ocurren en las fibras elásticas y colágenas del estroma cervical, producidos por embarazos repetidos, partos y envejecimiento.

La distribución por estadios clínicos es similar a la encontrada por Kucera (8) quien reportó 11% para el estadio I, 23% para el II, 57% para el III, y 8% para el IV, aunque el estadio IV que representa la prevalencia es más frecuente en nuestra serie. La comparación con pacientes menores de 25 años y de 25 a 75 años revela que los estadios se hacen más avanzados conforme progresa la edad, lo cual puede ser explicado por una demora en el diagnóstico condicionada por un pobre nivel educacional de las pacientes y poco acceso al examen ginecológico y citológico.

No es sorprendente que el carcinoma in situ fue 5 veces menos frecuente en las ancianas (0.3) que en las jóvenes (1.7%). Esto está de acuerdo con las publicaciones que señalan aumento de las tasas de detección de carcinoma in situ en mujeres menores de 35 años (5, 10).

Los estadios B se presentan menos frecuentemente en las pacientes añosas demostrando un compromiso relativamente tardío del tejido parametrial, debido probablemente a cambios involutivos como fibrosis y obliteración de canales venosos y linfáticos que dificultan la progresión de la neoplasia en esa dirección.

Kjorstad encontró adenocarcinoma en el 5% de una serie de 2,002 casos, siendo constante este porcentaje en todas las edades, en contraste, nosotros encontramos 6.5% de adenocarcinoma en las jóvenes y solamente 0.7% en las añosas, tendencia que concuerda básicamente con otros reportes foráneos (2, 7).

La infiltración del estroma cervical por linfocitos

y células plasmáticas es más frecuente en el grupo de mujeres jóvenes y podría jugar un rol protector contra el avance de la enfermedad (11), puesto que se correlaciona en cierto grado con estadios tempranos. La

ausencia de este hallazgo en mayores de 76 años puede ser interpretado como una expresión de menor capacidad de respuesta frente a la agresión neoplásica y requiere en todo caso de estudios adicionales.

### REFERENCIAS

- 1.—Barriga, O. Algunos factores epidemiológicos en el cáncer de cuello uterino de la mujer peruana. Tesis de Bachiller. Univ. Nac. San Marcos Lima, Perú, 1954.
- 3.—Castellano, C. y col. Cáncer de cuello uterino como proger patients. *The Lancet*, January 29; 248, 1983.
- 3.—Castellano, C. y col. Cancer de cuello uterino como problema de salud pública en el Perú. *Diagnóstico* 7 (1): 14, 1981.
- 4.—Castellano, C. et al. Invasive carcinoma of the uterine cervix in women younger than 25 years. *Carcinoma of the cervix, biology and diagnosis. Developments in Obstetrics and Gynecology*. Vol. 6. Hafes & Smith: 15, 1982.
- 5.—Cecchini, S. Cervical intracpithelial neoplasia in younger women. *The Lancet*, October 23: 926-27, 1982.
- 6.—Galvez Brandon, J. Un programa de registro de incidencia de cancer en Lima Metropolitana, 1973.
- 7.—Hall, S. Monaghan, J. Invasive carcinoma of the cervix in younger women. *The Lancet*, September 24: 731, 1983.
- 8.—Kucera, V. et al. Primary radiotherapy for cervical carcinoma in elderly women. *Fortschritte Der Medizin*, 97 (40): 445, 1979.
- 9.—Kurohara, S. et al. Relation of gravidity and age to prognosis and clinical stage in uterine cervix cancer. *Cáncer* 26: 39, 1970.
- 10.—Mould, R., Williams, R. Age distribution of cancer of the cervix uteri. *British Medical Journal*, 9 February: 366, 1980.
- 11.—Norris, H. et al. *The uterus*. Baltimore. The Williams & Wilkins Company, 1973.
- 12.—Sablinska, B. Carcinoma of the uterine cervix in women over 70 years of age. *Ginecolic Oncology* 7: 128, 1979.
- 13.—Siegler, E. Cervical carcinoma in the aged. *Amer. J. Obst. & Gyn.* 103 ((8): 1093, 1969.
- 14.—Syrjänen, K. et al. Cervical papillomavirus infection progressing to invasive cancer in less than three years. *The Lancet*, march 2: 510-11, 1985.
- 15.—Tamura, H. et al. Treatment and prognosis of aged patients with uterine cervical cancer. (Meeting abstract). Osaka Hospital, Japan, 1982.